UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

Efecto de esteroides en días alternos sobre los niveles séricos de autoanticuerpos en enfermedades autoinmunes.

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE:

Especialista en Medicina (Alergia e Inmunología Clínica)

PRESENTA:

Dra. Genny Margarita Chaia Semerena

TUTORAS:

Dra. María Eugenia Vargas Camaño
Médico Jefe de servicio de Alergia e Inmunología Clínica del CMN 20 de Noviembre.
Dra. María Isabel Castrejón Vázquez
Médico adscrito del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del CMN 20 de Noviembre y profesora adjunta.

México Distrito Federal a 14 de Noviembre de 2013

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por pérdida de control de un segmento de los linfocitos T con alteración en la diferenciación de lo propio y lo extraño. Puede asociarse a activación secundaria de linfocitos B y producción de anticuerpos dirigidos contra diversos antígenos del cuerpo, denominándose enfermedad autoinmune humoral. Las enfermedades autoinmunes celulares no presentan auto-anticuerpos, sino proliferación de linfocitos T autorreactivos. El tratamiento de la enfermedad autoinmune, cualquiera que sea su fisiopatología, implica proporcionar medicamentos que causen inmunosupresión para evitar perpetuación del daño a órganos blanco. Sin embargo, este tipo de tratamientos conlleva múltiples efectos secundarios entre los que se incluyen infecciones, malignidad, infertilidad, trastornos neuropsiquiátricos y del sueño, catarata subcapsular posterior, necrosis avascular de cadera, osteoporosis y otros trastornos endócrinos, lo cual deteriora la calidad de vida de los pacientes y se relaciona habitualmente con la dosis y la duración del tratamiento. En el servicio de Inmunología Clínica y Alergia del CMN 20 de Noviembre, con base en principios inmunológicos básicos, reconocemos que el tratamiento de mantenimiento de estas patologías debe tener por objetivo la regulación del sistema inmune en vez de agotar a las células involucradas, buscando al mismo tiempo reducir los efectos secundarios del tratamiento, y consideramos que esto se puede lograr mediante la administración de esteroides en días alternos en lugar de su administración diaria, acompañados o no de inmunoestimuladores inespecíficos. Los inmunosupresores o anticuerpos monoclonales dirigidos contra los linfocitos T, dificultan aún más la estabilización del proceso autoinmune, ya que también afectan al subgrupo de linfocitos reguladores, lo que conlleva un mayor desequilibrio entre linfocitos autorreactivos y células T reguladoras. Este estudio es el primero de una serie en los cuales describiremos la evolución de nuestros pacientes bajo tratamiento con esteroides en días alternos, siendo la finalidad del presente describir el efecto de dicho tratamiento sobre los niveles séricos de autoanticuerpos. Posteriormente, se estudiará su efecto sobre la evolución clínica de los pacientes y los eventos adversos que presentan, y finalmente, en estudios que incluyan un número mayor de pacientes, se compararán los puntos previamente descritos entre pacientes que consumen esteroides en dosis diaria y aquellos que los consumen en días alternos.

MARCO TEORICO

Desde hace varias décadas, la pérdida de la autotolerancia ha constituido uno de los grandes enigmas para los inmunólogos. Se reconoce la idea de que se trata de patologías multifactoriales en donde la genética y los factores ambientales se interrelacionan para determinar el inicio y evolución de las mismas. El factor genético es determinante lo cual se demuestra en la concordancia entre gemelos monocigotos y la asociación familiar para el desarrollo de las enfermedades autoinmunes. A pesar de lo anterior, los factores ambientales juegan un papel central en el desarrollo de recaídas. Independientemente del origen de la aparición de la patología o sus recaídas, se conocen diversos mecanismos fisiopatológicos asociados al desarrollo de los autoanticuerpos y el daño que ellos puedan causar a órganos blanco, los cuales se mencionan a continuación[1].

Se piensa que la pérdida de la tolerancia por los linfocitos B juega un papel central en las enfermedades autoinmunes y dicha alteración ocurre varios años antes de la expresión clínica de las patologías, lo cual se sustenta al demostrar la presencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos propios circulando hasta 15 años antes de la aparición de las manifestaciones en el paciente [2].

Los defectos genéticos que dan lugar a la pérdida de la tolerancia ocurren en los sistemas que regulan la activación de los linfocitos B, la supervivencia de los mismos, o la apoptosis celular con liberación de antígenos intracelulares. Los linfocitos resultantes de dichos procesos anómalos presentan un mayor influjo de calcio con gran activación a través de sus receptores y expresión aberrante de las moléculas coestimuladoras CD80, CD86 y el ligando de CD40. Aunado a lo anterior, se ha demostrado que los linfocitos B tienen un papel fundamental en las enfermedades autoinmunes no solo por la producción de autoanticuerpos sino también funcionando como células presentadoras de antígeno para los linfocitos T y regulando y organizando la respuesta inflamatoria y función de otras células mediante la secreción de diversas citocinas. De igual manera se ha descubierto en años recientes que los linfocitos reguladores pueden prevenir o suprimir la autoinmunidad al producir anergia de los linfocitos T y supresión de las respuestas Th1 y Th17, mediante la producción de IL-10 y TGF-β. Entender a la autoinmunidad como un desbalance entre subpoblaciones de linfocitos autorreactivos y reguladores, permite comprender que la mejor manera de tratar estas enfermedades es restableciendo el orden entre ellos [2].

Además de la participación de los linfocitos B autorreactivos, desde 1960 se publicó el primer reporte de la importancia de las células T reguladoras en la supresión de la autoinmunidad. Sin embargo, no fue hasta la década de los 90 que se les dio el valor que merecen por esta función biológica, realizándose posteriormente su tipificación hacia el año 2000 [2, 3].

De manera general, los linfocitos T reguladores se pueden clasificar como “naturales” o inducibles. Las “naturales” se originan en el timo, expresan CD25

(receptor de la cadena α del receptor de IL-2), CTLA-4, el receptor de factor de necrosis tumoral inducido por esteroides, L-selectina y Foxp3, y pueden suprimir la proliferación de células T efectoras y células B vírgenes[4].

Los linfocitos T reguladores CD4+ CD25+ Foxp3+ constituyen el 5-10% de las células periféricas y el 2-4% de los linfocitos Th CD4+ y en la actualidad se reconoce el papel principal que juegan para la homeostasis del sistema inmune. El factor de transcripción Foxp3 juega un papel central en la diferenciación de células T reguladoras y prevención de la autorreactividad. Existe un consenso general respecto a deficiencia cuantitativa y cualitativa de las células T reguladoras CD4+ CD25+ Foxp3+ en los pacientes con enfermedades autoinmunes en comparación con los controles sanos, y se piensa que dichas alteraciones en conjunto con otros mecanismos favorecen la exposición prolongada a auto antígenos con pérdida de la tolerancia inmune y activación continua tanto de la respuesta innata como de la adaptativa, representándose ésta última con la formación de autoanticuerpos por los linfocitos B[4].

Esta función de supresión de la respuesta inmune que puede ser benéfica en el control de las patologías autoinmunes, también es aprovechada por diversos virus para favorecer su crecimiento en el huésped[3].

Se ha estudiado en la última década la posibilidad de inducir tolerancia inmunológica, mediante la expansión de células T reguladoras CD4+ CD25+ Foxp3+, con el empleo de péptidos administrados vía oral, nasal o intravenosa o por agentes epigenéticos. Por otro lado, se sabe que diversos tratamientos para las enfermedades autoinmunes, principalmente los glucocorticoides también favorecen la expansión de dichas células cuando se emplean de forma continua por al menos tres meses. En diversos estudios se ha demostrado que existe una correlación inversa entre los títulos de autoanticuerpos y el número de linfocitos reguladores con lo que se puede llegar a la conclusión de que es posible lograr auto-tolerancia en pacientes con enfermedades autoinmunes, mediante la expansión de las células T reguladoras. Esta función resalta la importancia de los esteroides para lograr la homeostasis y restablecer el orden inmunológico en los pacientes con enfermedades autoinmunes y particularmente en pacientes con LES[4].

Otro mecanismo que se ha demostrado como parte de la fisiopatogenia de las enferemdades autoinmunes es la alteración en la señalización a través de receptores, principalmente TLR 7 y 9, lo cual en años recientes, se ha considerado un probable blancos terapéuticos, principalmente como terapia ahorradora de esteroides[5]. A nuestra consideración, por efectos clínicos observados, la inmuestimulación inespecífica puede actuar a este nivel.

Finalmente, otro campo de conocimiento que expone el papel de la disrregulación inmune en el desarrollo de enfermedades autoinmunes es su relación con inmunodeficiencias. Los pacientes que sufren de inmunodeficiencias son más propensos a infecciones recurrentes, y estas pueden favorecer el

desarrollo de autoinmunidad por diversos mecanismos, entre los que se encuentran la activación por superantígenos, la activación de linfocitos T por células presentadoras de antígenos que internalizan epítopes virales completos (y no solo los determinantes antigénicos) así como el reconocimiento de células apoptóticas del huésped en un microambiente inflamatorio, los cuales al ser presentados a los linfocitos T, predisponen a la formación de clonas autorreactivas[6].

Los esteroides son la piedra angular del tratamiento de múltiples patologías, principalmente de las enfermedades autoinmunes. Tienen efectos anti inflamatorios e inmunomoduladores dependientes de dosis, los cuales son mediados por mecanismos genómicos al unirse a sus receptores. La relación directa entre la dosis y el porcentaje de receptores saturados explica el porque la actividad clínica se incrementa a la par del aumento de la dosis. De igual forma, tienen múltiples efectos no genómicos [5,7].

