



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"

TÍTULO

*ANALISIS COMPARATIVO DE RESPUESTA TERAPEUTICA DE  
MICOFENOLATO DE MOFETILO VS ESTEROIDE SISTEMICO EN PACIENTES  
CON ORBITOPATIA DISTIROIDEA MODERADA ACTIVA EN EL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES OFTALMOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI*

TESIS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA  
EN LA ESPECIALIDAD DE OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:  
DR. MORALES HERNANDEZ JOSE ANTONIO JAIR

TUTOR PRINCIPAL:  
DRA. ESTRADA AGUIRRE ADELA

---

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

IDENTIFICACIÓN DE LOS AUTORES:

<b>DATOS DEL ALUMNO</b>	
<b>Nombre</b>	Morales Hernandez José Antonio Jair
<b>Universidad</b>	Universidad Nacional Autónoma De México
<b>Adscripción</b>	Facultad De Medicina
<b>Teléfono</b>	Residente de tercer año Oftalmología
<b>Correo electrónico</b>	5587971120
	jairmoralesh@gmail.com
<b>TUTOR PRINCIPAL</b>	
<b>Nombre</b>	Estrada Aguirre Adela
<b>Especialidad</b>	Cirujano oftalmólogo, subespecialidad en orbita, parpados y via lagrimal.
<b>Adscripción</b>	Médico adscrito del servicio de Orbita, parpado y via lagrimal del Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI.
<b>Teléfono</b>	4431213070
<b>Correo Electrónico</b>	eade17@gmail.com

INDICE	
Abreviaturas	4
Resumen	5
Marco Teórico	6-15
Planteamiento del problema	16
Justificación	16
Pregunta de investigación	16
Hipótesis	16
Objetivos	17
Objetivo general	
Objetivos específicos	
Material y métodos	18
Diseño del estudio	
Lugar del estudio	
Universo del estudio	
Muestreo	
Criterios de selección	19
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Análisis estadístico	19
Definición de variables	20-24
Definición conceptual	
Definición operacional	
Aspectos éticos	25-26
Factibilidad	27
Recursos humanos	
Recursos materiales	
Cronograma de actividades	27
Bibliografía	28-29

## ABREVIATURAS

- OT: Oftalmopatía distiroidea
- HTO: Hipertensión Ocular
- PIO: Presión Intraocular
- YRA: Yodo Radioactivo
- TSH: Hormona estimulante de tiroides
- TSH-R: Receptor de hormona estimulante de tiroides
- CAS: criterios estandarizados por la puntuación de actividad clínica
- MEP: Metilprednisolona
- IV: Intravenoso
- HE CMN SXXI: hospital de especialidades centro médico nacional siglo XXI
- GAG: Glucosaminoglucanos
- ECA: Estudio clínico aleatorizado

## RESUMEN

Análisis comparativo de respuesta terapéutica de micofenolato de mofetilo vs esteroide sistémico en pacientes con orbitopatía distiroidea moderada activa en el hospital de especialidades oftalmología centro medico nacional siglo XXI.

**Antecedentes:** La oftalmopatía distiroidea (OT; denominada también oftalmopatía de Graves, oftalmopatía tiroidea, orbitopatía asociada al tiroides, orbitopatía tiroidea, exoftalmos tirotóxico, entre otros términos) es un trastorno inflamatorio autoinmunitario de causa todavía desconocida. Sin embargo, los signos clínicos son característicos e incluyen una combinación de retracción palpebral, proptosis, miopatía extraocular restrictiva y neuropatía óptica. Aunque se asocia típicamente al hipertiroidismo de Graves, la OT puede aparecer con la tiroiditis de Hashimoto o aparecer en ausencia de disfunción tiroidea. La evolución de la OT no es siempre paralela a la evolución de la actividad tiroidea o al tratamiento de los trastornos tiroideos. El estudio y seguimiento de estas alteraciones oculares podrían contribuir a la elaboración de un protocolo de protección ocular para disminuir su frecuencia y mejorar la calidad de vida del paciente.

**Objetivo:** Investigar la respuesta terapéutica del paciente con orbitopatía distiroidea al recibir tratamiento de micofenolato de mofetilo vs esteroide sistémico del HECMNSXXI. Definiendo como buena respuesta terapéutica la evolución a una orbitopatía distiroidea leve inactiva en un periodo menor o igual a 3 meses del inicio de la terapia farmacológica.

**Material y métodos:** Se realizará un estudio observacional, analítico y retrospectivo en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro social. Incluyendo en el estudio a todos aquellos pacientes mayores de 18 años que cumplan los criterios de inclusión. Se revisarán los expedientes correspondientes a los pacientes de enero 2020 a julio del 2023.

**Recursos e infraestructura:** Los recursos o infraestructura serán propios de los investigadores y la institución médica participante. Se utilizará expedientes clínicos de los pacientes asegurados por la institución; así como recursos propios de la institución como equipos de computo para revisar expedientes electrónicos. No se requiere apoyo económico para este estudio.

**Experiencia del grupo:** El HECMNSXXI cuenta con recursos humanos consistentes en médicos con años de experiencia en el área y en metodología de investigación.

**Tiempo para desarrollarse:** Se planea recabar datos para el estudio en aproximadamente 6 meses para posteriormente comenzar el análisis de estos.

## MARCO TEÓRICO

### Patogenia

Durante la última década, el interés de las investigaciones in vitro se ha desplazado desde los músculos extraoculares/miocytes hacia los fibroblastos orbitarios como diana principal del proceso inflamatorio asociado a la OT. El hallazgo de que el fenotipo de los fibroblastos orbitarios es distinto al de los fibroblastos de otras localizaciones del cuerpo se considera especialmente importante. Los fibroblastos orbitarios, mediante la expresión de receptores de superficie característicos, gangliósidos y genes proinflamatorios, juegan un papel activo en la modulación del proceso inflamatorio. A diferencia de los fibroblastos de otras regiones corporales, los orbitarios expresan receptores de CD40, que se suelen encontrar en los linfocitos B. Cuando se unen al CD154 de los linfocitos T, se produce una regulación al alza de varios genes proinflamatorios de los fibroblastos, incluidas las interleucinas IL-6 e IL-8, y la prostaglandina E2 (PGE2). Posteriormente aumenta la síntesis de hialuronato y de glucosaminoglucanos (GAG). Este aumento de la síntesis de GAG se considera un aspecto básico de la patología de la OT y se produce a una velocidad 100 veces mayor en los fibroblastos orbitarios de los pacientes con OT que en los fibroblastos abdominales de los mismos pacientes. Esta cascada de regulaciones al alza se interrumpe mediante la administración de corticoesteroides en dosis terapéuticas.

Los fibroblastos orbitarios tienen su origen embriológico en la cresta neural, por lo que presentan capacidad de diferenciación, pudiendo algunas subpoblaciones transformarse en adipocitos. Se cree que esta respuesta a la matriz inflamatoria es la responsable de la hipertrofia grasa predominante en algunos enfermos, sobre todo en los menores de 40 años. (1)

Se ha estudiado mucho la participación de TSH-R en el proceso. Aunque los estudios demuestran la expresión de TSH-R en prácticamente todas las células del cuerpo, la respuesta única de los fibroblastos orbitarios a la transmisión de señales a través del TSH-R se puede deber a la regulación al alza de la síntesis del ARNm de TSH-R en esta población celular. Se cree que este aumento de transmisión de señales a través del receptor en los fibroblastos orbitarios puede inducir la adipogenia, estimulando, de este modo, la expansión de los compartimentos de la grasa orbitaria que se encuentra en los pacientes con una OT.

