



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
REGISTRO: 292.2016

CENTRO MÉDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE

**"ASOCIACIÓN ENTRE SEVERIDAD DE ORBITOPATÍA TIROIDEA Y
PERFIL INMUNOLÓGICO: EXPERIENCIA DE 5 AÑOS DE UN
HOSPITAL DEL 3ER NIVEL"**

Tesis de postgrado para obtener el título de médico especialista en:
INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y ALERGIA

Presenta:

DR. GUILLERMO ADRIÁN QUINTANA MEXIAC

Asesores de tesis:

MTRA. MARÍA EUGENIA VARGAS CAMAÑO.

MTRA. MARÍA ISABEL CASTREJÓN VÁZQUEZ.

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. ENERO
2017



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.

DRA. AURA ERAZO VALLE SOLÍS.

Subdirectora de Enseñanza e Investigación. CMN 20 de Noviembre.

MTRA. MARÍA EUGENIA VARGAS CAMAÑO.

Asesora de Tesis.

Profesora titular del Curso de Posgrado Inmunología Clínica y Alergia.
Jefa del Servicio Inmunología Clínica y Alergia, CMN 20 de Noviembre.

MTRA. MARÍA ISABEL CASTREJÓN VÁZQUEZ.

Asesora de Tesis.

Profesora adjunta del Curso de Posgrado de Inmunología Clínica y Alergia.
Médica adscrita del Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, CMN 20 de Noviembre.

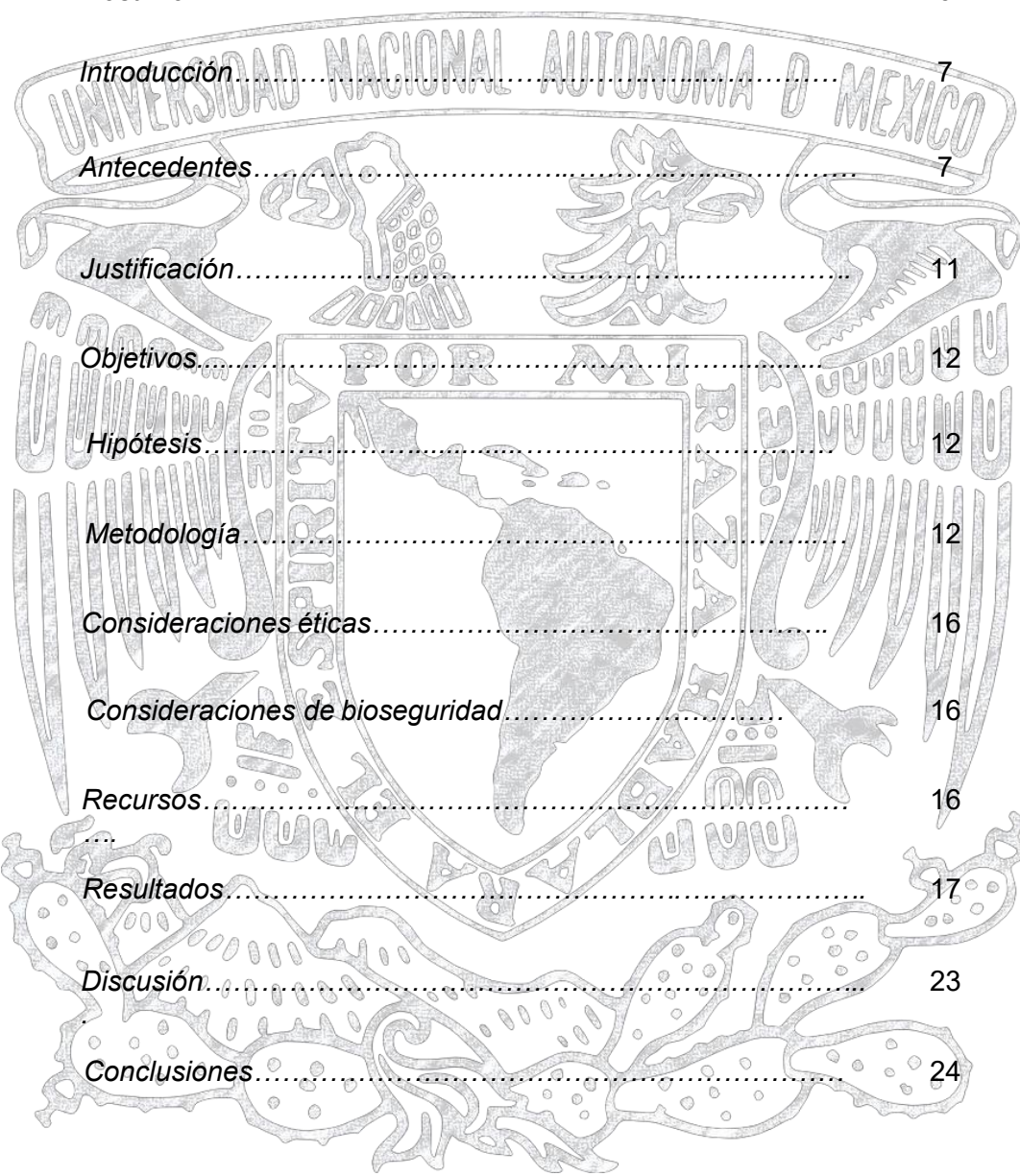
DR. GUILLERMO A ADRIÁN QUINTANA MEXIAC

Tesista.

Residente del CMN 20 de Noviembre.

ÍNDICE.

<i>Resumen</i>	6
<i>Introducción</i>	7
<i>Antecedentes</i>	7
<i>Justificación</i>	11
<i>Objetivos</i>	12
<i>Hipótesis</i>	12
<i>Metodología</i>	12
<i>Consideraciones éticas</i>	16
<i>Consideraciones de bioseguridad</i>	16
<i>Recursos</i>	16
<i>Resultados</i>	17
<i>Discusión</i>	23
<i>Conclusiones</i>	24
<i>Referencias</i>	27



1. RESUMEN.

Asociación entre severidad de orbitopatía tiroidea y perfil inmunológico: experiencia de 5 años de un hospital del 3er nivel.

RESUMEN:

Introducción. La oftalmopatía tiroidea autoinmune se considera la enfermedad autoinmune órgano específica más común, con una gran cantidad de factores involucrados en el desarrollo de la enfermedad. Tales como genes, autoinmunidad, alteraciones de la actividad de los fibroblastos orbitarios, factores ambientales y tabaquismo están íntimamente relacionados con el desarrollo de esta. Caracterizada por inflamación y expansión de la grasa y músculos orbitarios por edema, depósito de glucosaminoglucanos y colágeno. Con un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes ya que afecta tanto su visión y las actividades relacionadas con esta hasta su apariencia. Existen diferentes modalidades de tratamiento por lo que, buscamos conocer la asociación entre la severidad de la orbitopatía tiroidea y el perfil inmunológico evaluadas por marcadores séricos como son cuenta leucocitaria, linfocitos, células T CD4+, CD8+, niveles de anticuerpos antitiroideos. **Resultados.** 1067 expedientes (100%) de consultas de primera vez; 133 (12.46%) de infecciones recurrentes de vías respiratorias altas: 49 casos (4.49%) cumplieron criterios de inclusión y exclusión. Existió disminución en el conteo total de linfocitos T CD8+ ($p=0.037$) y aumento de inmunoglobulina A sérica ($p=0.027$) a los 3 y 6 meses del tratamiento (prueba de Friedman)

Conclusiones. Los pacientes que recibieron glicofosfopeptical mostraron disminución de linfocitos T CD8+ e incremento de inmunoglobulina A sérica después de 3 y 6 meses de tratamiento. No existieron diferencias en el resto de parámetros. Se requieren estudios posteriores para validar éstos resultados.

Palabras clave: citometría hemática, subpoblaciones linfocitarias, inmunoglobulinas séricas, orbitopatía tiroidea, anticuerpos antitiroideos.

ABSTRACT:

Introduction. Immunostimulants have mechanisms of action described experimentally. This work aimed to evaluate changes in hematic cytometry, lymphocyte subpopulations and serum immunoglobulins of patients with recurrent upper respiratory tract infections treated with glycoposphopeptical.