Los efectos genómicos se explican por la translocación al núcleo celular de los complejos glucocorticoide-receptor, y su interacción con el genoma, activando la transcripción del DNA (transactivación) o inhibiéndola (transrrepresión, vía inactivación de proteínas de transcripción como el factor nuclear κ B). Estos mecanismos se han involucrado tanto en los efectos fisiológicos de los esteroides producidos de manera endógena, como en los farmacológicos de los administrados exógenamente (ej. la transrrepresión media los efectos antiinflamatorios) y en el desarrollo de trastornos asociados a su empleo (ej. la transactivación media los efectos metabólicos, y para el desarrollo de osteporosis están involucrados ambos procesos). Debido a su acción sobre la transcripción del DNA, su inicio de acción se retrasa de 15 -30 minutos hasta varias horas [5,8].

Una vía de acción mucho más rápida es a través de los mecanismos no genómicos que actúan a través de cinasas intracelulares, activación directa de los receptores de linfocitos T, e inhibición de la producción de prostaglandinas inflamatorias. Sus efectos se observan segundos a pocos minutos después de la administración, pero requieren de dosis mayores de glucocorticoides para activarse (>30 mg/día de prednisona o equivalentes) [5,8].

Los efectos adversos de los glucocorticoides representan el 10.3% de los efectos secundarios a medicamentos reportados en los Estados Unidos (141,000 reportes), y esto tiene mayor importancia al considerar las enfermedades autoinmunes, en las que se requiere empleo de dosis bajas de mantenimiento (y en ocasiones dosis elevadas) por un tiempo prolongado. En el estudio “Hopkins Lupus Cohort Study” que incluyó a 539 pacientes, se observó un incremento del riesgo relativo de fracturas por osteoporosis de 2.5, Enfermedad arterial coronaria sintomática incrementada en 1.7 veces y cataratas 1.9 veces. También se observó que por cada dos meses que se reciben dosis altas de esteroides (más de 60 mg/día) se incrementa 1.2 veces el riesgo de necrosis avascular de cadera y EVC. Otros efectos adversos conocidos son las alteraciones en sueño, trastornos neuropsiquiátricos, ganancia de peso, adelgazamiento de la piel, hiperglicemia,

predisposición a infecciones, mala cicatrización de heridas y desarrollo de úlceras pépticas [9, 10,11].

Se conoce desde hace muchos años que los efectos adversos asociados al empleo de los esteroides se asocian a la dosis media y acumulada de los mismos, así como a la duración del tratamiento. Se ha documentado un incremento linear en el riesgo de presentar un fenotipo cushingoide, equimosis, edema de miembros pélvicos, micosis y trastornos del sueño; por otro lado, por encima de 7.5mg/día de prednisona o equivalente, existe un incremento desproporcionado con la dosis de presentar glaucoma, depresión e hipertensión arterial, lo cual está en relación con los mecanismos biológicos que producen dichas alteraciones. Para el desarrollo de catarata subcapsular posterior existe mayor riesgo con dosis tan bajas como 5 mg/día. En las enfermedades autoinmunes, se requiere su empleo por un tiempo prolongado para mantener la remisión y los efectos adversos pueden disminuirse significativamente al emplear la dosis mínima necesaria de ellos, e incluso suspenderlos durante las temporadas de remisión o muy baja actividad de la enfermedad. [12,13,14,15].

En la década de 1960 se publicaron diversos artículos que demostraban que la evolución clínica de los pacientes manejados con esteroides en días alternos era similar a la de aquellos que los recibían en dosis diarias respecto a la evolución clínica y recaídas, pero sin exponerlos a la elevada prevalencia de efectos adversos que se asocian a su empleo en dosis diarias, incluyendo los efectos de los esteroides exógenos sobre el eje Hipófisis-Hipotálamo-Suprarrenal, lo cual resulta en un tratamiento más fisiológico para los pacientes. En dichos estudios, se hace hincapié en el hecho de que la duración de los efectos terapéuticos de los esteroides se prolongan por más tiempo que sus efectos metabólicos y por lo tanto, un régimen en días alternos es suficiente para conseguir el efecto antiinflamatorio esperado. Sin embargo, parece que esta práctica clínica que podría resultar en un tratamiento más fisiológico para los pacientes y que seguramente favorecería una mejor calidad de vida para los pacientes, se olvidó con el paso de los años [16,17,18,19].

JUSTIFICACIÓN

A pesar de la baja prevalencia de las enfermedades autoinmunes en la población, los pacientes que las padecen requieren de tratamiento inmunosupresor por tiempo prolongado, y en muchos casos esto es de por vida. La piedra angular del tratamiento inmunosupresor son los esteroides, y en la práctica clínica diaria, el modo de dosificación habitual es de forma diaria. La importancia de demostrar que la respuesta de los autoanticuerpos al tratamiento y la evolución clínica de los pacientes es similar con su empleo en días alternos, pero con disminución significativa de los efectos secundarios incluyendo la supresión del eje hipófisis-hipotálamo-suprarrenal representa un beneficio incomparable para la calidad de vida e incluso supervivencia de los pacientes que padecen enfermedades autoinmunes. Por tanto, consideramos de suma importancia la realización de la serie de estudios que hemos planeado con la finalidad de comprobar la certeza de nuestras hipótesis. Este es el primer estudio de la serie mencionada y se centra en estudiar la respuesta de los autoanticuerpos ante los esteroides administrados en días alternos.

PREGUNTA DE ESTUDIO

¿Cuál es el efecto de los esteroides administrados en días alternos sobre los niveles séricos de autoanticuerpos en pacientes con enfermedades autoinmunes?

OBJETIVOS

GENERAL:

Conocer el efecto de los esteroides administrados en días alternos sobre los niveles séricos de autoanticuerpos en pacientes con enfermedades autoinmunes.

ESPECÍFICOS:

1. Determinar la variación en los niveles séricos de los autoanticuerpos en pacientes tratados con esteroides en días alternos.
2. Conocer si el efecto de los esteroides en días alternos difiere según la enfermedad que se trate.
3. Conocer si el efecto de los esteroides en días alternos difiere entre hombres y mujeres.
4. Conocer si el efecto de los esteroides en días alternos difiere según el tipo de esteroide y la dosis del mismo.

SELECCIÓN DE MUESTRA

Para la selección de la muestra de pacientes que cumplen los criterios de inclusión, se revisó el expediente clínico de todos los pacientes que recibieron al menos en una ocasión diagnóstico de alguna enfermedad autoinmune humoral (es decir, con producción de autoanticuerpos) por parte del servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE en el periodo comprendido entre el 01 de Enero de 2008 y el 01 de Enero de 2013.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

INCLUSIÓN:

1. Pacientes de cualquier edad y género con diagnóstico de una enfermedad autoinmune humoral por la cual son tratados y llevan seguimiento en el servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE en el periodo comprendido entre el 01 de Enero de 2008 y el 01 de Enero de 2013.
2. Recibir tratamiento con prednisona o deflazacort en días alternos.
3. Tener al menos dos determinaciones de autoanticuerpos en el periodo que se mantiene el tratamiento con prednisona o deflazacort en días alternos.

EXCLUSIÓN:

1. Pacientes con enfermedades autoinmunes celulares (por linfocitos T autorreactivos, sin producción de autoanticuerpos).
2. Recibir otro tipo de inmunosupresores además de prednisona o deflazacort.
3. Pacientes que no cumplan los tres criterios de inclusión antes mencionados.

ELIMINACIÓN:

1. Pacientes en los cuales se agregó al tratamiento otro inmunosupresor antes de contar con dos determinaciones de autoanticuerpos.
2. Pacientes en los cuales se cambió la dosificación de esteroides a dosis diaria antes de contar con dos determinaciones de autoanticuerpos.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se calculó con base en el número total de pacientes que fueron valorados por cualquier enfermedad autoinmune en el servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE en el periodo comprendido entre el 01 de Enero de 2008 y el 01 de Enero de 2013.

METODOLOGÍA

El presente es un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal y autocontrolado.

Se revisó el expediente clínico de todos los pacientes que durante el periodo comprendido entre el 01 de Enero de 2008 y el 01 de Enero de 2013 tuvieron diagnóstico de alguna enfermedad autoinmune humoral consignado en el expediente por parte del servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, y de dicha muestra se seleccionaron aquellos que cumplían con los criterios de inclusión al estudio.

Los pacientes seleccionados fueron catalogados por grupos según la enfermedad autoinmune por la que llevaron seguimiento. Posteriormente, dentro

de los grupos formados se clasificaron según género, edad, tipo de esteroide que reciben (prednisona o deflazacort) y la dosis del mismo.

Para cada paciente se obtuvo el nivel sérico basal de autoanticuerpos, definido como aquél valor determinado en el paciente previo al inicio del tratamiento con prednisona o deflazacort. Posteriormente se obtuvo un segundo valor definido como post tratamiento, sin existir un tiempo definido desde el inicio del tratamiento hasta su determinación. En aquellos pacientes en los cuales el segundo valor obtenido fuera de menor magnitud que el primero y que posteriormente contaran con una tercera cuantificación de mayor magnitud que el segundo valor, se registró dicha determinación bajo el nombre de recaída.

Todas las cuantificaciones de autoanticuerpos fueron realizadas en el laboratorio de Inmunología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Se realizó una base de datos en el programa Excel de Office 2010, los cuales fueron posteriormente exportados a los Software STATISTICA 8.0 y STATA 11, en los cuales se llevó a cabo el análisis estadístico (descriptivo e inferencial).

Posteriormente, se obtuvieron tablas y gráficas en los cuales se expusieron los resultados y se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial, con base en el cual se elaboraron la discusión y conclusiones de manera conjunta entre las dos tutoras y la autora del presente estudio.

