



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

CURSO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES MENORES DE 17 AÑOS CON ORBITOPATÍA EN ENFERMEDAD DE GRAVES Y SU CORRELACIÓN CON LAS CONCENTRACIONES DE ANTICUERPOS ANTI TSHR Y/O CITOCINA TH1/TH2/TH17”

GRADUACIÓN OPORTUNA PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

PRESENTA: Dra. Michele Angely Pacheco Quito.

TUTORES PRINCIPALES:

Dra. Osiris Olvera Morales. Especializaciones Médicas en Oftalmología.

Dra. Ana María Borbolla Pertierra. Escuela Médico Militar. Facultad de Medicina.

Dra. María del Carmen Jiménez Martínez. Facultad de Medicina UNAM. Inmunología.

Dr. Luis Alberto Salazar López. Facultad de Medicina UNAM

MEXICO, D.F. noviembre, 2015.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE

- Introducción.....	1
- Pregunta de Investigación.....	5
- Justificación.....	6
- Objetivo General.....	6
- Objetivos Específicos.....	6
- Pacientes, material y métodos.....	6
- Criterios de Inclusión.....	7
- Criterios de Exclusión.....	7
- Criterios de Eliminación.....	7
- Muestra.....	7
- Variables del Estudio.....	8
- Metodología.....	8
- Análisis estadístico.....	9
- Cronograma de actividades.....	9
- Aspectos de Bioseguridad.....	9
- Consideraciones éticas.....	10
- Financiamiento de la Investigación.....	10
- Consentimiento Informado.....	11
- Asentimiento informado.....	18
- Resultados.....	21
- Discusión.....	26
- Conclusión.....	27

INTRODUCCIÓN

El hipertiroidismo es la situación clínica y analítica en la que se presentan cantidades excesivas de hormonas tiroideas sobre los tejidos del organismo.

Su prevalencia es del 1% en la población general, se presenta con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, 16-2.9 casos por 100000 o en una relación 4:1 respectivamente¹.

En el estudio de T. Diana et al en el que se estudió una población de niños y adolescentes reportó que 30% de los casos de enfermedad de Graves se presentaron en menores de 12 años de edad y se observó una mayor proporción mujeres: hombres.

En Estados Unidos la prevalencia de la enfermedad de Graves es del 0.4% en adultos. La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo en el adulto en edades medias de la vida, especialmente en mujeres jóvenes sin embargo es infrecuente en la infancia. La enfermedad de Graves es también la causa más común de hipertiroidismo en edad pediátrica, pero generalmente necesita distinguirse de otras causas como la fase tóxica de tiroiditis linfocítica crónica o subaguda⁵.

La enfermedad de Graves tiene un origen autoinmunitario y se caracteriza por la asociación de hipertiroidismo, bocio difuso y signos extratiroideos que incluyen oftalmopatía (50% de los casos), mixedema pretibial (5-10%)¹.

La enfermedad de Graves se caracteriza por presentar autoanticuerpos (IgG) estimulantes de tiroides en el suero del paciente, los mismos interactúan con el receptor de membrana para TSH e inducen una respuesta biológica que conduce a la elevación de los niveles intracelulares de AMP cíclico e hipersecreción hormonal³. Dichos anticuerpos se denominan anticuerpos frente al receptor de TSH (TSH-R-Ab), TSI (thyroid stimulating immunoglobulins) o TSAb (thyroid stimulating antibodies).

A través de técnicas de inmunohistoquímica se sospecha que los fibroblastos orbitarios expresan el receptor de TSH en cierto estadio de su maduración por lo que también se ven afectados en esta patología.

En pacientes pediátricos y adultos la determinación de anticuerpos TSHR es un método que permite confirmar el diagnóstico. En los últimos años se analizaron anticuerpos anti TSHR usando la técnica "binding assay" por lo que se denominan TSH binding inhibitory Ig (TBII), los mismos se presentan en el 90% de los pacientes con enfermedad de Graves⁵.

Existe una predisposición genética para desarrollar la enfermedad de Graves que se relaciona con haplotipos HLA, especialmente HLA DR3 y HLA B8.

La enfermedad de Graves puede asociarse a otros trastornos autoinmunitarios como vitiligo, diabetes mellitus insulino dependiente, anemia perniciosa, miastenia gravis, artritis reumatoide, insuficiencia suprarrenal u ovárica primaria y lupus eritematoso.