Recientes estudios han identificado también una inmunoglobulina circulante (IgG) que reconoce y activa el receptor del factor de crecimiento I parecido a la insulina (IGF1), que se expresa en la superficie de numerosos tipos celulares, incluidos los fibroblastos. Estos autoanticuerpos se han encontrado en la mayor parte de los pacientes con una enfermedad de Graves y pueden contribuir a la patogenia orbitaria por estimular la secreción por parte de los fibroblastos orbitarios de glucosaminoglucanos, citocinas y sustancias quimioatrayentes. Estas últimas familias transmisoras de señales pueden contribuir a la inflamación y congestión orbitaria. La manipulación de esta vía mediante una serie de fármacos biológicos ya existentes (p. ej., rituximab) se ha convertido recientemente en una prometedora estrategia terapéutica para el tratamiento de los pacientes con una OT grave o refractaria. (2)

## Epidemiología

Un estudio epidemiológico realizado en el año 1996 en pacientes norteamericanos de raza blanca con OT determinó que la tasa de incidencia global ajustada según la edad en las mujeres era 16 casos por 100.000 habitantes/año, mientras que para los varones esta cifra era tres casos por 100.000 habitantes/año.

La OT afecta a las mujeres unas seis veces más que a los varones (un 86 frente a un 14% de los casos, respectivamente).

La incidencia máxima se produce en los pacientes de 40-44 años y 60-64 años en el caso de las mujeres, y a los 45-49 años y 65-69 años en los varones. La mediana de edad en el momento del diagnóstico de la OT fue de 43 años (intervalo de confianza 8-88 años). Los fumadores tienen un riesgo hasta siete veces superior de desarrollar una OT que los no fumadores. (3)

## Características clínicas

Entre los pacientes con OT, aproximadamente el 90% tenía un hipertiroidismo de tipo Graves, el 1% un hipertiroidismo primario, el 3% una tiroiditis de Hashimoto y el 6% era eutiroideo. Se observó una estrecha relación temporal entre el desarrollo de hipertiroidismo y la OT: en un 20% de los pacientes, los diagnósticos se realizaron de forma casi simultánea y aproximadamente en el 60% de los pacientes la enfermedad ocular apareció en el primer año posterior al inicio de la enfermedad tiroidea. Entre los pacientes que no tenían antecedentes de alteraciones de la función tiroidea en el momento del diagnóstico de la OT, el riesgo de desarrollar enfermedad tiroidea fue el 25% en el primer año y el 50% a los 5 años. Aunque la inmensa mayoría de los enfermos con una OT tiene o va a tener un hipertiroidismo, solo un 30% de los pacientes con hipertiroidismo autoinmunitario tiene o tendrá una OT.

La retracción palpebral es el signo oftalmológico más frecuente de la OT y aparece de forma uni o bilateral en más del 90% de los pacientes en algún momento de la evolución clínica. Se produce exoftalmos uni o bilateral aproximadamente en el 60% de los pacientes, miopatía extraocular restrictiva en el 40% de los casos y disfunción del nervio óptico de uno o de ambos ojos aproximadamente en el 5% de los enfermos con OT. Solo el 5% de los pacientes tiene la constelación completa de hallazgos clásicos: retracción palpebral, exoftalmos, disfunción del nervio óptico, afectación de músculos extraoculares e hipertiroidismo.

La retracción del párpado superior, uni o bilateral, aparece aproximadamente en el 75% de los pacientes en el momento del diagnóstico de la OT. El retraso en el descenso del párpado en la mirada hacia abajo es un signo precoz frecuente, que aparece de forma uni o bilateral en el 50% de los enfermos durante la exploración inicial. (4)

El síntoma ocular más frecuente cuando se confirma la OT es el dolor o las molestias, que afectan al 30% de los enfermos y con frecuencia son consecuencia de la sequedad ocular. Se observa algún grado de diplopía aproximadamente en el 17% de los pacientes, lagrimeo o fotofobia en el 15-20% de los casos y visión borrosa en el 7,5%. La disminución de la visión secundaria a una neuropatía óptica se observa en menos del 2% de los ojos en el momento del diagnóstico de la OT.

Se asocian a la OT la dermatopatía tiroidea y acropaquias (edema de partes blandas y cambios perióstricos que afectan a las extremidades distales, sobre todo los dedos de las manos y los pies) en el 4 y el 1%, respectivamente, y una miastenia grave en menos del 1% de los casos. (5)



## Diagnóstico:

El diagnóstico de la OT se establece cuando se encuentran dos de los tres siguientes signos de enfermedad:

1. Disfunción tiroidea simultánea o tratada recientemente (uno o más de los siguientes datos):
  - a. Hipertiroidismo de Graves.
  - b. Tiroiditis de Hashimoto.
  - c. Presencia de anticuerpos antitiroideos circulantes sin una situación distiroidea simultánea (se le da consideración parcial): anticuerpos frente al receptor de TSH (TSH-R), inmunoglobulinas inhibitoras ligadoras del tiroides (TBII), inmunoglobulinas estimuladoras del tiroides (TSI), anticuerpos microsómicos.
2. Signos orbitarios típicos (uno o más de los siguientes):
  - a. Retracción palpebral uni o bilateral con flare temporal típico (asociada o no a lagofthalmos).
  - b. Proptosis uni o bilateral (que se demuestra comparando al paciente con fotografías antiguas).
  - c. Estrabismo restrictivo de patrón típico.
  - d. Neuropatía compresiva.
  - e. Edema/eritema palpebral fluctuante.
  - f. Quemosis/edema de carúncula.
3. Evidencias radiológicas de OT: hipertrofia fusiforme uni o bilateral de uno o más de los siguientes:
  - a. Músculo recto inferior.
  - b. Músculo recto medial.
  - c. Músculo recto superior/complejo del elevador.
  - d. Músculo recto lateral. (6)

## Evaluación de la actividad y severidad de la enfermedad orbitaria

Se recomienda que la actividad sea evaluada de acuerdo con los criterios estandarizados por la puntuación de actividad clínica (CAS), como activa e inactiva. En la consulta inicial se realiza el CAS de 7 ítems (tabla 1). Un CAS  $\geq 3/7$  es indicativo de actividad. Para el seguimiento se utiliza el CAS de 10 ítems (tabla 2), con el cual se puede evaluar la presencia de miopatía, que es indicativa de progresión de la enfermedad, un CAS  $\geq 4/10$  es indicativo de actividad. (7)

(Tabla 1) Evaluación inicial de la actividad de la orbitopatía distiroidea según CAS:

Ítem a evaluar	Puntos
Dolor retrobulbar espontáneo	1
Dolor con los movimientos de mirada hacia arriba y hacia abajo	1
Enrojecimiento palpebral	1
Enrojecimiento conjuntival	1
Edema de carúncula	1
Edema palpebral	1
Edema conjuntival	1
Total de puntos	7
Orbitopatía activa: $>3/7$ puntos	
Orbitopatía inactiva: $< 3/7$	

(tabla 2) Evaluación de seguimiento de la actividad de la orbitopatía distiroidea según CAS:

Ítem a evaluar	Puntos
Dolor retrobulbar espontáneo	1
Dolor con los movimientos de la mirada hacia arriba y hacia abajo	1
Enrojecimiento palpebral	1
Enrojecimiento conjuntival	1
Edema de carúncula	1
Edema palpebral	1
Edema conjuntival	1
Incremento de la proptosis > 2 mm durante un periodo de 1 a 3 meses	1
Disminución de los movimientos oculares en >8° durante un periodo de 1 a 3 meses	1
Disminución de la agudeza visual > 1 línea en la table de Snellen durante un periodo de 1 a 3 meses	1
Total de puntos	10
Orbitopatía activa >4/10 puntos	
Orbitopatía inactiva: < 4/10 puntos	

Se recomienda que la severidad sea evaluada en cada consulta de acuerdo con los criterios estandarizados por EUGOGO (tabla 3), clasificando la orbitopatía como leve, moderada a severa o con amenaza de pérdida de la visión.