RESULTADOS

Se revisó el expediente clínico de los 318 pacientes valorados en el servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre por diagnóstico de cualquier enfermedad autoinmune consignada en el expediente al menos en una ocasión en el periodo comprendido entre el 01 de Enero de 2008 y el 01 de Enero de 2013. Se calculó un tamaño de muestra de 97 pacientes con una precisión del 3% y un nivel de confianza o seguridad del 95%, mismo que fue superado debido a que 106 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y todos ellos formaron parte del estudio. Ninguno de los pacientes incluidos fue eliminado posteriormente.

Respecto al tipo de enfermedades autoinmunes humorales por las que fueron valorados, se documentaron tres: Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome de Sjögren y Tiroiditis autoinmune y los pacientes fueron clasificados en uno de tres grupos según la enfermedad que padecen:

Grupo 1: **Lupus Eritematoso Sistémico (LES).**

Grupo 2: **Síndrome de Sjögren (Sx. Sjögren).**

Grupo 3: **Tiroiditis autoinmune.**

Los pacientes se subclasificaron según edad y género únicamente con la finalidad de conocer algunas características sociodemográficas de nuestros pacientes y estas se exponen en la tabla 1. En la tabla 2 se agregan los rangos y media de los niveles séricos de autoanticuerpos de los pacientes clasificados por enfermedad, género y tipo de esteroide que recibieron.

Enfermedad	# Pacientes incluidos en el grupo	Género femenino	Género Masculino	Rango de edad	Media de edad y Desv. Est
LES	17	16	1	11-69	42.5 DE 17.04
Sx. Sjögren	10	9	1	60-94	69.8 DE 10.11
Tiroiditis autoinmune	79	67	12	11-72	46.3 DE 15.9

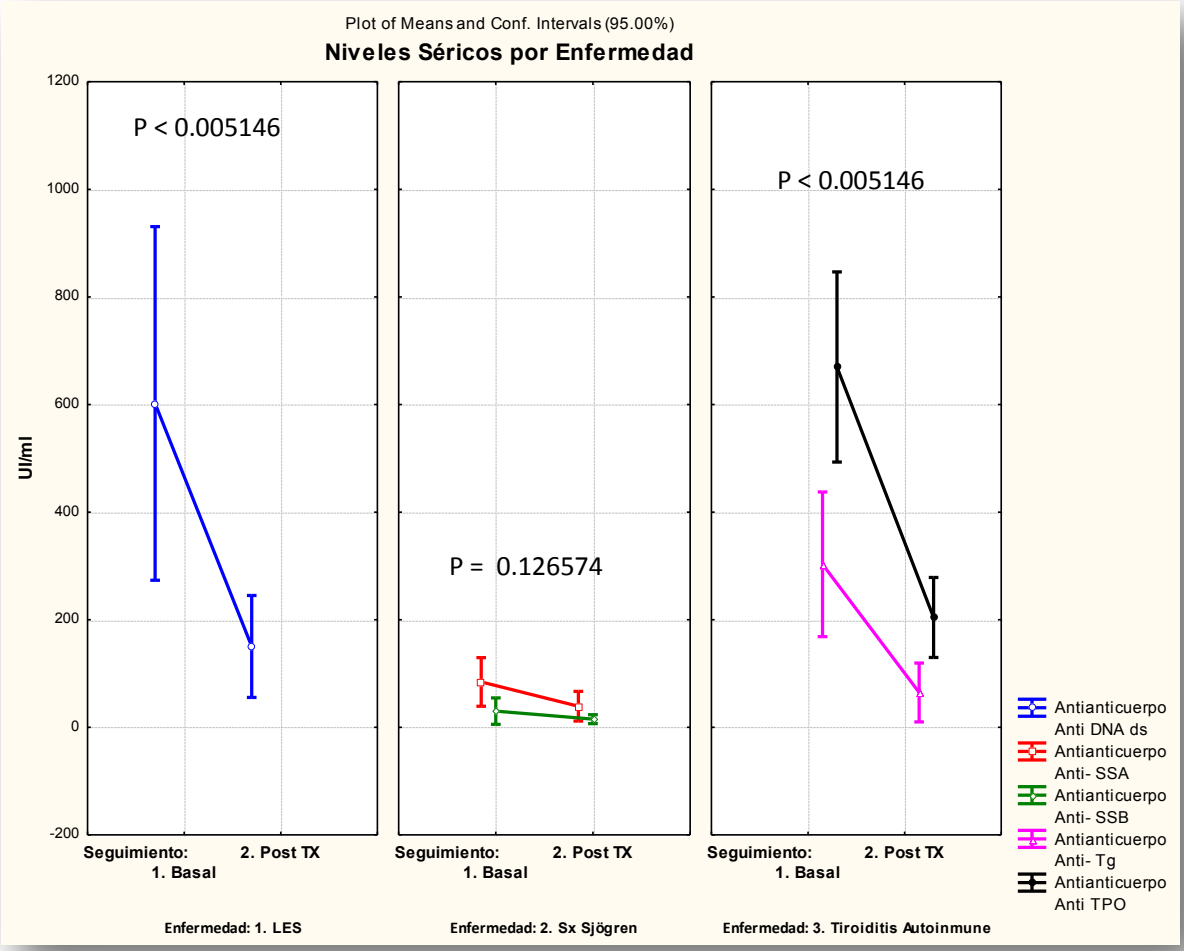
Tabla 1. Características sociodemográficas básicas (edad y género) de los pacientes incluidos en el estudio.

Género	Enfermedad	Tratamiento	Seguimiento	Nivel Sérico Means	Nivel Sérico N	Nivel Sérico Std.Dev.	Nivel Sérico Minimum	Nivel Sérico Maximum
Femenino	1. LES	Prednisona	1. Basal	442.0000	10	412.0294	133.0000	1494.000
Femenino	1. LES	Prednisona	2. Post TX	129.8500	10	168.2858	12.0000	554.000
Femenino	1. LES	Deflazacort	1. Basal	926.0000	6	895.2490	245.0000	2700.000
Femenino	1. LES	Deflazacort	2. Post TX	206.1667	6	222.7729	20.0000	645.000
Femenino	2. Sx Sjögren	Prednisona	1. Basal	32.3750	8	33.1875	6.0000	109.000
Femenino	2. Sx Sjögren	Prednisona	2. Post TX	15.0000	8	10.2539	6.0000	34.000
Femenino	2. Sx Sjögren	Deflazacort	1. Basal	71.3000	10	59.1553	17.0000	161.000
Femenino	2. Sx Sjögren	Deflazacort	2. Post TX	28.5800	10	18.5457	5.8000	67.000
Femenino	3. Tiroiditis Autoinmune	Prednisona	1. Basal	483.7677	62	737.8279	0.1000	3000.000
Femenino	3. Tiroiditis Autoinmune	Prednisona	2. Post TX	125.8824	62	296.4223	0.1000	1998.000
Femenino	3. Tiroiditis Autoinmune	Deflazacort	1. Basal	521.5861	72	748.4350	0.1000	3242.000
Femenino	3. Tiroiditis Autoinmune	Deflazacort	2. Post TX	128.4596	72	251.0016	0.1000	1335.000
Masculino	1. LES	Prednisona	1. Basal		0			
Masculino	1. LES	Prednisona	2. Post TX		0			
Masculino	1. LES	Deflazacort	1. Basal	258.0000	1	0.0000	258.0000	258.000
Masculino	1. LES	Deflazacort	2. Post TX	20.0000	1	0.0000	20.0000	20.000
Masculino	2. Sx Sjögren	Prednisona	1. Basal	86.3000	2	115.5412	4.6000	168.000
Masculino	2. Sx Sjögren	Prednisona	2. Post TX	69.0000	2	94.7523	2.0000	136.000
Masculino	2. Sx Sjögren	Deflazacort	1. Basal		0			
Masculino	2. Sx Sjögren	Deflazacort	2. Post TX		0			
Masculino	3. Tiroiditis Autoinmune	Prednisona	1. Basal	544.6917	12	784.0828	0.1000	2000.000
Masculino	3. Tiroiditis Autoinmune	Prednisona	2. Post TX	205.6167	12	324.6294	0.1000	966.000
Masculino	3. Tiroiditis Autoinmune	Deflazacort	1. Basal	230.4250	12	351.0607	0.2000	1231.000
Masculino	3. Tiroiditis Autoinmune	Deflazacort	2. Post TX	60.6575	12	139.4516	0.1000	492.000
All Groups				286.0928	390	544.1572	0.1000	3242.000