Material and methods. Observational, retrospective, comparative, analytical study. Non-probability sample of convenience; study population patients with recurrent upper respiratory tract infections who they were attended in Clinical Immunology and Allergy service, National Medical Center "20 de Noviembre" ISSSTE, from January to December 2013. We selected those who received Glicophosphopeptical six months and had results pretreatment and 3 and 6 months posttreatment. Descriptive and analytical statistics was used (Friedman and Wilcoxon tests) to compare the results before and after treatment, considering statistical significance $p = <0.05$. The protocol was submitted to Ethics Committees, Biosafety and local research of the institution. There was no sponsorship.

Results. 1067 cases (100%) of first time consultations; 133 (12.46%) of them with recurrent upper respiratory tract infections: 49 cases (4.49%) met inclusion and exclusion criteria. There was decrease in the total count of CD8 + T cells ($p = 0.037$) and elevated serum immunoglobulin A ($p = 0.027$) at 3 and 6 months of treatment (Friedman test)

Conclusions. Patients receiving glycoposphopeptical showed decreased CD8 + T cells and increased immunoglobulin serum after 3 and 6 months of treatment. There were no differences in the other parameters. Further studies are needed to validate these results.

Key words: hematic cytometry , lymphocyte subpopulations , serum immunoglobulins , recurrent respiratory infections, glycoposphopeptical

2. INTRODUCCIÓN.

La orbitopatía tiroidea autoinmune (OTA), es una condición asociada a la enfermedad tiroidea autoinmune, predominantemente la enfermedad de Graves, donde los autoanticuerpos tienen como objetivo el receptor para hormona estimulante de la tiroides (TSHr). Presentándose hasta en el 40% de los pacientes, causada por el depósito de glucosaminoglucanos (GAG), manifestado clínicamente como edema por la capacidad hidrofílica de estas moléculas, fibrosis de los músculos extraoculares y adipogénesis en la órbita.¹

3. ANTECEDENTES

ANTECEDENTES

Epidemiología

La incidencia reportada es de 16 casos por 100,00 habitantes por año para mujeres y 2.9 casos por 100,000 habitantes por año para hombres. Se presenta de forma bimodal entre los 40-44 años y los 60-64 años para mujeres y los 45-49 años y los 65-69 años para hombres. Se ha reportado una mayor incidencia en caucásicos (42%) que en asiáticos (7.7%). Por lo general se diagnóstica al inicio de la enfermedad de graves, sin embargo, esto no es una regla absoluta, alrededor de 40% de pacientes se diagnosticó la OT al momento de la disfunción tiroidea. En otros reportes 2/3 de los pacientes lo habían manifestado en un rango de 6 meses antes o después del diagnóstico.²

Fisiopatología

Una gran parte de los signos y síntomas se pueden explicar por los cambios con respecto al incremento de volumen de los tejidos intraorbitarios. Los autoanticuerpos involucrados en la orbitopatía tiroidea autoinmune corresponden al tipo de anticuerpos que tienen una función patogénica al activar el TSHr, la evidencia de esto se demostró por Feliciello et al. que detectaron RNA mensajero (mRNA) de TSHr en tejido orbitario de pacientes sanos y de aquellos con OTA, posteriormente Heufelder y su grupo encontraron el transcrito de este, expresado en cultivo de fibroblastos orbitarios³. Los fibroblastos orbitarios son células multipotenciales fenotípicamente heterogéneas que se pueden dividir en subpoblaciones dentro de un mismo tejido. Estas poblaciones son distinguibles con base en el marcador Thy-1, una minoría de los fibroblastos originados del compartimento adiposo/conectivo de la órbita no expresan este antígeno y son “preadipocitos-fibroblastos”, capaces de diferenciarse en adipocitos en presencia de agonistas del receptor del peroxisoma-proliferador-activado gamma (PPAR-γ), en contraste con los fibroblastos perimisiales que expresan Thy-1 y carecen de la capacidad para diferenciarse en adipocitos. Las diferencias en los fenotipos y distribución de estos fibroblastos en el compartimento orbitario pueden explicar, en parte, porque algunos pacientes con OTA tienen predominio de fibrosis y otros de incremento de la grasa pariorbitaria⁴. Los fibroblastos orbitarios de pacientes con OTA parecen tener respuesta amplificadas a citocinas proinflamatorias en comparación con los fibroblastos de otros tejidos, además de que son capaces de iniciar el reclutamiento linfocitario por medio de la secreción de citocinas proinflamatorias que, a su vez, estimulan

la secreción de moléculas quimioatrayentes por células T. Dos de estas moléculas son responsables de más del 90% de reclutamiento de linfocitos, interleucina-16 (IL-16) y citocina expresada y secretada por el linfocito T normal en función de su grado de activación (RANTES), esto sugiere que, estos 2 quimioatrayentes, orquestando desde la órbita a los linfocitos a áreas de tejido lesionado y reparación.

Autoantígenos del musculo ocular

Descritos desde la década de 1980 por Kodama y colaboradores, estos antígenos detectados por su peso molecular y western blot, reportaron proteínas de la membrana del musculo ocular, siendo proteínas de 55 y 64 kDa, la proteína de 55kDa o también llamada G2, se reconoció como un fragmento del factor de transcripción FOX-P1; y con respecto a la de 64kDa, correspondía a 3 proteínas, Fp, la proteína D1 y la calsecuestrina, encontrándose en un estudio anticuerpos contra esta última hasta en el 40% de pacientes con OTA activa, y solo en el 5% de los pacientes sanos. En un estudio separado se detectaron anticuerpos anti-G2 en el 54% de los pacientes con OTA activa, en comparación con un 33% de pacientes con enfermedad inactiva. Además de predecir el desarrollo de oftalmopatía congestiva en 7 de 8 paciente y miopatía ocular en 6 de 8 pacientes. Los anticuerpos contra Fp, se detectaron en 66% de pacientes con oftalmopatía y compromiso del musculo ocular y en el 32% de pacientes con oftalmopatía congestiva, además predijo el desarrollo de miopatía ocular en 5 de pacientes, pero no de oftalmopatía congestiva. Sin embargo, estos autoanticuerpos no son específicos, ni se encuentran únicamente en tejidos afectados por la OTA, ambos son proteínas intracelulares, y no se detectarían hasta que ya hubiera un involucro de la membrana celular del musculo orbitario⁵.

Células T y B

En la OTA, las células T y B infiltran la grasa orbitaria y los músculos extraoculares. Este patrón de reclutamiento linfocitario es muy similar al que se observa en la tiroides. Células T, tanto CD4+ como CD8+, se pueden detectar en el infiltrado. Células Th1 predominan en fases tempranas de la enfermedad, mientras que se inclina hacia Th2 en fases posteriores. Se han detectado células CD4+CD17+, que se han involucrado en otros padecimientos autoinmunes, en el infiltrado orbitario.

Citocinas

La activación y remodelación asociadas con OTA, parece depender de activación de fibroblastos dependiente de citocinas, esto determinado de su detección en grasa orbitaria. Un estudio demostró inmunorreactividad contra IFN γ , TNFa e IL-1a, así como mRNA que codifica para las citocinas TNFa, IL-1b, IFN γ , IL-4, IL-6 e IL-10. La IL-6 e IL-6r se encontraron elevadas en pacientes con enfermedad de Graves (EG) en comparación con pacientes sanos y aún más elevados en pacientes con OTA. IL-2R, IL-6, IL-6R, TNFaR I, II y sCD30 se encontraron elevados en pacientes con enfermedad moderada- severa sin tratamiento. También se detectó incremento en las concentraciones de IL-17 en pacientes con TAO en particular en aquellos pacientes con enfermedad activa^{6,7}.