(Tabla 3) Clasificación de severidad de la EUGOGO:

Leve (1 punto o más)	Retracción palpebral < 2mm
	Afectación de tejidos blandos leve
	Proptosis < 3mm
Moderada severa (2 puntos o más)	Queratopatía por exposición que responde a lubricación
	Retracción palpebral > 2mm
	Afectación de tejidos blandos moderada a severa
	Proptosis > 3mm
Amenaza para la vista (1 punto o más)	Diplopia
	Neuropatía óptica
	Descompensación corneal

## Tratamiento y pronóstico

La OT es una enfermedad autolimitada, que suele durar 1 año como media en no fumadores y entre 2 y 3 en fumadores. Una vez que la enfermedad activa alcanza su fase de meseta, se sigue de una fase quiescente o «quemada». A lo largo de la vida se puede producir una reactivación de la inflamación aproximadamente en un 5-10% de los enfermos. (8)

El tratamiento de los pacientes con OT exige un abordaje en pasos graduales en función de los síntomas que refiere el paciente, la exploración clínica y las pruebas complementarias. La mayor parte de los pacientes con OT solo necesita medidas generales, que incluyen el uso de lubricantes oculares; en algunos casos se añade ciclosporina tópica, porque contribuye a reducir la irritación de la superficie ocular. Los pacientes pueden encontrar útiles algunos cambios de forma de vida. Por ejemplo, la ingesta de una dieta pobre en sal limita la retención de agua y el edema orbitario y dormir con la cabecera de la cama elevada reduce de forma específica la retención de líquidos dentro de la órbita. El uso de gafas de sol grandes con protección lateral alivia los síntomas de ojo seco y la fotofobia. En los pacientes con diplopía se pueden usar prismas para mantener la fusión binocular de forma temporal durante la fase activa de la enfermedad. (9)

Los criterios de mal pronóstico son el tabaquismo, una OT de progresión rápida (típicamente congestiva) y la aparición de un mixedema.

Si la inflamación orbitaria es intensa, pueden ser necesarias intervenciones para prevenir o reducir la exposición corneal, la subluxación del globo ocular o la neuropatía óptica. El tratamiento suele orientarse a reducir la congestión y la inflamación orbitaria (mediante la administración de corticoesteroides perioculares o, en caso de respuesta inadecuada, sistémicos o radioterapia periorbitaria) o aumentando el volumen orbitario óseo (mediante descompresión quirúrgica de la órbita).

Una parte esencial del tratamiento de los pacientes con OT es recuperar una situación de eutiroidismo. El hipertiroidismo se suele tratar con fármacos antitiroideos. Si el paciente no tolera estos medicamentos o los fármacos no recuperan la situación eutiroidea, el clínico utilizará en general yodo radiactivo (YRA) como siguiente opción terapéutica. En algunos estudios se ha demostrado que la administración de YRA empeora la OT, posiblemente por la liberación de antígenos del TSH-R, que aumentan la respuesta inmunitaria. Además, la aparición de hipotiroidismo tras el tratamiento con YRA puede agravar la OT mediante la estimulación del TSH-R. Los pacientes hipertiroides con una OT grave activa, los que tienen concentraciones elevadas de T3 y los fumadores parecen tener el mayor riesgo de exacerbación de la OT tras el YRA. En consecuencia, algunos pacientes reciben tratamiento con corticoesteroides por vía oral a dosis mantenidas durante 3 meses, período durante el cual la glándula involuciona. Aunque esta estrategia puede ser razonable para los pacientes de alto riesgo, no está indicada generalmente en estos pacientes. El tratamiento mediante bloqueante o sustitución con yodo 131, metimazol y tiroxina puede prevenir la exacerbación de las alteraciones oculares, al limitar los picos de TSH posteriores al tratamiento. Los enfermos con una OT grave (rápidamente progresiva y congestiva con una neuropatía óptica compresiva) pueden beneficiarse de la tiroidectomía como alternativa al YRA, ya que consigue una situación de eutiroidismo sin aumento de la liberación de antígenos. (10)

Aproximadamente un 20% de los enfermos con OT se somete a tratamiento quirúrgico. En una revisión, un 7% de los pacientes se sometió a una descompresión orbitaria, un 9% a cirugía del estrabismo y un 13% a cirugía palpebral. Solo un 2,5% de ellos precisaron las tres intervenciones. Los varones y los pacientes más ancianos tienen más probabilidades de tener una OT grave que obligue a la cirugía. La cirugía se debe retrasar hasta que la enfermedad esté estabilizada, salvo que sea precisa una intervención urgente en caso de pérdida de visión secundaria a una neuropatía compresiva del nervio óptico o de exposición corneal sin respuesta a las medidas médicas máximas. La descompresión orbitaria programada, la cirugía del estrabismo y la reparación de la retracción palpebral no suelen plantearse en general hasta que se consigue el eutiroidismo y se demuestra que los signos oftálmicos están estables durante 6-9 meses. (11)

Los glucocorticoides sistémicos en dosis altas tienen potentes efectos antiinflamatorios e inmunosupresores que se han aplicado con éxito para el tratamiento de la OT activa y de moderada a grave. Los glucocorticoides intravenosos se han indicado como tratamiento de primera línea en la OT moderada a grave y activa. Un RCT de prueba de concepto mostró una mejora significativa del resultado OT en pacientes tratados con metilprednisolona IV en comparación con placebo (tasa de respuesta del 83 % frente al 11 %). Aunque los glucocorticoides orales son efectivos, los glucocorticoides se administran preferentemente IV. El protocolo más común emplea una dosis acumulada de 4,5 g de metilprednisolona, administrada en 12 infusiones semanales (seis infusiones de 0,5 g, seguidas de seis infusiones de 0,25 g). Si bien este régimen es apropiado para la mayoría de los pacientes, se reserva una dosis acumulada más alta de 7,5 g (comenzando con 0,75 g como dosis única IV) para casos más graves dentro del espectro de OT moderada a grave y activa, ya que la dosis más alta conlleva un mayor riesgo de eventos adversos (EA) inducidos por fármacos. Los datos de seguridad sugieren que, con la excepción de OT que amenaza la vista, solo IV las dosis no deben exceder los 0,75 g, las dosis acumuladas deben ser inferiores a 8,0 g por ciclo y se debe evitar la terapia en días consecutivos, ya que estos esquemas se asocian con una tasa significativamente más alta y eventos adversos inducidos por glucocorticoides clínicamente relevantes, que incluyen toxicidad hepática y efectos adversos graves cardiovasculares. (12, 13)