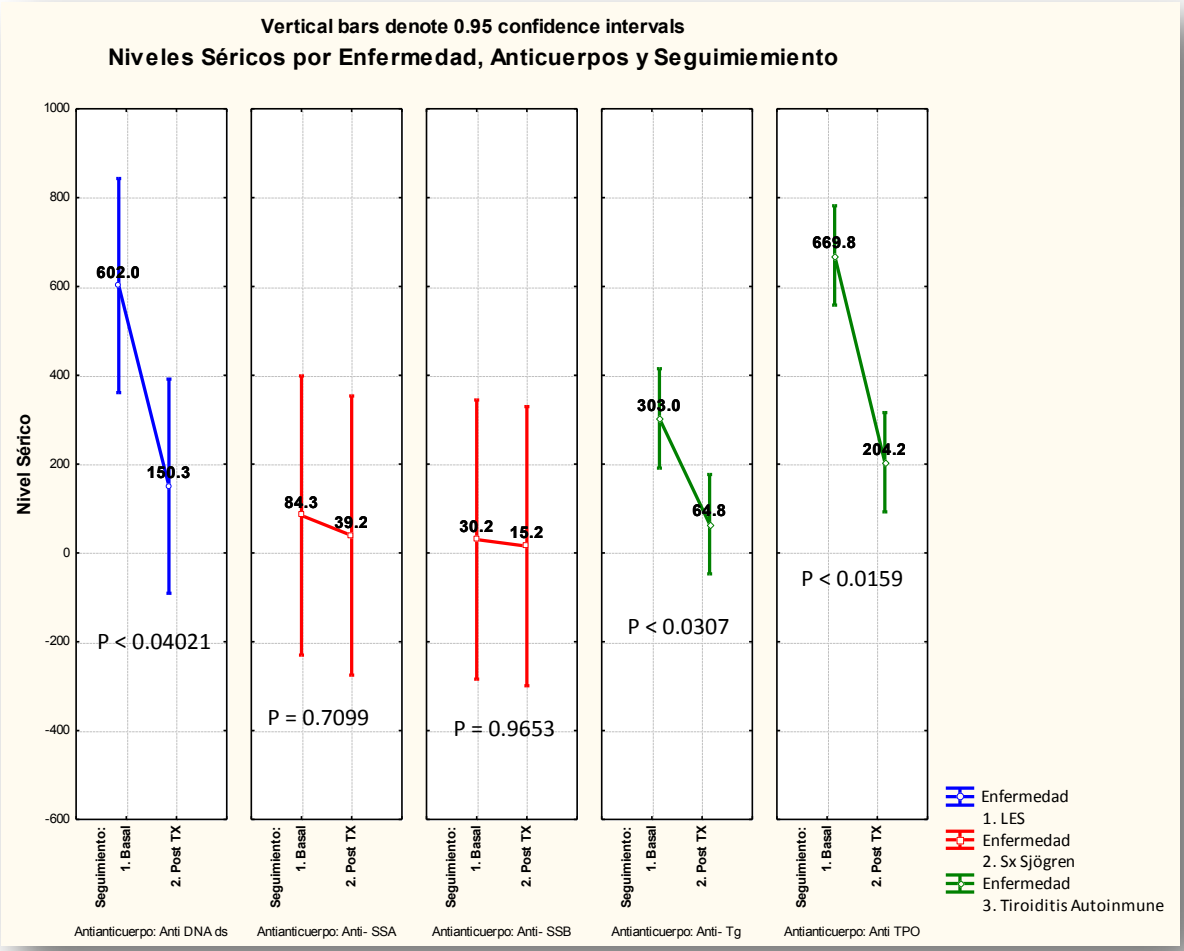
Tabla 2. Medidas de resumen estadístico de los valores séricos de autoanticuerpos agrupados por género, enfermedad y tipo de esteroide empleado en días alternos.

El tipo de autoanticuerpo estudiado varía con base en la enfermedad que se estudie, correspondiendo en el presente estudio a anticuerpos contra los siguientes antígenos propios del ser humano: DNAds (DNA de doble cadena) en el caso de LES, SSA y SSB en el caso de Sx. Sjögren, y Tg y TPO (Tiroglobulina y Peroxidasa Tiroidea) en Tiroiditis autoinmune.

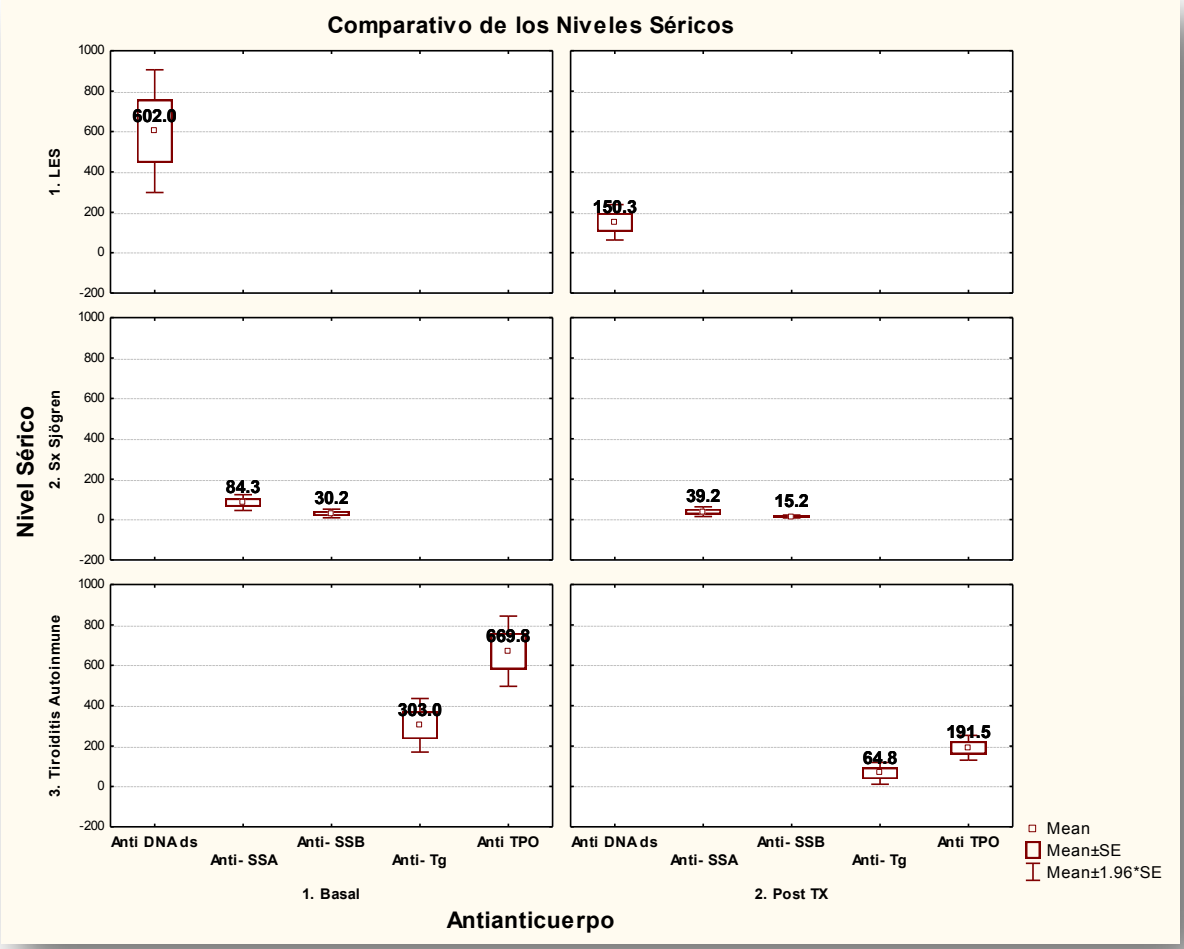
A continuación se presentan diversas gráficas en las cuales se exponen los resultados obtenidos con base en los datos que se extrajeron de los expedientes clínicos, los cuales comparan a los pacientes con base en la enfermedad estudiada y dentro de ellas, el género, el tipo de esteroide recibido (prednisona o deflazacort) y la dosis del mismo. Inmediatamente después de cada gráfica se incluyen las tablas correspondientes al análisis de varianza (en los casos que aplique) de los datos plasmados, en las cuales se podrá observar la significancia estadística de las variaciones entre los valores basales (previos al tratamiento con prednisona o deflazacort en días alternos), y posteriores al tratamiento.



Gráfica 1a. Análisis de Varianza para los niveles séricos de autoanticuerpos basales y posteriores al tratamiento con esteroides en días alternos, clasificados por enfermedad y tipo de anticuerpo estudiado. En cada segmento se expone el nivel de significancia de la comparación (valor p).



Gráfica 1b. Análisis de Varianza para los niveles séricos de cada autoanticuerpo por separado, comparando la cuantificación basal y la posterior al tratamiento con esteroides en días alternos. En cada segmento se expone el nivel de significancia de la comparación (valor p).