Sangre periférica

Pawlowski et al. Demostraron incremento en el porcentaje de células T CD4+cd126l+ en pacientes con EG y con OTA. Esta elevada concentración y el incremento de expresión en la superficie celular puede resultar de la liberación de CD162L por células T CD4+ activadas y consecuentemente reflejan el proceso autoinmune subyacente. Este porcentaje solo se encontró elevado en pacientes hipertiroideos con EG, sin embargo un porcentaje dentro de estos que expresaban ICAM-1 estaba considerablemente elevado aquellos que tiene OTA, además de que la subpoblación CD4+ se encontró predominantemente en el infiltrado orbitario. Después del reconocimiento inicial, los linfocitos CD4+ secretan citocinas que incrementan la reacción inmune tanto por activación de los CD8+ o por producción de células B que secretan autoanticuerpos⁸. En otro estudio se encontró incrementado el porcentaje de células T CD4+ y disminuido el porcentaje de células T CD8+ en pacientes

con EG y OTA. Sugiriendo que la respuesta inmune en la OTA temprana es única y diferente de la que se presenta en pacientes con EG sin OTA^{7,8}.

Tiroides

La enfermedad tiroidea autoinmune es una enfermedad órgano específica, donde la respuesta inmune va contra numerosos antígenos tiroideos, siendo la tiroglobulina (TG), la peroxidasa tiroidea (TPO) y el receptor para tirotrópina (TSHr) los principales. Inmunohistoquímicamente la glándula con tiroiditis se encuentra neovascularizada con un importante infiltrado de células mononucleares, particularmente en agregados y en arreglos similares a folículos. Las células epiteliales tiroideas en la enfermedad autoinmunes expresan antígenos HLA-II de forma aberrante, parece que las células mononucleares intratiroideas migran de la sangre periférica al tejido tiroideo donde permanecen e interactúan con tirocitos o matriz extracelular⁹. Análisis del fenotipo de los linfocitos T intratiroideos en EG muestran una predominancia de las células T CD4+, con solo muy pocas células T CD8+. Las células CD4+ tiene la capacidad de ayudar a las células B locales a la producción de anticuerpos. El TSHr es uno de los componentes más importantes para regular el crecimiento y diferenciación de la glándula. Este puede llevar a cabo cambios conformacionales en 3 epítopos o subunidades a, b y c. Estos epítopos pueden funcionar como autoantígenos y desencadenar respuestas patológicas. Aquellos que se unen al epítipo A pueden simular la TSH, causando estimulación tiroidea, llevando a la síntesis excesiva de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC), y a su vez a la producción de hormona tiroidea. En estos pacientes se altera el sistema de regulación negativa para detener la secreción de esta hormona debido a que la estimulación por autoanticuerpos es independiente de este sistema. La unión con el epítipo B pueden bloquear la acción tirotrópica de la TSH, causando hipotiroidismo. Algunos pacientes con EG pueden llegar a desarrollar hipotiroidismo durante el curso de la enfermedad, no porque la glándula se haya agotado o destruido, sino por la formación de anticuerpos contra esta subunidad. La unión al epítipo C, también llamado anticuerpo neutral, debido a que no se le ha encontrado actividad fisiológica o fisiopatológica, únicamente se ha demostrado que puede bloquear la escisión del TSHrAB, prolongando la vida media de la estimulación de este¹⁰.

Factores de riesgo

Genéticos

Avances recientes en métodos de genética han permitido la identificación de genes en enfermedades complejas, como son la autoinmunidad, en particular para la enfermedad tiroidea autoinmune se han detectado 6 genes, d, HLA-DR, CD40, CTLA-4, PTPN22, tiroglobulina y rTSH¹¹.

Gen HLA-DR

La región del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) que codifica glicoproteínas HLA, se localiza en el cromosoma 6p21, específicamente en secuencias de unión a péptidos y estructuras 3-D que predisponen a enfermedad. La EG se ha asociado con el HLA-DR3 en caucásicos, con una frecuencia en pacientes del 40-50% y en la población general del 15-30%. Se ha identificado arginina en la posición 74 de la cadena HLA- DRB1 (DRB-Arg-74) como el aminoácido DR crítico que confiere susceptibilidad a la enfermedad y la presencia de glutamina en este sitio, confiere protección¹¹.

Gen CTLA-4

El gen del factor 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4) es el principal regulador negativo de la activación de células T, y su rol en el desarrollo de la autoinmunidad está demostrado por modelos experimentales de diferentes padecimientos. Demostrado por primera vez por DeGroot y colegas, quienes describieron una asociación significativa entre un microsatélite en 3' región no traducida (UTR) del CTLA-4 y EG. Desde entonces este

gen al sido objeto de numerosos estudios, documentándose múltiples polimorfismos encontrándose con asociaciones más fuertes, 3 variables: una repetición AT microsatélite en 3'UTR; A/G SNP en la posición 49 de señalamiento (A/G49SNP) que codifica en una sustitución alanina /treonina; y una A/G SNP localizada bajo y fuera del 3'UTR del gen CTLA-4 designada CT 60. Además, se ha demostrado que confiere susceptibilidad para la producción de autoanticuerpos sin tener la enfermedad manifiesta clínicamente. Se desconoce cuál es, con certeza la variante que causa susceptibilidad a autoinmunidad, así como el mecanismo. Se han reportado un polimorfismo que disminuye la expresión/ función de CTLA-4 con lo que aumentaría la activación de linfocitos T y potencialmente a la autoinmunidad. El polimorfismo A/G49 SNP causa alteración en el procesamiento de CTLA-4 lo que lleva a una glucosilación menos eficiente y expresión de superficie disminuida de la proteína, también se demostró que este polimorfismo reduce la proliferación de células T. con relación a CT60 se asoció con una expresión reducida de mRNA de la forma soluble de CTLA-4. En aquellos pacientes con 3'UTR (AT)_n se encontró una función inhibitoria disminuida, que era mayor conforme las repeticiones aumentaran de tamaño ¹¹.

Gen CD40

El CD 40, expresado en células B, tiene un papel fundamental en su activación, proliferación, cambio de clase de inmunoglobulinas, secreción de anticuerpos y generación de células de memoria. Se identificó un polimorfismo C/T en la región 5'UTR de este gen que se asoció de manera importante con EG, sobretodo en pacientes con niveles persistentemente elevados de anticuerpos después del tratamiento. Esta mutación influencia la eficiencia traslacional del gen. Se ha documentado que incrementa los transcritos de mRNA en 20-30% con relación a aquellos que no tienen la mutación. Supone disminuir el umbral para activación de células B autorreactivas con antígenos tiroideos, lo que lleva a la secreción de citocinas y activación de células T residentes en la tiroides ¹¹.

Gen de la proteína Tirocín fosfatasa-22 (PTPN22)

Este gen codifica para la tirocín fosfatasa linfoidea, cuya función es un poderoso inhibidor de la activación de células T. Una sustitución de triptófano/arginina en el codón 620 (R620W) del PTPN22 se encontró asociado con ETA, tanto EG como tiroiditis de Hashimoto (TH). Este gen tuvo importantes variantes étnicas. Esta variante genera una proteína que es un inhibidor aún más fuerte de la activación de células T. La explicación propuesta para este hallazgo es que al haber una menor señalización por parte del receptor de la célula T, llevaría a una tendencia para células T autorreactivas a escapar a la deleción tímica y permanecer en la periferia ¹¹.

Tiroglobulina

Es una proteína homodimérica de 660 kDA que tiene función como precursor y almacén de la hormona tiroidea. Además, es uno de los objetivos principales de la respuesta inmune en la ETA. Ya se ha establecido el gen que codifica para la tiroglobulina como un factor principal para la ETA y se ha localizado una región en el cromosoma 8q24 donde se encontraron 3 sustituciones de aminoácidos que se asociaron significativamente con la ETA A743S, V1027M y W1999R ¹¹.

Gen del receptor de TSH

En la EG uno de los datos por laboratorio más importantes es la presencia de anticuerpos contra el receptor de TSH. Se han tratado de documentar polimorfismos de nucleótidos (SNP) sin embargo, han tenido resultados inconsistentes al buscar la asociación, la más consistente se localizó en la en el intrón 1. Los mecanismos por los cuales confiere susceptibilidad a la ETA no están claros, sin embargo se cree que estos generan un cambio en la expresión o en la escisión de la proteína ^{11,12}.