Las infusiones deben realizarse lentamente (1-2 h) bajo estricta vigilancia. Por ello, antes de iniciar el tratamiento y después de descartar infecciones (recuento de glóbulos blancos), se evalúa el riesgo cardiovascular, las enzimas hepáticas y los marcadores de hepatitis viral, para evaluar riesgos y contraindicaciones. Además, las enzimas hepáticas se controlan de cerca durante el tratamiento. La hepatitis viral reciente, la disfunción hepática significativa, la morbilidad cardiovascular grave o los trastornos psiquiátricos representan contraindicaciones absolutas para la administración IV de glucocorticoides, mientras que la diabetes y la hipertensión deben estar bien controladas antes de iniciar el tratamiento. Se recomienda protección ósea y se utilizan inhibidores de la bomba de protones según corresponda. La respuesta a glucocorticoides IV generalmente ocurren temprano, pero pueden retrasarse hasta la segunda mitad del ciclo de tratamiento. Esta es la razón por la cual los respondedores parciales a tratamiento IV se deben ofrecer glucocorticoides para completar el régimen de 12 semanas. Por el contrario, un deterioro clínico de los signos y síntomas oftálmicos clínicos requiere un cambio a tratamientos de segunda línea. (14, 15)

El tratamiento con glucocorticoides intravenosos debe realizarse en centros e instalaciones especializados. Esto explica en parte por qué la vía oral todavía se usa ampliamente, para reducir los ingresos hospitalarios. En el caso de los glucocorticoides orales, el tratamiento debe iniciarse, como sugieren varios ECA, ya sea con una dosis fija de 100 mg de prednisona/prednisolona o,

preferiblemente, 1 mg/kg de peso corporal y disminuir progresivamente por 5-10 mg/semana hasta la retirada (4-6 meses). La combinación con otros tratamientos, incluida la radioterapia orbitaria o los fármacos inmunosupresores no esteroideos (es decir, micofenolato o ciclosporina) puede funcionar como un procedimiento de ahorro de esteroides y aumentar la eficacia de los glucocorticoides orales. (16)

En algunos pacientes se ha utilizado la administración local (subconjuntival o retrobulbar) de glucocorticoides. En un ECA, las inyecciones retrobulbares de acetato de metilprednisolona fueron menos eficaces que los glucocorticoides sistémicos cuando se combinaron con radioterapia orbitaria con cobalto. (3) En un ECA prospectivo, simple ciego, controlado con placebo, las inyecciones orbitales de acetato de triamcinolona en el cuadrante inferolateral (4 inyecciones semanales de 40 mg) redujeron la diplopía y el tamaño de los músculos extraoculares. Además, en un ECA pequeño, se informó que las inyecciones subconjuntivales de triamcinolona en el párpado superior (1 a 3 inyecciones de 20 mg) fueron efectivas para el tratamiento de la retracción del párpado superior en pacientes con GO de corta duración. Sin embargo, el tratamiento con glucocorticoides locales tiene un riesgo significativo de elevación de la presión intraocular, puede estar asociado con un aumento de la lipomatosis orbitaria y conlleva un riesgo pequeño pero significativo de hemorragia retrobulbar, especialmente en pacientes con inhibición plaquetaria dual. Por lo tanto, los glucocorticoides locales pueden considerarse en pacientes con contraindicaciones para la administración sistémica de glucocorticoides únicamente. (17, 18)

#### Micofenolato

El micofenolato inhibe de manera competitiva y reversible la inosina monofosfato deshidrogenasa, lo que da como resultado una disminución de la producción de anticuerpos por parte de las células B y un efecto antiproliferativo dual en las células B y T. El micofenolato induce la apoptosis de las células T activadas, inhibe la expresión de moléculas de adhesión y el reclutamiento de células inmunitarias. Además, el micofenolato inhibe la proliferación y las funciones de los fibroblastos. El fármaco está disponible en todo el mundo como micofenolato de mofetilo y/o micofenolato de sodio con recubrimiento entérico. Las dosis fraccionadas por día tomadas con las comidas mejoran la tolerancia gastrointestinal. (18)

En un ensayo de un solo centro, 174 pacientes eutiroides con OT de moderada a grave y activa se asignaron al azar a una combinación inusual de tres infusiones de glucocorticoides IV seguidos de glucocorticoides orales o micofenolato mofetilo (1 g diario), ambos durante 24 semanas. El micofenolato mofetilo demostró una tasa de respuesta general superior (79 %/91 % en la semana 12/24 frente al 51 %/68 % en el grupo de glucocorticoides). La inactivación de la enfermedad se observó en el 94 % del grupo de micofenolato mofetilo (frente al 69 % en el grupo de glucocorticoides combinados) en la semana 24. El micofenolato mofetilo también se desempeñó bien en proptosis y diplopía. El seis por ciento de los pacientes con glucocorticoides desarrollaron reactivación de la enfermedad, mientras que ninguno en el grupo de micofenolato mofetilo recayó. (19)

En el ensayo multicéntrico con enmascaramiento del observador de EUGOGO, 164 pacientes eutiroides con OT de moderada a grave y activa se asignaron al azar a administración de metilprednisolona IV semanal durante 12 semanas o una combinación de metilprednisolona IV durante 12 semanas y micofenolato de sodio 0,72 g diarios (lo que equivale a 1 g de micofenolato

mofetilo/día) durante 24 semanas. En la población por tratar a las 12 semanas, se observaron respuestas en 36 (49 %) de 73 pacientes en el grupo de monoterapia y en 48 (63 %) de 76 pacientes en el grupo de combinación, lo que da una razón de probabilidad (OR) de 1,76 (IC 95 %: 0,92–3,39, P=0,089). En la semana 24, 38 de 72 pacientes que permanecían en el grupo de monoterapia y 53 de 75 pacientes que permanecían en el grupo de terapia combinada habían respondido al tratamiento (OR: 2,16, IC: 1,09–4,25, P= 0,026). En la semana 36, 31 de 68 pacientes en el grupo de monoterapia y 49 de 73 pacientes en el grupo de combinación tuvieron una respuesta sostenida (OR: 2,44, IC: 1,23–4,82, P= 0,011). Por lo tanto, el grupo de combinación mostró una tasa de respuesta superior estadísticamente significativa en la semana 24 (71 % frente a 53 %) y una tasa de respuesta sostenida en la semana 36 (67 % frente a 45,5 %). En general, el tratamiento combinado demostró mejoras más significativas en CAS, hinchazón de los párpados y carúncula, dolor orbitario, quemosis, elevación y conducción de la mirada hacia abajo. (20)

Al evaluar ambos ensayos aleatorios, los grupos tratados con micofenolato demostraron tasas de respuesta superiores a las 12, 24 y 36 semanas en comparación con sus respectivos grupos de monoterapia con glucocorticoides. Aproximadamente el 70 % (frente al 90 % en el grupo de micofenolato) y el 30 % (frente al 60-70 % en el grupo de micofenolato) de los pacientes lograron criterios de valoración en la mayoría de los parámetros visuales individuales de actividad y gravedad, respectivamente. Además, el grupo de micofenolato de sodio+glucocorticoide del ensayo EUGOGO obtuvo mejores resultados que el micofenolato solo en términos de mejoría del dolor y el movimiento ocular. (21, 22)

Personas de edad avanzada, un hábito de fumar más prevalente, una mayor duración de la enfermedad y una mayor proporción de pacientes con TSHR-Ab positivo pueden explicar las tasas de respuesta más bajas en el ensayo EUGOGO. Ningún ensayo informó ninguna infección grave ni mortalidad relacionada con el tratamiento. El tratamiento de combinación no aumentó el riesgo de infección y hepatotoxicidad en comparación con monoterapia con metilprednisolona IV. Además, se demostró la eficacia y seguridad en el "mundo real" del micofenolato de mofetilo en pacientes con OT activa de moderada a grave durante un período de observación de 4 años. Por lo tanto, la relación riesgo-beneficio del micofenolato en dosis bajas, ya sea como monoterapia o en combinación con glucocorticoides IV en la OT activa de moderada a grave es muy favorable dado su perfil de seguridad tranquilizador y su eficacia prometedora. (22)