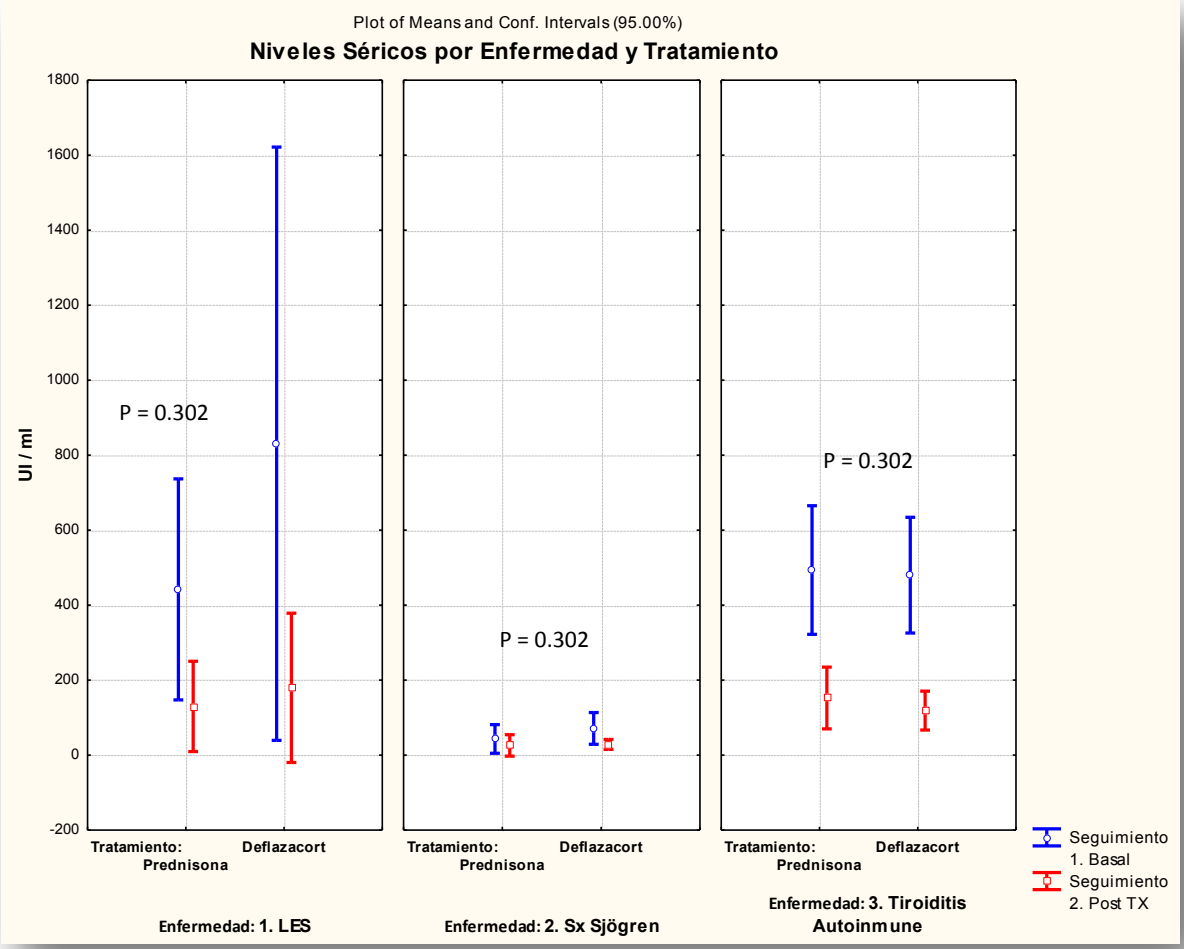


Gráfica 1c. Niveles promedio de niveles séricos de autoanticuerpos basales y posteriores al tratamiento con esteroides en días alternos, clasificados por enfermedad.

Analysis of Variance (Datos Esteroide - Autoanticuerpos)
Marked effects are significant at p < .05000

Variable	SS Effect	df Effect	MS Effect	SS Error	df Error	MS Error	F	p
Nivel Sérico	20465693	9	2273966	97090630	380	255501.7	8.900004	0.000000

Tabla 3. ANOVA global para la variación en los niveles séricos de autoanticuerpos antes y después del tratamiento con esteroides en días alternos.

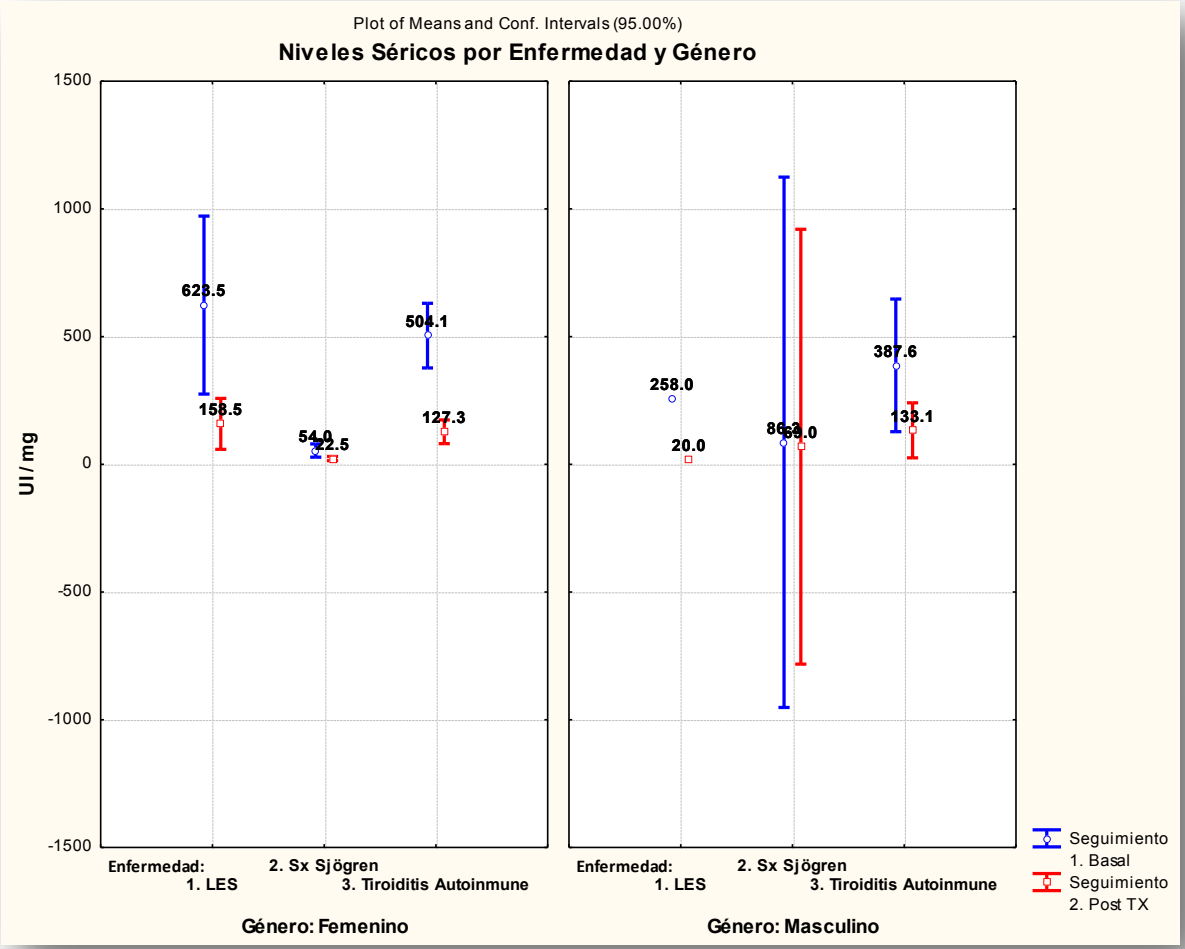


Gráfica 2. Análisis de Varianza para los niveles séricos de autoanticuerpos clasificados por enfermedad y tipo de esteroide administrado en días alternos (prednisona o deflazacort). En cada segmento se expone el nivel de significancia de la comparación (valor p).

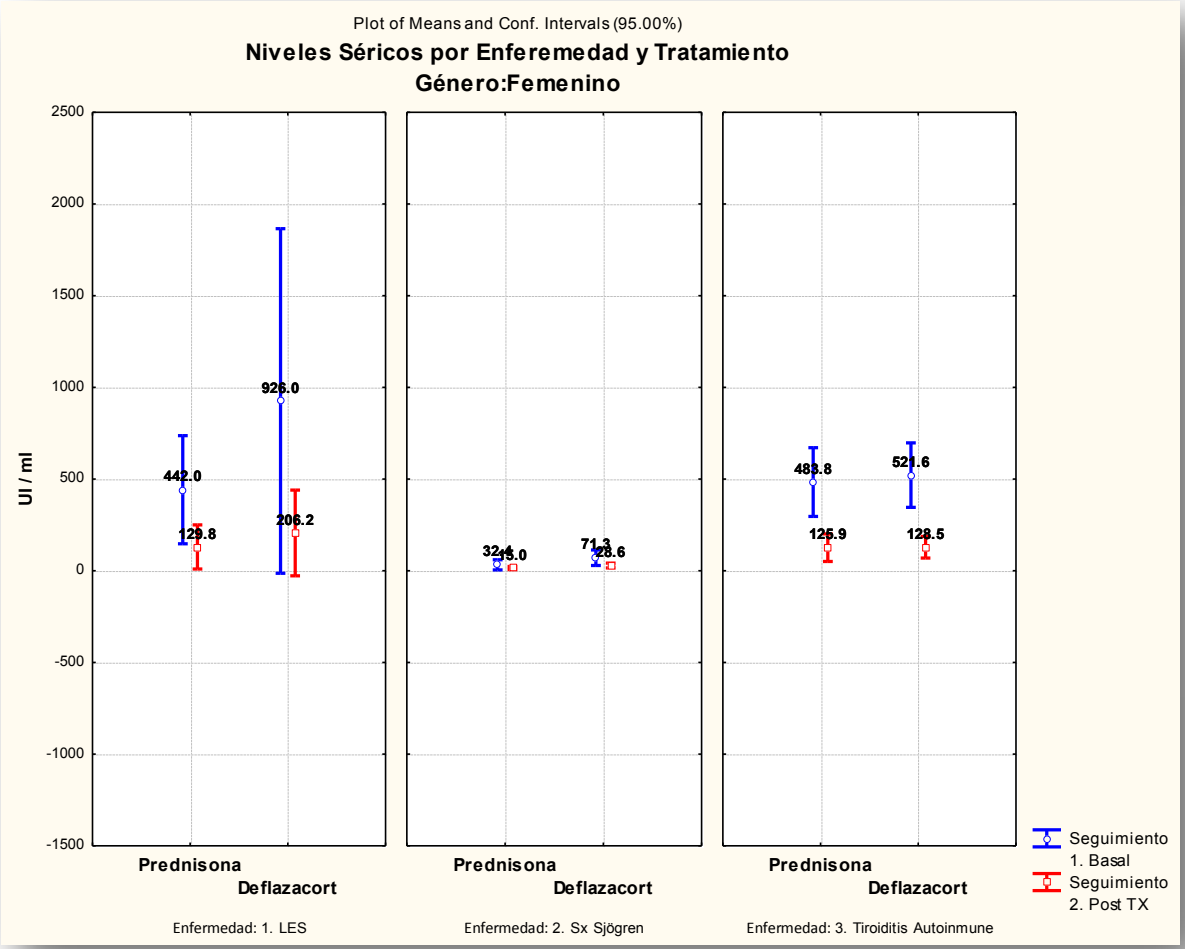
Analysis of Variance (Datos Esteroide - Autoanticuerpos)
Marked effects are significant at p < .05000