Factores ambientales

Hay muchos factores que se ha buscado como desencadenantes en la iniciación de la respuesta inmune contra auto antígenos dentro de ellos, los infecciosos tiene particular

relevancia. Las bacterias desencadenan respuestas inflamatorias que llevan a la expresión aberrante de moléculas coestimuladoras entre ellas el MCH-II, lo que desencadenará en presentación de autoantígenos y activación de células T específicas contra dichos antígenos. De otro modo las infecciones pueden alterar la expresión de proteínas del huésped. El mimetismo molecular también se ha sugerido como uno de los mecanismos patogénicos en EG. Estudios previos demostraron la presencia de DNA de virus esponjosos humanos (HFV) la mayoría en pacientes con EG y no se localizó en pacientes sanos, en otro reporte se encontró proteínas de HFV en el tejido tiroideo enfermo. Otro microorganismo que se ha involucrado con la ETA es la *Yersinia enterocolitica*, debido a que se han encontrado títulos elevados de anticuerpos contra este microorganismo en pacientes con EG, sugiriendo que esta bacteria puede expresar proteínas similares a las del huésped. Además de que se ha encontrado que la *Y. enterocolitica* tiene sitios de unión de alta afinidad por el TSH y TSI. Otro estudio más reciente documentó que la proteína porina F de la membrana de la *Y. enterocolitica* tiene reacción cruzada inmunológica con el dominio rico en leucina del TSHr, también precursores tempranos de células B se expanden cuando se exponen a se exponen a porinas de *Y. enterocolitica* sufriendo una hipermutación somática para adquirir inmunogenicidad cruzada con el TSHr⁶.

Tabaquismo

El tabaquismo se ha asociado tanto con el desarrollo como la progresión y empeoramiento de la ETA y la OTA. El hecho de que un paciente tenga esta práctica le da un odds ratio de 1.9 (95% intervalo de confianza [CI], 1.1–3.2) y 7.7 (95% CI, 4.3– 13.7), respectivamente. Pacientes que ingieran más de 20 cigarrillos por día, tienen un riesgo relativo para el desarrollo de exoftalmos del 3.37 (1.50–7.58, P = 0.003) tan alto como 7.04 (3.00–16.5, P < 0.0001) para el desarrollo de diplopía. Correlacionándose estos datos con la cantidad de cigarrillos consumidos después del desarrollo de la EG, más que con el consumo acumulado durante la vida^{6,12}.

Manifestaciones clínicas

El inicio de los síntomas en el caso de los pacientes que cursan con hipertiroidismo es de forma gradual donde los pacientes acuden a valoración por nerviosismo, dificultad para dormir, fatiga, pérdida de peso a pesar de una ingesta adecuada de alimentos, temblor y palpitaciones. En el caso de las mujeres pueden presentar alteraciones menstruales, disminución del lívido, este también puede afectar a los hombres junto con disfunción eréctil. De las características propias de la ETA se pueden encontrar algunas de las siguientes manifestaciones¹³:

Bocio: aumento de tamaño de la glándula tiroides, que puede ser muy variable, por el incremento de tamaño, y del flujo de vascularización se pueden escuchar soplos o palpar frémitos.

Dermatopatía: edema duro, eritematoso, que se localiza generalmente en la región pretibial y puede acompañarse de pápulas.

Acropaquia: caracterizada por deformación y edema de los tejidos blandos de la última falange de manos y pies. Es por mucho la manifestación más rara y se suele observar en pacientes con oftalmopatía severa y de larga duración.

Oftalmopatía: la presentación más frecuente es la retracción del párpado superior, que con el tiempo los músculos de Mueller se infiltran con células cebadas, linfocitos y fibroblastos, que deriva en hipertrofia y fibrosis, dejando esta lesión de forma permanente. Diplopía, se puede presentar de forma intermitente y con predominio por la mañana, debido al edema y por la posición supina al dormir, también se pueden observar patrones de desviación de la mirada, siendo la exotropía la más frecuente. Ocasionalmente también puede simular parálisis del 3er, 4to o 6to par craneal. Neuropatía óptica, se instaura de forma lenta y progresiva, e inicia con la pérdida de discriminación de colores, iniciando con cambios en el espectro del color rojo y progresa a deterioro de la agudeza visual por la compresión de

las fibras maculares, que se manifiesta como un escotoma central. Si bien, esta es la presentación más común, cualquier patrón de alteración de la visión es posible. Inflamación palpebral y orbitaria, eritema y edema de predominio matutino, es muy frecuente observar inyección conjuntival y quemosis, además de observarse la carúncula hiperémica y edematosa. A lo largo del tiempo puede aparecer un dolor vago y mal localizado con el movimiento ocular^{13,14}.

Evaluación de la severidad

Se han desarrollado múltiples herramientas para evaluar la severidad de este padecimiento entre los más conocidos están el puntaje de actividad clínica (CAS, Clinical Activity Score), NOSPECS que a forma de mnemotecnica evalúa signos, síntomas y la gravedad, también existen otras escalas mucho más sencillas como solo clasificarla a consideración del médico en leve, moderado y severo.

Clasificación NO SPECS

Creada por el Dr. Werner, esta clasificación separa por grados el nivel de afectación dependiendo de los hallazgos en la exploración física; 0= no signos, ni síntomas; I= solo signos (retracción palpebral); II= compromiso de tejidos blandos(0: ausente, a: mínimo, b: moderado, c: severo); III: proptosis (0: ausente, a: mínimo, b: moderado, c: severo); IV= signos de los músculos extraoculares (0: ausente, a: limitación a la mirada extrema, b: restricción evidente, c: globos oculares fijos); V= compromiso corneal (0: ausente, a: puntillero, b: ulceración, c: opacificación, necrosis, perforación); VI= pérdida de la visión (compresión del nervio óptico) (0: ausente, a: AV: 0.63–0.5, b: AV: 0.4–0.1, c: AV < 0.1 – NLP)¹⁵.

Puntaje de Actividad Clínica (CAS)

Propuesta como una alternativa al NO SPECS y debido a que se consideró que esta clasificación no podía diferenciar entre enfermedad activa y no activa. Esta evalúa lo siguiente:

- Dolor: sensación opresiva en o por detrás del ojo, dolor desencadenado con la supravversión, infravversión o la mirada lateral.
- Eritema: tanto de los párpados como de la conjuntiva.
- Edema: quemosis, edema de carúncula, edema de párpados, incremento en la proptosis de 2mm o más en un periodo entre 1-3 meses.
- Limitación de la función: disminución de la agudeza visual, evaluada como pérdida de la visión en 1 o más líneas de las tablas de Snellen, con el uso de un agujero estenopeico, en un periodo de 1-3 meses. Limitación de los movimientos oculares en cualquier dirección igual o más de 5 grados en un periodo de 1-3 meses.

Para cada uno de estos elementos, se da un punto, al final se realiza la sumatoria y ese es el puntaje de actividad. Considerándose que un paciente con 4 o más tendría un 80% de valor predictivo positivo y un 64% de valor predictivo negativo con respecto a la respuesta al tratamiento con esteroides^{15,16}.

Estudios paraclínicos y de gabinete

Se han buscado biomarcadores en el caso de la OTA con el fin de poder monitorizar de una forma más certera la enfermedad, entre estos se han evaluado glucosaminoglucanos (GAGs), séricos y urinarios, donde los pacientes con OTA tienen mayores concentraciones de GAGs en comparación con los pacientes control, y en los pacientes que recibieron tratamiento con corticoesteroides, se normalizo la cantidad de estos. De la misma forma la utilización de cromatografía líquida altamente específica a alta presión se puede medir la concentración de los GAGs, ácido hialurónico y condroitín sulfato A, y se encontraron elevados en pacientes previo al tratamiento, por lo que se ha considerado como uno de los marcadores de actividad así como de respuesta al tratamiento¹⁴.

Octreoscan

La utilización de este medio de medicina nuclear es posible identificar la OTA en la fase activa, si el pico de actividad a las 5 horas es considerado como un 100% y una disminución de la captación de hasta el 40% en órbita es detectada en comparación con la disminución esperada en plasma del 15% a las 24 horas, confirmándose la presencia de linfocitos activados con receptores para somatostatina. Sin embargo este método es costoso, poco viable y con la posibilidad de que también se pueda unir a mioblastos fibroblastos o células endoteliales. En la resonancia magnética en T2, los tiempos de relajación correlacionan con la captación de octreotide y tiene una significancia estadística en el discernimiento de OTA activa e inactiva ¹⁴.