#### Radioterapia orbitaria:

No se comprende bien el mecanismo mediante el cual la radioterapia orbitaria consigue sus efectos, pero superada la depleción temporal de los linfocitos, existen datos de que esta dosis induce la diferenciación terminal de los fibroblastos y mata a los monocitos tisulares, que juegan un papel fundamental en la presentación de antígenos. Sin embargo, es importante destacar que la radioterapia se debería evitar en los pacientes con diabetes o vasculitis, dado que la radiación puede exacerbar la retinopatía. (23)

Una serie de estudios han demostrado la eficacia de la radioterapia orbitaria en el tratamiento de la neuropatía óptica compresiva, dado que reduce la necesidad de una descompresión quirúrgica en fase aguda. Sin embargo, un amplio ensayo clínico prospectivo diseñado para valorar la eficacia de la radioterapia periorcular frente a placebo no demostró un efecto estadísticamente significativo del tratamiento frente a la evolución natural de la OT. Sin embargo, una limitación importante de este

estudio es que se excluyeron los pacientes con neuropatía óptica. Los críticos de este estudio han sugerido que, como la mediana de tiempo desde la aparición de la OT hasta la radioterapia era 1,3 años, la ausencia aparente de beneficio se podría explicar por la inclusión de pacientes con una enfermedad inactiva. Además, en las órbitas tratadas con placebo tampoco se encontraron cambios en los parámetros clínicos medidos durante el estudio, algo que, según los críticos, indica una fase estable de la enfermedad. (24)

#### Descompresión orbitaria:

La descompresión orbitaria, aunque históricamente se utilizaba para tratar la neuropatía óptica, la congestión orbitaria intensa y la proptosis evolucionada, se usa cada vez más como intervención programada para recuperar la posición normal del globo ocular aún en pacientes sin riesgo para la visión por la oftalmopatía. En la fase estable de la enfermedad, el plan quirúrgico para la descompresión se debería graduar, de forma que se consiga la máxima recuperación del estado previo a la enfermedad y se reduzca al mínimo el riesgo de la intervención. La revisión preoperatoria de fotografías antiguas del paciente previas a la enfermedad permite al cirujano determinar el grado de efecto descompresor que se desea. La TC preoperatoria permite valorar el grado de contribución relativo de la hiperplasia de los músculos extraoculares y de la expansión de la grasa a la proptosis.

Existen típicamente diferencias en el fenotipo de la orbitopatía según la edad de los pacientes; en los menores de 40 años hay una hiperplasia del compartimento graso, mientras que los mayores de esa edad muestran más hipertrofia de los músculos extraoculares. Esta diferencia determina la eficacia de la cirugía para descompresión grasa u ósea. La descompresión orbitaria puede alterar la motilidad extraocular y, cuando está indicada, debería realizarse antes que la cirugía del estrabismo.

Si persiste una diplopía intratable en posición primaria de la mirada o en posición de lectura, la cirugía del estrabismo puede resultar útil. Además, las intervenciones orientadas a corregir la retracción palpebral pueden reducir la exposición corneal y mejorar el aspecto. Como la cirugía sobre los músculos extraoculares puede modificar la retracción palpebral, la cirugía palpebral se debe realizar la última.

Una alternativa que se utiliza con poca frecuencia es la toxina botulínica, que paraliza de forma temporal un músculo extraocular tenso en el estrabismo restrictivo o debilita el músculo elevador del párpado superior en el tratamiento de la retracción palpebral. Dadas las limitaciones técnicas y prácticas (dificultad para ajustar el efecto y administrar de forma precisa este fármaco dentro de la órbita, falta de predecibilidad y frecuente falta de eficacia de la toxina botulínica en los músculos fibrosados y necesidad de readministración indefinida), esta opción terapéutica se emplea con poca frecuencia. Sin embargo, puede resultar beneficiosa en pacientes que sean malos candidatos a la cirugía.

Un seguimiento a largo plazo de una cohorte de pacientes demostró que la incidencia de pérdida visual secundaria a la neuropatía óptica es rara y que se puede tratar la diplopía persistente con unas gafas prismáticas. Sin embargo, desde una perspectiva subjetiva, más del 50% de los pacientes consideraba que sus ojos tenían un aspecto anormal, y un 38% de ellos estaba insatisfecho con

dicho aspecto. Por tanto, aunque pocos pacientes desarrollan alteraciones funcionales a largo plazo por la OT, las secuelas psicológicas y estéticas de la enfermedad son notables. (25)



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La orbitopatía distiroidea es un trastorno inflamatorio autoinmunitario de causa todavía desconocida, con distintos niveles de actividad clínica y en caso de no ser tratada puede condicionar una pérdida visual irreversible. La evolución de la OT no es siempre paralela a la evolución de la actividad tiroidea o al tratamiento de los trastornos tiroideos. El estudio y seguimiento de estas alteraciones oculares podrían contribuir a la elaboración de un protocolo de protección ocular para disminuir su frecuencia y mejorar la calidad de vida del paciente. Por lo cual a través de este estudio pretendemos determinar las distintas respuestas clínicas a dos tipos de tratamiento sistémico. Esteroide sistémico como primera opción terapéutica o micofenolato de mofetilo como segunda opción terapéutica o en caso de estar contraindicados, sin respuesta clínica favorable o por efectos adversos de los esteroides sistémicos.

### **JUSTIFICACION:**

El presente trabajo se enfocará en conocer la respuesta terapéutica al micofenolato de mofetilo vs esteroide sistémico en pacientes con orbitopatía distiroidea moderada activa debido a que estos pacientes son los que mayor esperanza de recuperación visual tienen y así evitar requerir tratamientos más invasivos como lo sería una radioterapia o descompresión orbitaria. O incluso a ya no ser candidatos a tratamientos invasivos debido a una avanzada afección de la función visual que ya no sea recuperable. Considerando buena respuesta terapéutica pacientes que evolucionen a orbitopatía distiroidea leve inactiva en un periodo menor o igual a 3 meses desde el inicio de tratamiento. Aportando a la institución un registro de la respuesta terapéutica en estos pacientes ya que no se cuenta con un estudio o base de datos donde se registren estas variables que se pretende recabar en este estudio. He de mencionar que no se utilizará valores de pruebas de función tiroidea o estudios de imagen como la tomografía de órbita debido a que no forman parte de los criterios de las escalas utilizadas para clasificar y valorar la respuesta terapéutica en pacientes con orbitopatía distiroidea. No habrá participación por parte del servicio de endocrinología de la unidad, sin embargo es importante aclarar que los pacientes con orbitopatía distiroidea frecuentemente son tratados en conjunto con el servicio de endocrinología de su Hospital de zona correspondiente o de CMN SXXI.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACION:**

¿Cuál es el medicamento sistémico con mejor respuesta clínica en pacientes con orbitopatía distiroidea moderada con actividad el esteroide sistémico o el micofenolato de mofetilo? Considerando como una buena respuesta terapéutica la evolución a una orbitopatía leve inactiva en un periodo menor o igual a 3 meses del inicio de la terapia farmacológica.