Variable	SS Effect	df Effect	MS Effect	SS Error	df Error	MS Error	F	p
Nivel Sérico	15052068	11	1368370	102504255	378	271175.3	5.046071	0.000000

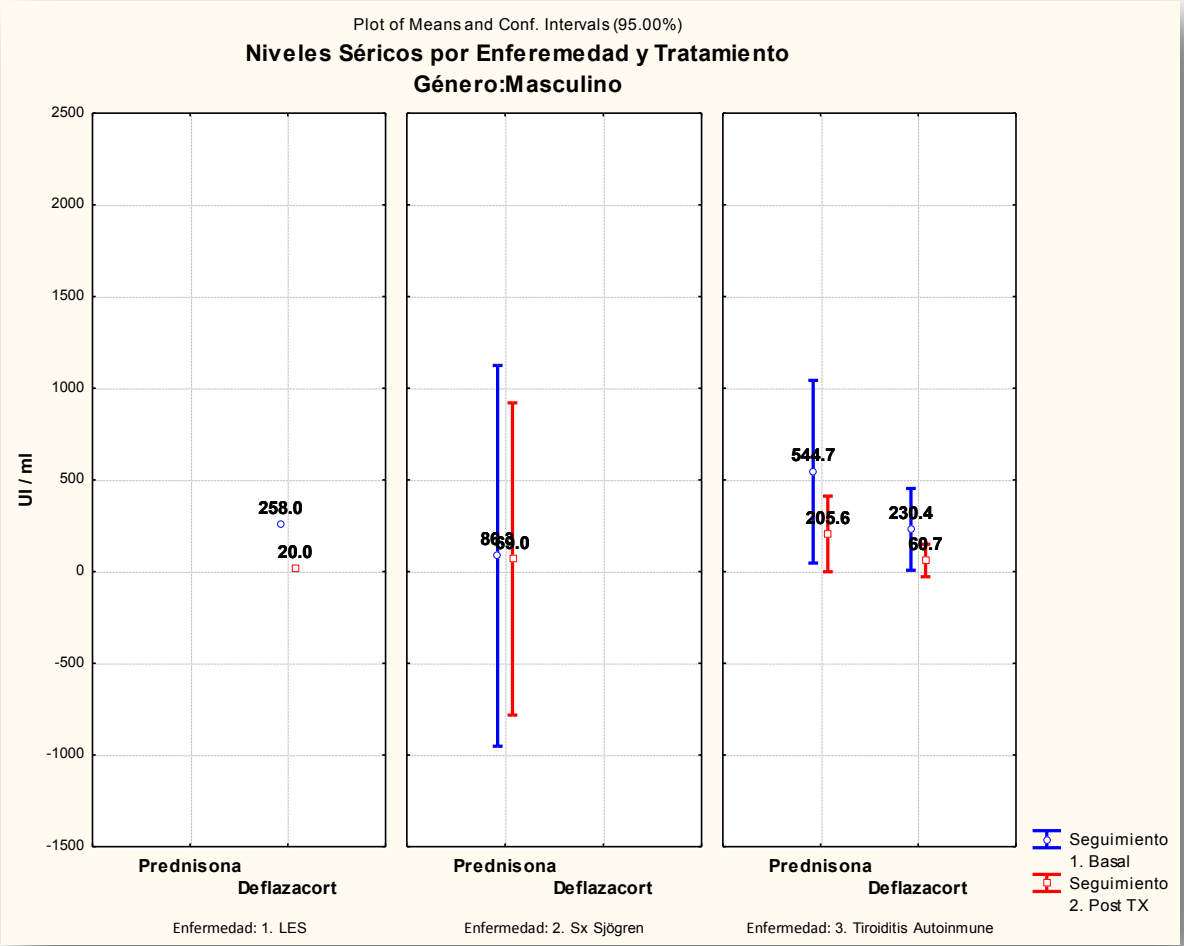
Tabla 4. ANOVA para la variación de los niveles de autoanticuerpos comparando el tipo de tratamiento establecido en cada enfermedad.



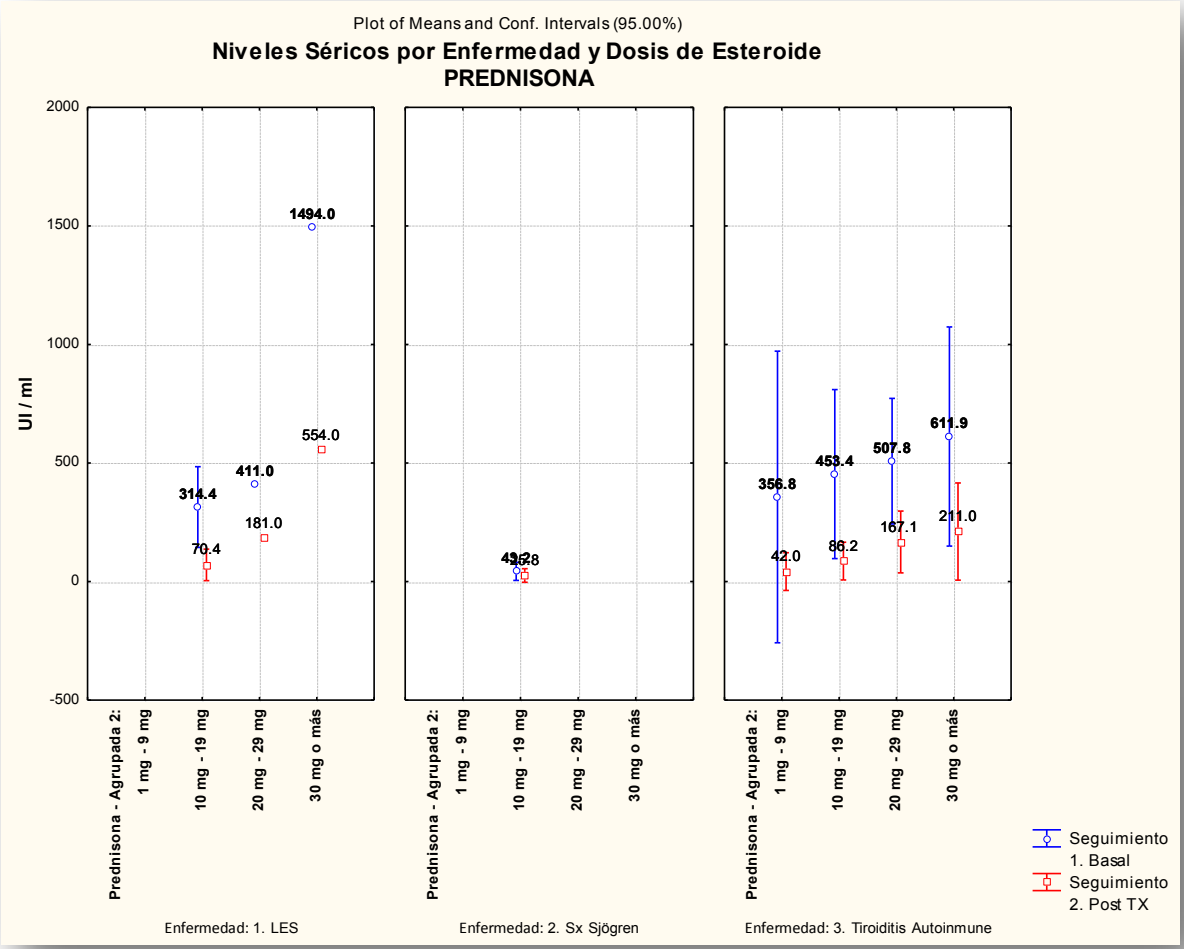
Gráfica 3. Análisis de Varianza para los niveles séricos de autoanticuerpos basales y posteriores al tratamiento con esteroides en días alternos, clasificados según enfermedad y género.