Marcadores séricos inmunológicos

Se han utilizado pruebas para buscar la disfunción tiroidea, entre ellos el perfil tiroideo, que incluye la hormona estimulante de tiroides, tirotropina, niveles séricos libres de T3 y T4, pero no se ha encontrado correlación con la severidad de la enfermedad. Únicamente se ha encontrado relación con la inmunoglobulina estimulante de tiroides (TSI) la cual se ha encontrado elevada en pacientes con EG y OTA, correlaciona con la presencia de edema palpebral, y cuando se observa engrosamiento de los músculos extraoculares y expansión de la grasa orbitaria, por tomografía¹⁴. Se ha determinado también que sus niveles disminuyen en paciente con enfermedad inactiva.

Subpoblaciones de linfocitos

García-Jiménez et al. reportaron que la frecuencia de células T CD4+ fue 1.2 veces más alta en pacientes activos sin tratamiento (AST) que en pacientes activos con tratamiento (ACT) ($p=0.04$), y 1.1 veces más alta en ambos, pacientes inactivos ($p=0.03$) y en sanos ($p=0.01$). Además que la frecuencia de células T CD8+ fue 1.3 veces más alta en ambos, pacientes AST ($p=0.04$) y en pacientes ACT ($p=0.04$) que en pacientes inactivos. Y también observaron una correlación significativa de células T CD4+ en pacientes AST cuando estuvieron asociados con linfocitos T CD8+ ($r=0.68$, $p=0.02$)¹⁷.

Tratamiento

Dependerá en gran parte de la clasificación y severidad con que se estadifique al paciente.

Fármacos antitiroideos

Más comúnmente utilizados, las tionamidas como el metimazol y el propiltiouracilo. Bloquean la síntesis de hormona tiroidea en la glándula al interferir con la peroxidasa tiroidea por medio de la iodación de residuos de tirosina en la tiroglobulina, lo cual es un paso fundamental en la síntesis de tiroxina y triyodotiroinina. También se ha demostrado que tienen funciones sobre el sistema inmunológico donde se han observado reducciones en moléculas de adhesión intracelular 1 y la interleucina-2, así como el decremento de cantidades de anticuerpos antireceptor de tirotropina. Se utilizan a dosis de 20-40 mg/día dependiendo de que el paciente se encuentre hipertiroides. Para el caso de propiltiouracilo se inicia con dosis de 100-150 mg cada 8 horas, se considera que 100 mg de propiltiouracilo equivalen a 10 mg de metimazol, las dosis se deben de ajustar cada 4 -8 semanas. Hay un régimen que se denomina bloqueo-reemplazo donde se utilizan dosis altas de mantenimiento y se sustituye al paciente con levotiroxina para mantenerlo eutiroideo. El tiempo de tratamiento con este esquema se considera de 12-18 meses, en un estudio donde se siguieron por más de este tiempo se encontró con un 37% de efectos adversos además de que no se encontró mayor beneficio por más de este tiempo. Entre los efectos adversos más frecuentemente reportados se encuentran rash, artralgias, molestias gastrointestinales y alteraciones del olfato y el gusto. La agranulocitosis es considerado el efecto adverso más grave, presentándose en el 0.35% y siendo los adultos mayores el grupo con mayor riesgo, ocurriendo en los primeros 3 meses de iniciado el tratamiento¹⁸.

Corticoesteroides

Por mucho tiempo ha sido el pilar del tratamiento para pacientes con enfermedad moderada a severa, con tasas de respuesta de hasta el 80%. Existe la controversia si el tratamiento

con este tipo de fármacos debe ser de forma enteral o parenteral, considerando los efectos adversos metabólicos que pueden tener. Considerándose inicialmente el tratamiento parenteral el estándar al tener mejores resultados que el tratamiento vía oral con altas dosis. Sin embargo existen esquemas de tratamiento con esteroides vía oral en días alternos, que se han utilizado para diferentes tipos de enfermedades entre ellas padecimientos autoinmunes, donde se investigó el grado y tiempo de la linfocitopenia que induce, siendo esta transitoria y no acumulativa, además de afectar a los linfocitos T, y considerando que uno de los mecanismo de este padecimiento es mediado por estas células, además de los hallazgos en sangre periférica, se deben considerar como parte del tratamiento^{19,20}.

Inmunosupresores

Siendo los más utilizados ciclosporina A y azatioprina. Ciclosporina-A, inhibe las vías dependientes de calcineurina, lo que lleva a niveles reducidos de citocinas proinflamatorias además de inhibir la activación de células T. Se recomienda que el uso de este fármaco se debe limitar a casos muy severos o que no respondan con otros tratamientos. Tiene un efecto potente al atenuar la respuesta por IL-2 por las células inmunocompetentes, su mecanismo de acción es por medio de la unión a una proteína de anclaje, ciclofilina, generando un complejo ciclofilina-ciclosporina, este se une al complejo serin/treonina fosfatasa o calcineurina. La unión y activación con este altera la fosforilación de proteínas reguladoras, para las cuales el factor nucleado de células T activado es un componente crítico. El resultado es la incapacidad para traslocar estas proteínas desde el núcleo e impedir el proceso de transcripción de genes importantes para los procesos inflamatorios, como IL-2, que induce la mitogénesis de células T activadas. También se afectan otras citocinas como IL-3, IL-6, factores de crecimiento transformante beta, interferón gamma. Dentro de sus efectos adversos está el deterioro de la función renal y el incremento en creatinina sérica, además se han reportado infecciones, hepatotoxicidad, dispepsia, temblor, cefalea e insomnio^{10,19}.

Azatioprina, un imidazolil derivado de la 6- mercaptopurina, utilizada ampliamente en padecimientos reumatológicos. Los mecanismos por los cuales ejerce sus efectos inmunomoduladores no son del todo claros. Como análogo de purinas los metabolitos activos interfieren con la síntesis de novo de vías de salvamento, y son incorporados en el DNA y RNA. Se inhibe la proliferación de células B y T, además de suprimir la función de las células natural killer (NK), sin alterar la cantidad de células. También suprime la producción de anticuerpos. Las respuestas celulares a quimioatrayentes están alteradas y la producción de citocinas, como IL-6 esta afectada¹⁰.

Inmunoterapia

Inmunoterapia específica:

No hay estudios, Han aparecido reportes aislados de administración de anticuerpos monoclonales como rituximab /anti-CD20) o tocilizumab (anti-IL-6) en pacientes con oftalmopatía tiroidea, con mejoría inmediata y sin medir efectos a largo plazo.

Antioxidantes

Recientemente se han publicado los resultados de estudios que utilizan selenio y pentoxifilina como terapia adjunta en pacientes con OTA leve, teniendo resultados con mejoría favorable en calidad de vida, disminución en la progresión de la enfermedad y mejoría en el CAS, a los pacientes se les suplemento con uno de estos 2 agentes diario por 6 meses y el efecto en el grupo con selenio tuvo una duración aproximada de un año²¹.

Quirúrgico

Se deben de considerar estos abordajes, cuando han pasados 6 meses de estabilización de los síntomas y se encuentra inactivo el cuadro. Consiste en la expansión de la órbita o en el retiro de la grasa periorbitaria, o ambos. El resultado es una disminución en la proptosis con disminución de la retracción palpebral tanto superior en inferior, este procedimiento es uno de los que tiene mayor impacto en la calidad de vida. Se debe de

considerar cuando hay afectación del nervio óptico, si este es el caso, la técnica tiene variaciones en comparación con la que se aplica, cuando no hay compromiso de esta. Siendo las vías de abordaje transconjuntival, transcaruncular o transnasal. Para la rehabilitación es cada vez más fuerte la tendencia de reducir la posibilidad de inducir diplopía, que es la complicación más debilitante, muchos estudios han mostrado que es menos frecuente con el abordaje profundo de la pared lateral o abordaje balanceado de las paredes medial y lateral. Posterior a esta cirugía debe valorarse una intervención para disminuir el estrabismo y está indicada cuando ya existe una postura compensatoria de la cabeza. Más del 90% de los pacientes sometidos a este procedimiento, lograran tener una visión binocular con o sin la necesidad de anteojos, el resto permanecerán con visión monocular a pesar del tratamiento²².