### **HIPOTESIS**

Pacientes con orbitopatía distiroidea moderada activa que sean manejados con micofenolato de mofetilo tendrán mejor respuesta terapéutica que pacientes manejados con esteroide sistémico. Definiendo como buena respuesta terapéutica la evolución a una orbitopatía distiroidea leve inactiva en un periodo menor o igual a 3 meses del inicio de la terapia farmacológica.

## **OBJETIVOS GENERALES**

Investigar la diferente respuesta terapéutica de pacientes con orbitopatía distiroidea moderada activa tratados con micofenolato de mofetilo vs esteroide sistémico del HECMNSXXI. Considerando como una buena respuesta terapéutica la evolución a una orbitopatía leve inactiva en un periodo menor o igual a 3 meses del inicio de la terapia farmacológica.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

Identificar los datos demográficos de la población estudiada

Clasificar a los pacientes con orbitopatía distiroidea con base a escala CAS y EUGOGO

Identificar las distintas respuestas terapéuticas de los fármacos estudiados con base a escala CAS

Identificar efectos secundarios de los fármacos estudiados (catarata, glaucoma o molestias gastrointestinales).

Identificar a los pacientes con orbitopatía distiroidea tratados con esteroide sistémico únicamente.

Identificar a los pacientes con orbitopatía distiroidea tratados con micofenolato de mofetilo únicamente.

Identificar a los pacientes con orbitopatía distiroidea tratados con terapia combinada (esteroide sistémico y micofenolato de mofetilo).

Identificar a los pacientes con orbitopatía distiroidea que requirieron terapia con radioyodo.

Identificar a los pacientes con orbitopatía distiroidea que requirieron descompresión orbitaria.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizará un estudio observacional, analítico y retrospectivo en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro social. Incluyendo en el estudio a todos aquellos pacientes mayores de 18 años que cumplan los criterios de inclusión. Se revisarán los expedientes correspondientes a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión en el periodo de enero 2020 a julio del 2023.

## DISEÑO METODOLÓGICO

**Tipo de estudio:** Es analítico; según el método de estudio, es observacional. En lo que respecta, al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, es retrospectivo.

**Lugar de estudio:** Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Universo del estudio:** Todos los pacientes diagnosticados con orbitopatía distiroidea moderada activa y que cumplan los criterios de inclusión y exclusión en el periodo de enero 2020 a julio del 2023 en el hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI.

### Muestreo:

Definición de la unidad de población. Expedientes de pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión en el período de estudio comprendido entre junio y julio de 2023.

Selección de la muestra Casos consecutivos por conveniencia, la selección de la muestra se realizará tomando en cuenta a todos los pacientes con diagnóstico de orbitopatía distiroidea moderada activa de las distintas consultas del servicio de oftalmología del centro médico nacional siglo XXI, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

Tipo de muestra y tamaño de muestra No probabilístico, por conveniencia de casos consecutivos del total de expedientes que se revisen en las distintas consultas del servicio de oftalmología UMAE HECMNSXXI del 1 de junio al 31 de julio 2023. Se estima que se realizará el estudio con aproximadamente 50 expedientes en este periodo, de acuerdo con los hallazgos se podrá realizar un tamaño de muestra de ser necesario.

La selección de muestra se hará por conveniencia debido a que no esta registrada la orbitopatía distiroidea como diagnostico en el expediente clínico electrónico y no se cuenta con una base de datos de pacientes con orbitopatía distiroidea tratados con esteroide sistémico o micofenolato de mofetilo en la unidad de donde tomar un universo.

**CRITERIOS DE INCLUSION:**

Pacientes de cualquier sexo

Pacientes mayores de 18 años

Pacientes con orbitopatía distiroidea moderada activa

**CRITERIOS DE EXCLUSION:**

Pacientes con diagnóstico de glaucoma, retinopatía diabética o patologías retinianas.

Pacientes con uso de colirios oftalmológicos, excluyendo lubricantes

Pacientes con orbitopatía distiroidea leve, severa o inactiva

Pacientes que hayan recibido tratamiento con radioyodo

Pacientes operados de descompresión orbitaria

**ANALISIS ESTADISTICO:**

En el presente protocolo se utilizará el Software IBM SPSS para la recolección de los datos estadísticos del estudio y posteriormente llevar a cabo el análisis de los resultados.

Descriptivo: Para las variables cuantitativas continuas se utilizarán las medidas de tendencia central (media aritmética, mediana), desviación estándar y rangos. Las variables cualitativas serán analizadas con porcentaje y frecuencias simples. Un valor de  $P < 0,05$  se considerará significativo para este estudio.

Inferencial: de acuerdo a la distribución de los grupos a comparar se realizará un estudio de t-student según corresponda de acuerdo los datos de normalidad y se correlacionará la mejor respuesta terapéutica de los pacientes con orbitopatía distiroidea tratados con esteroide sistémico y/ micofenolato de mofetilo en un periodo de 3 meses y se compararán los resultados con lo reportado en la literatura de acuerdo a la normalidad.

## DEFINICION DE VARIABLES

### **Edad**

- Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.
- Definición operacional: Años cumplidos del paciente estudiado que se encuentran en el expediente clínico al realizarse la consulta.
- Tipo de variable: universal.
- Escala de medición: cuantitativa continua.
- Unidades de medición: 0 a 100.
- Descriptivo: Se utilizarán las medidas de tendencia central (media aritmética, mediana), desviación estándar y rangos.

### **Sexo**

- Definición conceptual: características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y a la mujer.
- Definición operacional: condición orgánica definida en el expediente clínico.
- Tipo de variable: universal.
- Escala de medición: cualitativa dicotómica.
- Unidades de medición: masculino/femenino.
- Descriptivo: serán analizadas con porcentaje y frecuencias simples. Un valor de  $P < 0,05$  se considerará significativo para este estudio.

### **Antecedentes personales oftalmológicos**

- Definición conceptual: antecedentes de enfermedades oculares, tratamiento y evolución, uso de colirios, aplicación de láser o medicamentos intravítreos y traumatismos oculares.
- Definición operacional: antecedentes de enfermedades, cirugías, traumatismos oculares, uso de colirios, aplicación de láser o intravítreos.
- Tipo de variable: independiente.
- Escala de medición: cualitativa dicotómica.
- Unidades de medición: con comorbilidades oftalmológicas / sin comorbilidades oftalmológicas.
- Descriptivo: serán analizadas con porcentaje y frecuencias simples. Un valor de  $P < 0,05$  se considerará significativo para este estudio.
- 

### **Tiempo de evolución de orbitopatía distiroidea moderada activa:**

- Definición conceptual: Años transcurridos desde el diagnóstico de orbitopatía distiroidea moderada activa.
- Definición operacional: Años transcurridos desde el diagnóstico de orbitopatía distiroidea hasta el momento de recolectar datos en el estudio.

- Tipo de variable: independiente.
- Escala de medición: cuantitativa continua.
- Unidades de medición: años
- Descriptivo: Se utilizarán las medidas de tendencia central (media aritmética, mediana), desviación estándar y rangos.

#### **Uso de corticoesteroide sistémico:**

- Definición conceptual: Pacientes con orbitopatía distiroidea moderada activa en tratamiento con corticoesteroide sistémico.
- Definición operacional: Pacientes con orbitopatía distiroidea moderada activa en tratamiento con corticoesteroide sistémico al momento del estudio.
- Tipo de variable: dependiente.
- Escala de medición: cualitativa dicotómica.
- Unidades de medición: presente/ausente.
- Descriptivo: serán analizadas con porcentaje y frecuencias simples. Un valor de  $P < 0,05$  se considerará significativo para este estudio.