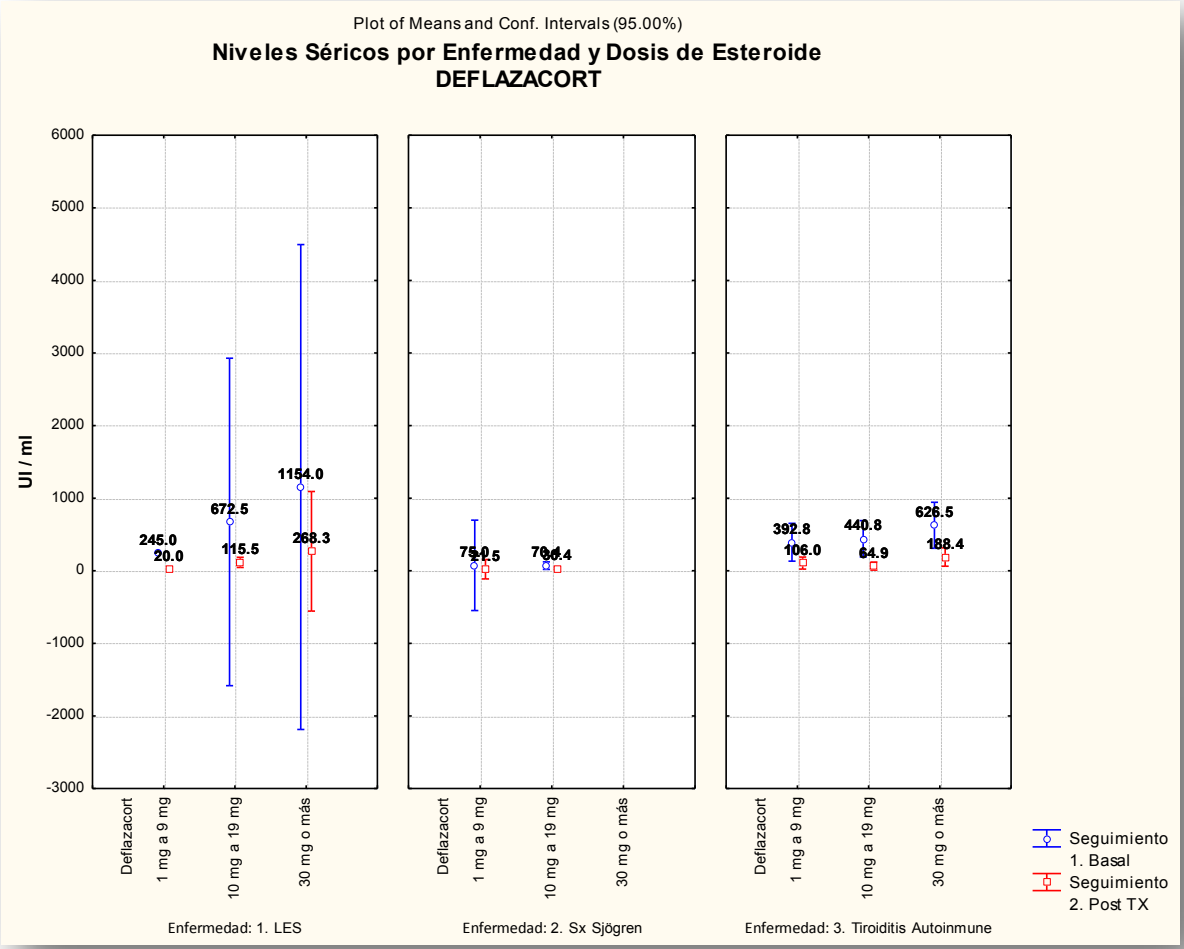
Gráfica 4a. Análisis de Varianza para los niveles séricos de autoanticuerpos basales y posteriores al tratamiento clasificados según enfermedad y tipo de esteroide administrado en días alternos en el género femenino.



Gráfica 4b. Análisis de Varianza para los niveles séricos de autoanticuerpos basales y posteriores al tratamiento comparados según enfermedad y tipo de esteroide administrado en días alternos en el género masculino.



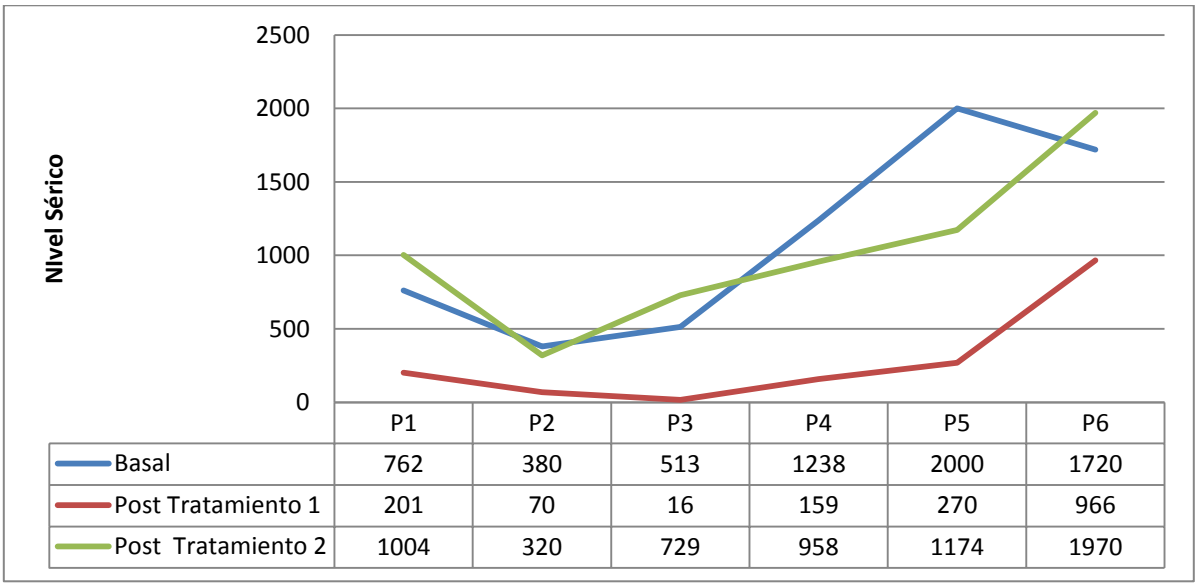
Gráfica 5a. Análisis comparativo para los niveles séricos de autoanticuerpos basales y posteriores al tratamiento con prednisona en días alternos, clasficados según dosis de la misma y enfermedad a tratar.



Gráfica 5b. Análisis comparativo para los niveles séricos de autoanticuerpos basales y posteriores al tratamiento con deflazacort en días alternos, clasificados según dosis de la misma y enfermedad a tratar.

# de paciente (ID)	Género	Edad (años)	Enfermedad	Dosis de prednisona en mg	Dosis de deflazacort en mg	Niveles basales de antic	Niveles Post Tx 1	Niveles Post Tx 2
P1 (09)	Femenino	54	LES		9	762	201	1004
P2 (49)	Femenino	53	Tiroiditis Autoinmune	25		380	70	320
P3 (62)	Femenino	52	Tiroiditis Autoinmune	5		513	16	729
P4 (66)	Femenino	34	Tiroiditis Autoinmune		30	1238	159	958
P5 (84)	Femenino	47	Tiroiditis Autoinmune		15	2000	270	1174
P6 (51)	Masculino	19	Tiroiditis Autoinmune	50		1720	966	1970

Tabla 5. Resumen de los pacientes que presentaron recaída, plasmando sus características sociodemográficas, la enfermedad autoinmune que padecen, el tipo y dosis de esteroide empleado en días alternos, y el nivel basal (previo al tratamiento) y dos valores posteriores al inicio del tratamiento con esteroides en días alternos. El nivel post tratamiento 1 corresponde al primer valor documentado después del tratamiento, y el nivel post tratamiento 2 corresponde al segundo, y que en todos los casos es más elevado que el nivel post tratamiento 1.



Gráfica 6. Comparación de los niveles séricos de autoanticuerpos en sus cuantificaciones basal y post tratamiento (dos cuantificaciones).

ANÁLISIS ESTADÍSITICO

Con apoyo de los Software STATISTICA 8.0 y STATA 11 se realizó estadística descriptiva expresada a través de:

a) Tablas de frecuencias.
b) Medidas de tendencia central como media aritmética y mediana.
c) Medidas de dispersión como rango, rango intercuartílico, desviación estándar y percentilas.
d) Tablas de contingencia.
e) Gráficas tipo histogramas (no expuestas en los resultados, pero empleadas durante el desarrollo del análisis), de caja bigote, así como gráficas ANOVA para la comparación de promedios.

También se realizó estadística inferencial mediante los siguientes métodos estadísticos:
1. Análisis de varianza de uno, dos y tres Factores (ANOVA Paramétrico) de Fisher.
2. Prueba Post Hoc o Post ANOVA de Tukey para las comparaciones múltiples.
3. Prueba de chi-cuadrada para investigar la fuerza de asociación entre las variables nominales de interés
4. Intervalos de confianza del 95% para la respuesta media.

Con base en los datos obtenidos del análisis estadístico se demuestra que para la población estudiada, hay una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles séricos de autoanticuerpos basales y aquellos posteriores al tratamiento con esteroides en días alternos, respecto al Lupus Eritematoso Sistémico y a la Tiroiditis Autoinmune, pero no para el Síndrome de Sjögren.

El tipo de esteroide empleado, ya sea prednisona o deflazacort, no tuvo significancia estadística para los cambios observados entra las mediciones basal y post tratamiento. Respecto a la dosis de los mismos, no se puede establecer ninguna conclusión estadística y únicamente se presentan en las gráficas los hallazgos observados.

A pesar de que la gran diferencia en el número total de hombres y mujeres, al realizar ponderaciones estadísticas se observa que las diferencias observadas en la variación en los niveles séricos de autoanticuerpos no se debe a la diferencia numérica.

Finalmente, respecto a los pacientes que tuvieron recaídas, no se encuentran ninguna correlación estadística entre ellos que favorezca su presencia, tomando en cuenta el género, tipo de esteroide que recibieron o niveles basales (pre tratamiento) de autoanticuerpos.

DISCUSIÓN

Como se mencionó previamente, este estudio es el primero de una serie en los cuales buscamos exponer el efecto de los esteroides en días alternos como tratamiento de enfermedades autoinmunes y posteriormente comparar dicho efecto con el de los esteroides administrados de forma diaria. Los puntos de mayor relevancia a investigar son las diferencias en los niveles séricos de autoanticuerpos, la evolución clínica y los efectos adversos asociados a ambas modalidades de tratamiento. En el estudio actual únicamente demostramos las variaciones en los niveles séricos de autoanticuerpos en los pacientes con enfermedades autoinmunes tratados en nuestro servicio, a los cuales desde hace décadas se les administran los esteroides en días alternos con base en principios inmunológicos básicos, los cuales fueron descritos desde la década de 1960 en los artículos publicados por J. Harter et al, M. Martin et al, G. Ackerman et al y R. McGregor et al y que lamentablemente han sido dejados a un lado en el manejo de las enfermedades autoinmunes.