Radioterapia

El uso de radioterapia en este padecimiento es controversial, se ha justificado su uso, estadificando e identificando la fase de la enfermedad en la que se encuentra. Recientemente se publicaron resultados donde el tratamiento combinado de esteroides con radioterapia, son superiores al uso de cualquiera de estos 2 solos. Siendo mejor la respuesta cuando el tratamiento se da en la fase aguda que en la de estabilización o inactivación. Sin embargo, dentro de los efectos adversos, el más frecuente que se encontró también fue la diplopía. En general se tolera bien el tratamiento, en un seguimiento a 11 años no se encontró asociación entre este tipo de tratamiento y el desarrollo de neoplasia o diferencia en la supervivencia. El riesgo de desarrollo de cataratas post-radiación también fue muy bajo. Se documentó un incremento en retinopatía en aquellos pacientes que recibieron una dosis de 20 Gy en 10 fracciones, y como factores de riesgo para esto se asoció con hipertensión y diabetes mellitus²³.

4. JUSTIFICACIÓN.

Conocer si existe alguna asociación entre la severidad de la orbitopatía tiroidea, determinada por la medición de la proptosis y el perfil inmunológico (antitiroglobulina, antiperoxidasa y anti receptor de TSH, subpoblaciones linfocitarias y biometría hemática); se ha descrito en una serie de 10 pacientes alteraciones de la regulación inmunológica con orbitopatía tiroidea con y sin tratamiento, sin embargo no existen reportes de asociación entre la severidad y los títulos de anticuerpos en una población mexicana.

5. OBJETIVOS.

General: Conocer si existe asociación entre la severidad de la oftalmopatía tiroidea y el perfil inmunológico en pacientes que cursan con orbitopatía tiroidea en un hospital de tercer nivel.

Específico: Conocer si existe asociación de la severidad de la oftalmopatía tiroidea con los niveles séricos de anticuerpos antitiroideos, subpoblaciones linfocitarias, biometría hemática y perfil tiroideo.

6. HIPÓTESIS.

Con base en el entendimiento de la fisiopatología de este padecimiento de que los anticuerpos liberados pueden estimular el crecimiento y fibrosis de las estructuras retrooculares, se podría deducir que los cambios en los valores de los anticuerpos pueden tener una expresión clínica.

Hipótesis alterna: Existe una asociación entre la severidad de la oftalmopatía tiroidea y la alteración de la evaluación inmunológica en los pacientes con orbitopatía tiroidea.

Hipótesis nula: No existe una asociación entre la severidad de la oftalmopatía tiroidea y la alteración de la evaluación inmunológica en los pacientes con orbitopatía tiroidea.

7. METODOLOGÍA.

7.1 Tamaño de la muestra

Estudio observacional, retrospectivo, analítico.

Para el tamaño de la muestra se consideraran y revisaran expedientes físicos y electrónicos de todos los pacientes que tengan o hayan sido enviados con diagnóstico de orbitopatía tiroidea o distiroidea, del 1- de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2015 y que hayan sido atendidos en la consulta externa del servicio de inmunología clínica y alergia del centro médico nacional “20 DE NOVIEMBRE”, ISSSTE

7.2 Definición de las unidades de observación

Expedientes físicos y electrónicos de pacientes de uno a 60 años de edad valorados por primera vez en el servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del I.S.S.S.T.E., entre Enero de 2010 y Diciembre del 2015

7.3 Definición del grupo control

No requiere grupo control.

7.4 Criterios de inclusión.

1. Hombres y mujeres
2. Con edades entre 13 y 80 años.
3. Con diagnóstico clínico y medico establecido de orbitopatía tiroidea
3. Derechohabientes del I.S.S.S.T.E. y que cuenten con expediente electrónico y/o físico vigente en el CMN 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE
4. valorados en la consulta externa de inmunología clínica y alergia del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.
5. Con resultados de laboratorio antes y después de cualquier tratamiento indicado por el servicio

7.5 Criterios de exclusion

1. Pacientes con diagnóstico de orbitopatía de otra etiología
2. Pacientes que no cuenten con medición de la proptosis, perfil tiroideo, títulos de anticuerpos antitiroideos, subpoblaciones linfocitarias y biometría hemática.
3. Pacientes que hayan perdido el seguimiento durante enero de 2015 y diciembre de 2015
4. Resultados de laboratorios incompletos o sin ellos
5. Que hayan recibido anticuerpos monoclonales como tratamiento
- 6.-que no cuenten con expediente vigente.

7.6 Criterios de eliminación.

1. Pacientes con alguna otra enfermedad autoinmune.
2. Pacientes con enfermedades crónico degenerativas (diabetes mellitus y enfermedad renal crónica)
3. Pacientes que previo al diagnóstico hayan recibido tratamientos con anticuerpos monoclonales o biológicos.

7.7 Definición de variables y unidades de medida.

1. Edad

Definición conceptual: Estado de desarrollo corporal semejante, desde el punto de vista de los exámenes físicos y de laboratorio, a lo que es normal para un hombre o una mujer con el mismo tiempo de vida cronológica.

Definición Operativa: Número de años vividos, consignada en el expediente.

Tipo de variable: ordinal.

Unidad de variable: números arábigos (años).

2. Género

Definición conceptual: Clasificación del sexo de una persona en masculino, femenino o intersexual. Sexo particular de una persona

Definición Operativa: sexo consignado en el expediente.

Tipo de variable: nominal dicotómica.

Unidad de variable: 1: Hombre, 2: Mujer.

3. Orbitopatía tiroidea

Definición conceptual: afección orbitaria secundaria al exceso de hormona tiroidea o anticuerpos antitiroideos

Definición Operacional: afectación orbitaria en pacientes con alteraciones tiroideas, en quienes se haya descartado resto de las causas.

Tipo de variable: cuantitativa

Unidad de medición: números arábigos, centímetros.

4. Linfocitos totales

Definición conceptual: célula sanguínea mononucleada que tiene un papel fundamental en la respuesta inmunológica y que se encuentra normalmente en la sangre y en los órganos linfoides (bazo, timo y ganglios linfáticos). Existen dos tipos morfológicamente idénticos: los linfocitos T (timodependientes) que intervienen fundamentalmente en la inmunidad celular y los linfocitos B que se encargan de la elaboración de anticuerpos

Definición operativa: Número de células hemática por milímetro cúbico de sangre reportadas como linfocitos en la citometría hemática

Tipo de variable: Cuantitativa discontinua

Unidad de medición: número de células por mm³

5. Neutrófilos:

Definición conceptual: Los neutrófilos son un tipo de glóbulo blanco (granulocitos) cuya principal función es fagocitar y destruir a bacterias y participar en el inicio del proceso inflamatorio. Los neutrófilos se caracterizan por tener un núcleo lobulado y gran cantidad de gránulos y lisosomas en su citoplasma con diferentes contenidos que les permiten realizar sus funciones específicas.

Definición operativa: Número de células por milímetro cúbico de sangre reportadas como neutrófilos en la citometría hemática

Tipo de variable: Cuantitativa discontinua
Unidad de medición: número de células por mm³

6. Células CD3.

Definición conceptual: El CD3 es el marcador de superficie característico de los linfocitos T.

Definición operacional: Es la cuantificación total de células T en el organismo.

Tipo de variable: Cuantitativa discontinua

Unidad de medición: número de células por mm³

7. Subpoblación de linfocitos CD4+

Definición conceptual: Tipo especializado de linfocitos T que ayudan a coordinar la respuesta inmunitaria al estimular a otros linfocitos, como los macrófagos, los linfocitos B y los linfocitos T CD8

Definición operativa: Número de células por milímetro cúbico de sangre reportadas como linfocitos CD4+ en la citometría de flujo

Tipo de variable: Cuantitativa discontinua

Unidad de medición: número de células por mm³

8. Subpoblación de linfocitos CD8+

Definición conceptual: Hay dos tipos principales de células CD8. Las células T supresoras inhiben o suprimen las respuestas inmunitarias. Las células T citotóxicas atacan a las células cancerosas y a las células infectadas por virus. Un recuento normal de células CD8 es de alrededor de 300 a 1.000 células.