#### **Dosis de corticoesteroide sistémico:**

- Definición conceptual: Dosis de corticoesteroide sistémico de los pacientes con orbitopatía distiroidea moderada activa.
- Definición operacional: Dosis de corticoesteroide sistémico de los pacientes con orbitopatía distiroidea moderada activa al momento del estudio.
- Tipo de variable: dependiente.
- Escala de medición: cuantitativa continua.
- Unidades de medición: miligramos/ gramos.
- Descriptivo: Se utilizarán las medidas de tendencia central (media aritmética, mediana), desviación estándar y rangos.

#### **Uso de micofenolato de mofetilo:**

- Definición conceptual: Pacientes con orbitopatía distiroidea moderada activa en tratamiento con micofenolato de mofetilo.
- Definición operacional: Pacientes con orbitopatía distiroidea moderada activa en tratamiento con micofenolato de mofetilo al momento del estudio.
- Tipo de variable: dependiente.

- Escala de medición: cualitativa dicotómica.
- Unidades de medición: presente/ausente.
- Descriptivo: serán analizadas con porcentaje y frecuencias simples. Un valor de  $P < 0,05$  se considerará significativo para este estudio.

### **Dosis de micofenolato de mofetilo:**

- Definición conceptual: Dosis de micofenolato de mofetilo de los pacientes con orbitopatía distiroidea moderada activa.
- Definición operacional: Dosis de micofenolato de mofetilo de los pacientes con orbitopatía distiroidea moderada activa al momento del estudio.
- Tipo de variable: dependiente.
- Escala de medición: cuantitativa continua.
- Unidades de medición: miligramos/ gramos.
- Descriptivo: Se utilizarán las medidas de tendencia central (media aritmética, mediana), desviación estándar y rangos.

### **Escala CAS:**

- Definición conceptual: Evaluación de la actividad y severidad de la enfermedad orbitaria
- Definición operacional: Evaluación de la actividad y severidad de la enfermedad orbitaria del paciente estudiado que se encuentran e el expediente clínico al realizarse la consulta.
- Tipo de variable: dependiente
- Escala de medición: cuantitativa continua.
- Unidades de medición: 0-7
- Descriptivo: Se utilizarán las medidas de tendencia central (media aritmética, mediana), desviación estándar y rangos.

### **Escala EUGOGO:**

- Definición conceptual: Evaluación de severidad de la enfermedad orbitaria
- Definición operacional: Evaluación de la severidad de la enfermedad orbitaria del paciente estudiado que se encuentran e el expediente clínico al realizarse la consulta.
- Tipo de variable: dependiente
- Escala de medición: cuantitativa continua.
- Unidades de medición: 0-10
- Descriptivo: Se utilizarán las medidas de tendencia central (media aritmética, mediana), desviación estándar y rangos.

**Mejoria Clínica:**

- Definición conceptual: Pacientes con orbitopatía distiroidea con puntuación <3 por clasificación de CAS y leve por clasificación de EUGOGO.
- Definición operacional: Pacientes con orbitopatía distiroidea con puntuación <3 por clasificación de CAS y leve por clasificación de EUGOGO.
- Tipo de variable: dependiente
- Escala de medición: cualitativa dicotómica.
- Unidades de medición: presente/ausente
- Descriptivo: serán analizadas con porcentaje y frecuencias simples. Un valor de  $P < 0,05$  se considerará significativo para este estudio.

**Catarata Secundaria:**

- Definición conceptual: Opacificación del cristalino secundaria al uso de corticoesteroides.
- Definición operacional: opacificación del cristalino secundaria al uso de corticoesteroides.
- Tipo de variable: dependiente.
- Escala de medición: cualitativa dicotómica.
- Unidades de medición: presente/ ausente.
- Descriptivo: serán analizadas con porcentaje y frecuencias simples. Un valor de  $P < 0,05$  se considerará significativo para este estudio.

**Glaucoma secundario:**

- Definición conceptual: Daño al nervio óptico secundario al uso de corticoesteroides.
- Definición operacional: Daño al nervio óptico secundario al uso de corticoesteroides.
- Tipo de variable: dependiente.
- Escala de medición: cualitativa dicotómica.
- Unidades de medición: presente/ ausente.
- Descriptivo: serán analizadas con porcentaje y frecuencias simples. Un valor de  $P < 0,05$  se considerará significativo para este estudio.

**Diarrea secundaria:**

- Definición conceptual: Más de 3 deposiciones al día secundario al uso de micofenolato de mofetilo.
- Definición operacional: Pacientes que presentaron más de 3 deposiciones secundario al uso de micofenolato de mofetilo.
- Tipo de variable: dependiente.



- Escala de medición: cualitativa dicotómica.
- Unidades de medición: presente/ ausente.
- Descriptivo: serán analizadas con porcentaje y frecuencias simples. Un valor de  $P < 0,05$  se considerará significativo para este estudio.

### **Terapia con radioyodo:**

- Definición conceptual: Pacientes con orbitopatía distiroidea que requirieron terapia con radioyodo.
- Definición operacional: Pacientes con orbitopatía distiroidea que requirieron terapia con radioyodo
- Tipo de variable: dependiente
- Escala de medición: cualitativa dicotómica.
- Unidades de medición: presente/ausente
- Descriptivo: serán analizadas con porcentaje y frecuencias simples. Un valor de  $P < 0,05$  se considerará significativo para este estudio.

### **Descompresión orbitaria:**

- Definición conceptual: Pacientes con orbitopatía distiroidea que requirieron descompresión orbitaria.
- Definición operacional: Pacientes con orbitopatía distiroidea que requirieron descompresión orbitaria.
- Tipo de variable: dependiente
- Escala de medición: cualitativa dicotómica.
- Unidades de medición: presente/ausente
- Descriptivo: serán analizadas con porcentaje y frecuencias simples. Un valor de  $P < 0,05$  se considerará significativo para este estudio.

## ASPECTOS ÉTICOS:

Este estudio se fundamenta en las pautas actuales de las guías de ética internacionales vigentes para la realización de protocolos de investigación, como son: la Declaración de Helsinki, el Código de Núremberg, enmiendas adoptadas por la OMS y el Consejo de Organizaciones Internacionales para Investigación con Seres Humanos.

En lo que respecta a México, el protocolo cumple con lo establecido por la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y Protección de Datos Personales.

Se cumple con los principios básicos de las buenas practicas clínicas de la declaración de Helsinki 2013 ya que se vela ante todo por la salud de los pacientes y se considera lo mejor para cuando se preste atención médica en un futuro al paciente. Los conocimientos generados en este estudio se subordinan a promover la salud, bienestar y derechos de los pacientes que se incluyen en esta investigación. Hay que considerar que el propósito principal de la investigación en estos pacientes es comprender la evolución de la enfermedad y mejorar las intervenciones terapéuticas de la enfermedad a través de la investigación. Esta investigación médica esta sujeta a las normas éticas que aseguran el respeto a los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. El objetivo principal de la investigación es generar nuevo conocimiento, pero sin tener primacía sobre los derechos e intereses de los participantes de la investigación. He de mencionar que la responsabilidad de la protección de la información de las personas que forman parte de la investigación recae en el investigador y no en los participantes. Esta investigación no genera daño al medio ambiente. El estudio será llevado a cabo por personas con educación y formación medica y será supervisada por un profesional de la salud competente y calificado. No se hará ninguna intervención en paciente para no afectar de manera adversa la salud de los pacientes que forman parte de l investigación.