Respecto a los resultados obtenidos, es clara la evidencia del efecto favorable de los esteroides en días alternos sobre los niveles séricos de autoanticuerpos, asociándose a un descenso importante en los títulos de los mismos en dos de las tres patologías (Lupus Eritematoso Sistémico y Tiroiditis Autoinmune) en la población estudiada, con recaída únicamente de 6/106 pacientes (0.05% del global). Dicho efecto sobre los niveles de autoanticuerpos fue independiente del tipo y dosis del esteroide empleada debido a que al comparar el efecto de ambos tratamiento no se observó significancia estadística en ninguna de las enfermedades.

El número de pacientes incluidos en el estudio, rebasa el tamaño de muestra, considerando el mismo como el mínimo necesario para poder hacer inferencias con base en los resultados, aunque esto únicamente aplicaría para la población estudiada y es necesario realizar estudios con un número mucho mayor de pacientes para corroborar los hallazgos.

En cuanto a las características sociodemográficas, llama la atención que el rango de edades para los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico es mucho mayor que lo referido habitualmente en la literatura. En la mayoría de los pacientes, el documentar edades tan avanzadas se explica porque han llevado seguimiento en nuestro servicio desde hace 2 a 3 décadas, con estabilidad de la enfermedad, tanto en los títulos de autoanticuerpos, como en la evolución clínica y

prevalencia de efectos adversos (esto será el punto clave de los estudios que realizaremos complementarios a éste).

Es importante resaltar que en los resultados se observa una diferencia estadísticamente significativa de la respuesta de los autoanticuerpos al tratamiento entre mujeres y hombres, y debido a que se realizaron ponderaciones estadísticas que compensan la diferencia en el número total de pacientes de cada género incluidos en el estudio, dichas diferencias no influyen en el resultado obtenido y es probable que diversos factores, entre ellos las hormonas sexuales, se asocien a las diferencias en la respuesta. Nuevamente, este hallazgo es válido únicamente para los pacientes incluidos en este estudio, y deberán corroborarse en estudios que incluyan un número mayor de pacientes, antes de poder establecer inferencias para la población general.

Únicamente se incluyeron tres enfermedades autoinmunes humorales, debido a que cumplen las siguientes características: son patologías por las que envían pacientes a nuestro servicio para seguimiento, contamos con niveles de los autoanticuerpos característicos de las mismas realizados en el laboratorio de Inmunología del CMN 20 de Noviembre, y podemos conocer el número exacto de pacientes incluidas en ellas ya cuentan con diagnóstico establecido en el CIE-10, mismo que se registra en las estadísticas del hospital.

La decisión del tipo de autoanticuerpos que se estudiaron se tomó con base en los estudios realizados a los pacientes durante el periodo de seguimiento, ya que los cinco autoanticuerpos analizados fueron los únicos que se cuantificaron de manera constante tanto en los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión como en aquellos que no los cumplieron. Al menos 15 pacientes contaban con mediciones de anticuerpos anti-receptor de TSH realizados en un mismo laboratorio de referencia (no es el del CMN 20 de Noviembre donde se cuantificaron los demás), sin embargo, ninguno de ellos contaba con cuantificación de control por lo que únicamente se incluyeron anticuerpos anti-Tiroglobulina y anti-Peroxidasa Tiroidea los cuales definen a la Tiroiditis Autoinmune, motivo por el cual el nombre del grupo no corresponde a Enfermedad Tiroidea Autoinmune.

Algunos de los pacientes cuentan además con diagnóstico de Síndrome Antifosfolípidos, sin embargo, en el CIE-10 no existe una clave diagnóstica exclusiva para dicha enfermedad, por lo que se eliminó ante la imposibilidad de conocer todos los casos tratados en el servicio, lo cual podría representar un sesgo. Por otro lado, también llevan seguimiento en nuestro servicio pacientes con enfermedades autoinmunes celulares, como es el caso de la Esclerosis Múltiple. Sin embargo, la finalidad del presente estudio fue valorar el efecto de los esteroides en días alternos sobre los niveles séricos de autoanticuerpos y en

dichas patologías el mecanismo de daño no es la producción descontrolada de los mismos, por lo que fueron eliminados.

La razón por la que no se incluyeron esteroides diferentes a la prednisona y al deflazacort es que en nuestro servicio éstos son los únicos empleados, lo cual es debido a los recursos con los que contamos.

Encontramos al menos dos razones que podría explicar el por qué los pacientes con síndrome de Sjögren no presentaron la disminución observada en las otras dos enfermedades, siendo la primera de ellas que la mayoría de los pacientes en este grupo tenían niveles séricos considerados como normales desde la medición basal y continuaron en el mismo rango en la medición post tratamiento. Sin embargo, estos pacientes reciben esteroides en días alternos como tratamiento a las manifestaciones clínicas que tienen, más que por los títulos de autoanticuerpos y sin embargo, cumplieron los criterios de inclusión al estudio. La segunda razón va de la mano con la antes mencionada, y es que aquellos que si presentaban títulos elevados, nunca superaron el doble del rango considerado como normal, a diferencia de lo que ocurrió en las otras patologías donde se observaron niveles séricos 10 0 20 veces por encima del rango considerado como normal.

Con base en los resultados obtenidos consideramos de suma importancia continuar con la serie de estudios programados para valorar la evolución clínica y los efectos adversos del tratamiento tanto en pacientes que reciben esteroides en dosis diarias como aquellos que los reciben en días alternos. La relevancia de lo antes mencionado, se centra en que a pesar de la respuesta favorable respecto al descenso de los autoanticuerpos con el tratamiento en cuestión, en ocasiones la evolución clínica de los pacientes no se correlaciona con las variaciones en los autoanticuerpos. Por otro lado, una de las principales razones de proponer la administración de los esteroides en días alternos en lugar de dosis diarias, es para disminuir la prevalencia de los efectos secundarios así como evitar la supresión del eje hipófisis-hipotálamo-suprarrenal, mejorando con todo ello la calidad de vida de los pacientes con enfermedades autoinmunes.

Finalmente, cabe mencionar que la mayoría de nuestros pacientes ha recibido en algún momento de su evolución inmunomoduladores inespecíficos; sin embargo, los efectos conocidos de los mismos se asocian a la estimulación de la inmunidad innata y no parecen interferir en la producción de autoanticuerpos, motivo por el cual no fueron eliminados.

CONCLUSIONES

En la población estudiada, el empleo de esteroides en días alternos se relacionó a un descenso estadísticamente significativo de los niveles de autoanticuerpos séricos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y Tiroiditis Autoinmune, principalmente en el género femenino. Dicha respuesta fue independiente del empleo de prednisona o deflazacort, y de la dosis administrada.

Es necesario complementar el presente estudio con otros en los cuales se evalúe la evolución clínica de los pacientes tratados con esteroides en días alternos, así como efectos adversos de dicho tratamiento, y compararlos posteriormente con pacientes que reciban esteroides en forma diaria antes de poder hacer recomendaciones objetivas sobre el manejo de los pacientes con enfermedades autoinmunes.

BIBLIOGRAFIA

1. Invernizzi P, Gershwin E. The genetics of human autoimmune disease. Journal of Autoimmunity 2009; 33: 290-9.
2. Miller J. Self-nonself discrimination by T lymphocytes. C.R. Biologies 2004; 327: 399-408.
3. McHugu R, Shevach E. The role of suppressor T cells in regulation of immune responses. Molecular mechanisms in allergy and clinical immunology. J Allergy Clin Immunol 2002; 110-.639-702.
4. Sawla P, Hossain A et al. Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus (SLE); role of peptide tolerance. Autoimmunity Reviews 2012; 11: 611-4.
5. Miller A, Ranatunga S. Immunotherapies in Rheumatologic Disorders. Med Clin N Am 2012; 96: 475-96.
6. Grammatikos A, Tsokos G. Immunodeficiency and autoimmunity: lessons from systemic lupus erythemosus. Trends in Molecular Medicine 2012; 18 (2): 101-8.
7. Yildirim-Tourner C, Diamond B. Current and novel therapeutics in the treatment of systemic lupus erythematosus. J Allergy Clin Immunol 2011;127: 302-12.
8. Spies C et al. Glucocortocoids. Best Practice and Research Clinical Rheumatology 2011; 25: 891-900.
9. Sarnes E et al. Incidence and US Costs of Corticosteroid-Associated Adverse
   Events: A Systematic Literature Review Clin Ther 2011; 33: 1413–32.
10. McDonough A, Curtis J, Saag K. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. Current Opinion in Rheumatology 2008; 20: 131-7.
11. Poetker D, Reh D. A Comprehensive Review of the Adverse Effects of Systemic Corticosteroids. Med Clin N Am 2010; 43: 753-68.
12. Galofré JC. Manejo de los corticoides en la práctica clínica. Rev Med Univ Navarra 2009; 53 (1): 09-18.
13. Huscher D et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1119-24.
14. Curtis JR et al. Risk of glucocorticoid treatment-are they related to treatment duration and dosage?. Nature reviews. Arthiritis Rheum 2006; 55: 420-26.
15. Hoes J et al. EULAR evidence based recommendatios on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases 2007: 1-25.
16. Harter J el al. Studies on an intermittent corticosteroid dosage regimen. NEJM 1963; 269 (12): 591-7.
17. McGregor R et al. Alternate-day prednisone therapy. NEJM 1969; 280 (26): 1427-31.
18. Martin M et al. Intermittent steroid therapy. NEJM 1968; 279 (6): 276-9.
19. Ackerman G. Adrenocortical responsiveness after alternate-day corticosteroid therapy. NEJM 1968: 278 (8): 405-9.