Definición operativa: Número de células por milímetro cúbico de sangre reportadas como linfocitos CD8+ en la citometría de flujo

Tipo de variable: Cuantitativa discontinua

Unidad de medición: número de células por mm³

9. Determinación de la relación CD4/CD8:

Definición conceptual: Se conoce como la relación cooperador (colaborador, ayudante)/supresor. En personas sanas esta relación se encuentra entre 1.5 a 2.5 lo que significa que hay 1 a 2 células CD4 por cada célula CD8.

Definición operacional: Relación de linfocitos T CD4/ CD8. (Valores normales 2 a 3.)

Escala de medición: Cualitativa

Unidad de medición: normal (1), disminuida (2), aumentada (3)

10. Relación de Linfocitos/Neutrófilos

Definición conceptual: Se conoce como la relación entre el número de linfocitos y neutrófilos totales. En personas sanas existe una mayor cantidad de neutrófilos que de linfocitos. En los niños menores de 3 años ésta relación puede verse invertida, lo cual representa la inmadurez inmunológica del huésped.

Definición operacional: Relación entre linfocitos totales y neutrófilos totales (normal menor o igual a 1)

Escala de medición: Cualitativa

Unidad de medición: normal (1), invertida (2), aumentada (3).

11. Inmunoglobulina A

Definición conceptual: Glicoproteína soluble compuesta de un monómero de cuatro cadenas polipeptídicas que reconoce y se une a antígenos de forma y con afinidad específica. Aproximadamente representa el 15% de los anticuerpos circulantes y es el mayor anticuerpo presente en las secreciones.

Definición operativa: Valor de inmunoglobulina A sérica reportada en el resultado de laboratorio en miligramos /decilitro

Tipo de variable: Cuantitativa discontinua

Unidad de medición: números arábigos

12. Inmunoglobulina M

Definición conceptual: Glicoproteína soluble compuesta por un pentámero de cuatro cadenas polipeptídicas que reconoce y se une a antígenos de forma y con afinidad específica. Aproximadamente representa el 10% de los anticuerpos circulantes.

Definición operativa: Valor de inmunoglobulina M sérica reportada en el resultado de laboratorio en miligramos /decilitro

Tipo de variable: Cuantitativa discontinua

Unidad de medición: números arábigos

13. Inmunoglobulina G

Definición conceptual: Glicoproteína soluble compuesta de una molécula monomérica de cuatro cadenas polipeptídicas que reconoce y se une a antígenos de forma y afinidad específica. Aproximadamente representa el 75% de los anticuerpos circulantes.

Definición operativa: Valor de inmunoglobulina G sérica reportada en el resultado de laboratorio en miligramos /decilitro

Tipo de variable: Cuantitativa discontinua

Unidad de medición: números arábigos

14. Anticuerpos anti TSHr

Definición conceptual: Glicoproteína soluble compuesta de una molécula monomérica de cuatro cadenas polipeptídicas que reconoce el receptor de tirotropina promoviendo la producción de hormona tiroidea

Definición operativa: Valor del Anti TSHr reportada en el resultado de laboratorio

Tipo de variable: cuantitativa continua

Unidad de medición: números arábigos

15. Anticuerpos anti Tiroglobulina

Definición conceptual: Glicoproteína soluble compuesta de una molécula monomérica de cuatro cadenas polipeptídicas que reconoce la tiroglobulina, la forma de almacenamiento de la hormona tiroidea

Definición operativa: Valor del Anti TGAb reportada en el resultado de laboratorio

Tipo de variable: cuantitativa continua

Unidad de medición: números arábigos

1. Anticuerpos anti peroxidasa tiroidea

Definición conceptual: Glicoproteína soluble compuesta de una molécula monomérica de cuatro cadenas polipeptídicas que reconoce la peroxidasa tiroidea, enzima involucrada en la síntesis de hormonas tiroideas

Definición operativa: Valor del Anti TSHr reportada en el resultado de laboratorio

Tipo de variable: cuantitativa continua

Unidad de medición: números arábigos

7.8 Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.

Revisión de expedientes de pacientes con enfermedades alérgicas y autoinmunes que hayan acudido a consulta externa de Enero de 2010 a Diciembre del 2015 en el servicio de inmunología clínica y alergia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. ISSSTE.

7.9 Prueba piloto.

No requiere prueba piloto.

7.10 Definición del plan de procesamiento y presentación de la información.

Los datos se obtendrán mediante la revisión de expedientes electrónicos y físicos; las variables a estudiar incluirán medición de la proptosis y de laboratorio; serán recolectadas mediante una tabla de datos en el programa Microsoft Excel (Anexo 1) y posteriormente se realizará el análisis estadístico y producción de tablas y gráficas. Los expedientes deberán contar con al menos la descripción clínica para la evaluación del CAS y una determinación de laboratorios a estudiar. Se utilizara estadística descriptiva y analítica; media, mediana, moda, porcentajes, proporciones, curvas de normalidad, análisis de correlación con pruebas paramétricas y no paramétricas, gráficos y tablas apoyándose en Software SPSS17 y Microsoft Excel.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

(Principios éticos internacionales para la investigación en ciencias de la salud y de acuerdo a la declaración de Helsinki, código de Núremberg y declaración de Ginebra. El presente estudio se considera como una investigación sin riesgo de acuerdo a lo mencionado en el artículo 17 (Fracción III) de la LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD

ARTÍCULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta).

9. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

El trabajo de investigación fue aprobado por el Comité Local Investigación de la institución. Este estudio no representó ningún riesgo a los pacientes. Las muestras sanguíneas tomadas fueron solicitadas por el médico adscrito a cargo, mismas que se requirieron para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes. Los pacientes no fueron sometidos a ninguna intervención. Por la naturaleza del estudio no se requirió de consentimiento informado.

10. RECURSOS

A) Humanos

- Médico residente de segundo año de la especialidad de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. ISSSTE
- Dr. Guillermo Adrián Quintana Mexiac. Médico residente del segundo año de la especialidad en Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. ISSSTE.

- Dra. María Eugenia Vargas Camaño. Jefa de servicio y profesora titular del curso de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. ISSSTE
- Dra. María Isabel Castrejón Vázquez. Médica adscrita y profesora adjunta del curso de servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. ISSSTE
- Personal de enfermería adscrito al servicio
- Personal de laboratorio y archivo clínico

B) Materiales

- Citometría hemática completa
- Determinación de subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo
- Niveles de inmunoglobulinas séricas
- niveles de anticuerpos antitiroideos (Anti-TPO, Anti- Tiroglobulina, Anti-TSHr)
- Computadora con paquetería Office y base de datos SPSS.
- Hojas blancas.
- Fotocopias.
- Impresora.
- Lápices, plumas.
- Báscula
- Expedientes Médicos

C) Financieros

No existió patrocinio ni relación con el laboratorio encargado de producir y distribuir el medicamento.

11. RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 109 pacientes de los cuales el 76.4% correspondió al género femenino y 22.7% al masculino. Encongrandose con una proptosis medida con flexómetro de 4 cm en promedio para ambos ojos.

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
EDAD	109	12	75	45.97	16.994
GENERO	109	1	2	1.23	.422
ANTIPEROXIDASA	105	0	3257	541.90	648.246
ANTITIROGLOBULINA	108	0	2000	167.94	339.703
ANTI-TSH	109	0	5	1.21	1.462
OJO DERECHO	109	3.0000	5.3000	4.016514	.5114456
OJO IZQUIERDO	109	3.0000	5.1000	4.048624	.4977011
CD3	109	312	4487	1561.85	732.265

CD4	109	116	3424	939.97	506.390
CD8	109	144	1726	569.08	300.060
TSH	108	0	73	5.18	9.645
IGG	108	189	2790	1274.73	375.974
IGM	108	23	1412	139.06	151.451
IGA	108	24	668	217.65	98.165
IGE	76	3	1600	132.97	272.698
PCR	103	1	244	8.18	30.824
IgG-CMV	53	1	279	47.75	60.532
IgM-CMV	0				
IgGVEB	52	2	6528	795.73	1281.712
IgM-VEB	2	21	24	22.20	1.838
IgG HHV	47	1	160	31.58	35.751
IgM HHV	4	1	3	1.64	.932
N válido (por lista)	0				

Correlación entre títulos de anticuerpos y severidad de orbitopatía

En este estudio no se encontró relación entre los títulos de los autoanticuerpos y la severidad de la orbitopatía medida en centímetros.