Este protocolo cumple con los 4 principios bioéticos del informe de Belmont de la siguiente manera:

**Beneficencia:** El protocolo no realizará intervenciones diagnosticas o terapéuticas en pacientes, pero se recolectará datos de pacientes en tratamiento establecido por médico de base para estudiar la mejor opción terapéutica para los pacientes con una patología en común.

**No maleficencia:** La intención del protocolo es generar conocimiento para el beneficio de los pacientes, sin causar perjuicios a ningún paciente.

**Autonomía:** Se respeta la decisión del paciente de seguir el tratamiento establecido por medico de base de la institución y se expedirá carta de excepción de consentimiento informado debido a que no se realizara ninguna intervención en los pacientes y se

garantizara la confidencialidad de sus datos son su registro en códigos alfanuméricos que solo serán de conocimiento por el investigador.

Justicia: El objetivo del estudio es generar conocimiento para el beneficio de la sociedad evitando desigualdades en la asistencia sanitaria de los pacientes.

Con base en el artículo 17 de Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud se considera:

- I. Investigación sin riesgo. Ya que es un estudio retrospectivo, no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en la terapéutica de los pacientes; solo se considerará el uso de expedientes clínicos.

Riesgo de la investigación: De acuerdo con la Ley General de Salud en materia de investigación el estudio es sin riesgo por ser un estudio de recabar información mediante la revisión de expedientes.

Beneficios del estudio para los participantes y la sociedad: El beneficio para la sociedad es generar conocimiento general en la respuesta terapéutica de los distintos métodos de tratamiento en pacientes con orbitopatía distiroidea. Hay que mencionar que no se obtendrá ningún beneficio económico para los investigadores y el mayor beneficio será la de general conocimiento para la sociedad. El conocimiento que será generado en el presente estudios será conocer la población tratada con micofenolato de mofetilo, así como la tratada con esteroides en la población de nuestra institución. Identificar la respuesta terapéutica de los pacientes con base en dichos tratamientos. Saber los efectos adversos y secundarios de la medicación. Así como clasificar la enfermedad con base a las clasificaciones CAS y EUGOGO.

Balance riesgo/beneficio: No hay riesgo en el estudio para los participantes, debido a que no será hará ninguna intervención en los pacientes; solamente se hará uso de los datos contenidos en expedientes clínicos. Los beneficios de este estudio es dar un seguimiento a pacientes con orbitopatía distioridea, conocer terapéuticas empleadas y reacciones adversas o secundarias de las mismas. Quiero considerar que solo se hará uso de expedientes clínicos de los pacientes y los datos serán protegidos (mediante registro de datos con códigos alfanuméricos). El balance es positivo al generar conocimiento para la sociedad.

Forma en que se solicitará consentimiento informado: No requiere consentimiento informado, se llevará acabo la revisión de expedientes para documentar los hallazgos obtenidos de la exploración oftalmológica.

Confidencialidad: La confidencialidad de la información de los participantes se garantizó mediante el resguardo de la información de los pacientes estudiados, información que

únicamente será del conocimiento del investigador a través del registro de los datos con el uso de códigos alfanuméricos.

#### RECURSOS E INFRAESTRUCTURA

Los recursos o infraestructura serán propios de los investigadores y la institución médica participante. Alumno: residente de tercer año de oftalmología de CMN SXXI. Medico adscrito del servicio de orbita, parpado y vía lagrimal de CMN SXXI. Se utilizaran materiales propios de la institución como expedientes clínicos, computadoras, hojas e impresoras.

#### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES (MESES CORRESPONDIENTES AL AÑO 2023)

	Marzo 2023	Abril 2023	Mayo 2023	Junio 2023	Julio 2023	Agosto 2023	Septiembre 2023
Revisión de la literatura y elaboración del protocolo		X	x				
Solicitud de autorización a la comisión local de Investigación		X	x				
Análisis estadístico				X	X		
Interpretación resultados						X	
Interpretación, análisis y discusión de resultados totales						X	
Elaboración de reporte final para publicación							X

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Khong, M. E. (2015). Pathogenesis of thyroid eye disease. Review and update on molecular mechanism, 41-66.
- 2.- Vargas, S. M. (2013). Enfermedad de Graves basedow fisiopatología y diagnóstico. Medicina, 41-66.
- 3.- Barrio, S. B. (2015). Graves ophthalmopathy. VISA versus EUGOGO classification, 2491-2525.
- 4.- Bartalena L, M. C. (1998). Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves ophthalmopathy. New England: J med.
- 5.- Bartley GB, F. V. (1996). Long term follow up of Graves Ophthalmopathy in a incidence cohort. New England: Ophthalmology.
- 6.- Morgenstern KE, E. J. (2004). Botulinum toxin type A for dystyroid upper eyelid retraction. Columbia: Ophthalmology plastic reconstruction.
- 7.- Ross, B. C. (2016). American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid, 1343-1421.
- 8.- Ren, Q. W. (2015). Comparative efficacy of four treatments in patients with Graves disease. Exp Clin Endocrinol, 317-322.
- 9.- Gorman CA, G. J. (2004). A prospective, randomized, double blind placebo controlled study of orbital radiotherapy for Graves ophthalmopathy. New England: Ophthalmology.
- 10.- Vargas, S. M. (2013). Tratamiento de la enfermedad de Graves Basedow. Medicina, 130-149.
- 11.- Stiebel, R. H. (2009). Treatment modalities for graves ophthalmopathy. J clin endocrinol metab, 2708-2716.
- 12.- Bahn, B. C. (2015). Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Management guidelines of American Thyroid Association and American Association of clinical endocrinologist, 317-322.
- 13.- McKeag, L. L. (2007). Clinical features of dysthyroid optic neuropathy. European Group on Graves orbitopathy (EUGOGO), 455-458.
- 14.- Campi, V. S. (2016). Therapy of endocrine disease: management of Graves orbitopathy. Endocrinology, 117-133.
- 15.- Kahaly, P. H. (2005). Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in graves orbitopathy. J Clin endocrin metab, 5234-5240.
- 16.- Zang, P. K. (2011). Clinical review intravenous glucocorticoids for graves orbitopathy. J clin endocrinol metab, 320-332.
- 17.- Marcocci, W. A. (2012). Fatal and non fatal adverse events of glucocorticoid therapy for graves orbitopathy. European thyroid association, 247-253.
- 18.- Vargas, M. (2014). Eficacia del tratamiento con esteroides para la oftalmopatía tiroidea. Rev Venez Endocrinol metab, 157-166.
- 19.- Salvi. (2014). Immunotherapy for graves ophthalmopathy. Curr opin endocrinol obes, 409-414.
- 20.- Lytton, P. K. (2010). A novel thyroid stimulating immunoglobulin bioassay is a functional indicator of activity and severity of graves orbitopathy. J clin Endocrinol Metab, 2123-2131.

- 21.- Tallstedt, L. T. (1992). Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves hyperthyroidism. The thyroid study group, 1733-1738.
- 22.- Mou, J. Z. (2015). Common immunosuppressive monotherapy for graves ophthalmopathy. PLoS One, 1-14.
- 23.- Kazmin. (2002). Radiotherapy for graves orbitopathy. The Columbia University experience, 173-174.
- 24.- Mourits MP, v. K.-H. (2000). Radiotherapy for Graves orbitopathy. United States: Lancet.1505-1509.
- 25.- Trokel S, K. M. (1993). Descompression for Graves orbitopathy. Ophthalmology, 674-682.