Correlaciones

		ANTIPEROXI DASA	ANTITIROGL OBULINA	ANTI-TSH
ANTIPEROXIDASA	Correlación de Pearson	1	.244**	-.116
	Sig. (unilateral)		.006	.119
	N	105	104	105
ANTITIROGLOBULIN A	Correlación de Pearson	.244**	1	.039
	Sig. (unilateral)	.006		.345
	N	104	108	108
ANTI-TSH	Correlación de Pearson	-.116	.039	1
	Sig. (unilateral)	.119	.345	
	N	105	108	109
OJO DERECHO	Correlación de Pearson	.050	.011	-.029
	Sig. (unilateral)	.308	.457	.383
	N	105	108	109

OJO IZQUIERDO	Correlación de Pearson	-0.017	.008	-.091
	Sig. (unilateral)	.434	.469	.175
	N	105	108	109

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (1 cola).

Se buscó además correlación de la severidad con otros marcadores inmunológicos, en ese estudio encontramos tendencias a la severidad con cifras alteradas de inmunoglobulina g y conteo de cd8.

OJO DERECHO	Coeficiente de correlación	1.000	.813**
	Sig. (bilateral)		.000
	N	109	109
OJO IZQUIERDO	Coeficiente de correlación	.813**	1.000
	Sig. (bilateral)	.000	
	N	109	109
CD3	Coeficiente de correlación	.033	.057
	Sig. (bilateral)	.616	.393
	N	109	109
CD4	Coeficiente de correlación	-.010	.018
	Sig. (bilateral)	.881	.793
	N	109	109
CD8	Coeficiente de correlación	.105	.123
	Sig. (bilateral)	.114	.064
	N	109	109
IGG	Coeficiente de correlación	.107	.122
	Sig. (bilateral)	.111	.069
	N	108	108

IGM	Coeficiente de correlación	.031	.057
	Sig. (bilateral)	.645	.399
	N	108	108
IGA	Coeficiente de correlación	-.058	-.022
	Sig. (bilateral)	.391	.737
	N	108	108
IGE	Coeficiente de correlación	.001	.007
	Sig. (bilateral)	.986	.932
	N	76	76
IgG-CMV	Coeficiente de correlación	.180	.209*
	Sig. (bilateral)	.064	.031
	N	53	53
IgM-CMV	Coeficiente de correlación		
	Sig. (bilateral)		
	N	0	0
IgGVEB	Coeficiente de correlación	.041	.070
	Sig. (bilateral)	.674	.476
	N	52	52
IgM-VEB	Coeficiente de correlación	-1.000**	-1.000**
	Sig. (bilateral)		
	N	2	2
IgG HHV	Coeficiente de correlación	-.002	.031
	Sig. (bilateral)	.985	.768
	N	47	47
IgM HHV	Coeficiente de correlación	0.000	-.333

Sig. (bilateral)	1.000	.497
N	4	4

12. DISCUSIÓN.

El Centro Médico Nacional 20 de Noviembre es un hospital de referencia y alta especialidad, en el cual se concentran patologías de diversas especialidades con complejidades propias de un tercer nivel de atención en salud. En su mayoría, los pacientes que recibimos corresponden a pacientes enviados por otros servicios del hospital, siendo un porcentaje menor aquellos pacientes que provienen de un segundo nivel de atención. Logramos obtener una muestra de 109 pacientes con orbitopatía distiroidea. Solicitándoles el perfil inmuológico que realizamos en nuestro servicio, incluyendo autoanticuerpos entre ellos anti TSHr, que es más fuertemente asociado con la actividad de la enfermedad. En este estudio buscamos determinarse si existía alguna correlación entre los títulos de este y la severidad de la orbitopatía, sin embargo en esta muestra no se demostró la correlación entre los títulos y la severidad. En otros parámetros encontramos una tendencia al incremento en la orbitopatía con las alteraciones de las células cd8.

13. CONCLUSIONES.

A pesar de que el anticuerpo anti-TSHr es un marcador de la actividad de la enfermedad, la cantidad en la que se encuentra no correlaciona con el grado de severidad en la población que se estudio.

REFERENCIAS.

1. Maheshwari R, Weis E. Thyroid associated orbitopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2012;60(2):87. doi:10.4103/0301-4738.94048.
2. Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012. doi:10.1016/j.beem.2011.10.005.
3. Smith TJ. Pathogenesis of Graves' orbitopathy: A 2010 update. *J Endocrinol Invest.* 2010.
4. Karadimas P, Bouzas E. *Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy.* Second Edi. Elsevier Inc.; 2000. doi:10.1016/B978-0-7020-2983-7.00056-5.
5. Lahooti H, Parmar KR, Wall JR. Pathogenesis of thyroid-associated Ophthalmopathy: Does autoimmunity against casein and collagen XIII play a role? *Clin Ophthalmol.* 2010;4(1):417-425. doi:10.2147/OPHTH.S6534.
6. Wang Y, Smith TJ. Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(3):1735-1748. doi:10.1167/iovs.14-14002.
7. Naik VM, Naik MN, Goldberg R a., Smith TJ, Douglas RS. Immunopathogenesis of thyroid eye disease: Emerging paradigms. *Surv Ophthalmol.* 2010;55(3):215-226. doi:10.1016/j.survophthal.2009.06.009.
8. Pawlowski P, Mysliwiec J, Stasiak-Barmuta A, Bakunowicz-Lazarczyk A, Gorska M. Increased percentage of L-selectin+ and ICAM-1+ peripheral blood CD4+/CD8+ T cells in active Graves' ophthalmopathy. *Folia Histochem Cytobiol.* 2009;47(1):29-33. doi:10.2478/v10042-009-0020-4.
9. Eguchi K, Matsuoka N, Nagataki S. Cellular immunity in autoimmune thyroid disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1995;9(1):71-94. doi:10.1016/S0950-351X(95)80835-3.
10. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Harry WS. *Clinical Immunology: Principles and Practice.*; 2008.
11. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: A story of genes and environment. *J Autoimmun.* 2009;32(3-4):231-239. doi:10.1016/j.jaut.2009.02.007.

12. Tomer Y. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future. *Thyroid*. 2010;20(7):715-725. doi:10.1089/thy.2010.1644.
13. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):398-402. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.013.
14. Cockerham KP, Chan SS. Thyroid Eye Disease. *Neurol Clin*. 2010;28(3):729-755. doi:10.1016/j.ncl.2010.03.010.
15. Dolman PJ. Evaluating Graves' Orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(3):229-248. doi:10.1016/j.beem.2011.11.007.
16. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout a, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol*. 1989;73(8):639-644.
17. García-jiménez DC, Tovilla-canales JL, Jiménez-martínez DMC. Determinación de la frecuencia de linfocitos T reguladores y efectores en pacientes con oftalmopatía de Graves. 2009;83(2):209-213.
18. Abraham P, Acharya S. Current and emerging treatment options for graves' hyperthyroidism. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6(1):29-40.
19. Soeters MR, Van Zeijl CJJ, Boelen a, et al. Optimal management of Graves orbitopathy: a multidisciplinary approach. *Neth J Med*. 2011;69(7):302-308. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21934174>.
20. Fauci AS, Dale DC. Alternate-Day Prednisone Therapy and Human Lymphocyte Subpopulations. 1975;55(April 1974):22-32.
21. Douglas RS, Gupta S. The pathophysiology of thyroid eye disease : implications for immunotherapy. 2011. doi:10.1097/ICU.0b013e3283499446.
22. Dickinson J, Perros P. Thyroid-Associated Orbitopathy: Who and How to Treat. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009. doi:10.1016/j.ecl.2009.01.004.
23. Hahn E, Laperriere N, Millar BA, et al. Orbital radiation therapy for Graves' ophthalmopathy: Measuring clinical efficacy and impact. *Pract Radiat Oncol*. 2014;4(4):233-239. doi:10.1016/j.prro.2014.02.008