En la enfermedad de Graves el bocio es difuso, esponjoso a la palpación y en ocasiones puede presentar un soplo sistólico por su gran vascularización.

El mixedema se produce por acumulaciones localizadas de mucopolisacáridos ácidos que se observan como placas de color rojizo, marrón o amarillo en la región pretibial.

La presentación clínica del hipertiroidismo incluye pérdida de peso, aumento del apetito, intolerancia al calor, irregularidades menstruales, infertilidad, palpitaciones, labilidad emocional, temblor, resorción ósea.

Las manifestaciones extratiroideas en niños y adolescentes son leves, autolimitadas y generalmente ocurren durante el estado agudo hipertiroides⁵.

El diagnóstico de hipertiroidismo se basa en la determinación de TSH, cuyos niveles se encuentran suprimidos por la acción inhibitoria de las hormonas tiroideas sobre la célula tirotrófica hipofisaria,

excepto en casos de hipersecreción de TSH por la hipófisis. La confirmación del diagnóstico de hipertiroidismo se basa en el nivel de T4 libre y T3 elevados.

La oftalmopatía tiroidea de importancia clínica se produce en 10-45% de los pacientes con enfermedad de Graves, puede ir desde irritación ocular leve a proptosis severa, estrabismo y compresión del nervio óptico.

El incremento en el volumen de músculos extraoculares, del tejido graso y conectivo se produce por adipogénesis, acumulación de glicosaminoglicano no sulfatado y hialuronato; existe infiltración de los tejidos por células inmunocompetentes como linfocitos T y células cebadas, las mismas producen citoquinas a nivel de músculos extraoculares y tejido circundante, grasa orbitaria y tejido conectivo y promueven la remodelación de tejidos causando fibrosis de los músculos. Sin embargo los factores que reclutan células T hacia la órbita no se han identificado, HLA está involucrado en la presentación del antígeno y su alteración puede causar activación aberrante de células T.

Existen pacientes con mayor incremento de músculos extraoculares (MEO) y otros con mayor infiltración grasa. A nivel del perimio de los MEO y de la grasa extraocular se depositan glucosaminoglicanos (GAG) compuestos de hialuronato y condroitin sulfato, posteriormente se presentara inflamación y fibrosis a nivel de los tejidos.

El aumento del volumen orbitario eventualmente desplaza el globo ocular hacia adelante, disminuye el retorno venoso, restringe los movimientos oculares y puede acompañarse de neuropatía óptica².

Los fibroblastos orbitarios son diferentes a los fibroblastos dérmicos y responden de manera exagerada a citoquinas inflamatorias produciendo hialuronato, efecto que puede contrarrestarse con la administración de corticoides.

Las manifestaciones clínicas de la orbitopatía tiroidea incluyen lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, fotofobia, inflamación de tejidos periorbitarios, edema y eritema palpebral, hiperemia conjuntival y caruncular, quemosis, proptosis, retracción palpebral, queratitis por exposición, aumento de la presión intraocular (PIO), neuropatía compresiva (5% casos).

Se presenta exoftalmos en 25-60% de los casos, además pueden presentar limitación de los movimientos extraoculares y diplopía.

Se han encontrado IFN, TNF, interleucina 1 a nivel de los tejidos afectados. Se cree que el antígeno de linfocitos T citotóxicos polimórfico (CTLA4) expresado por las células T puede inducir respuestas inmunes.

Factores infecciosos podrían intervenir en el desarrollo de la enfermedad de Graves (EG), por ejemplo el 72% de los pacientes con EG tienen anticuerpos positivos para proteínas de Yersinia enterocolitica lo que podría sugerir mimetismo molecular, sin embargo se desconoce si dicha relación es causal.

Existen algunos tipos de células que se relacionan con la presencia y actividad de la enfermedad de Graves, las células T CD4 cooperadoras (Th por sus siglas en inglés) pueden clasificarse en Th1, Th2, Th17 basándose en su patrón de producción de citocinas (1,6-10). Las células Th1 producen principalmente interferón (IFN)-g, éste último promueve la inmunidad mediada por células, en algunos estudios se han encontrado productos inflamatorios producidos por Th1 en pacientes con enfermedad de Graves.

Las células Th2 secretan IL-4, IL-5, IL-13 y se asocian con la producción de anticuerpos y la supresión de la producción de citocinas inflamatorias como IFN-g. En estudios animales se observó que IL-4 protege contra enfermedades autoinmunes inflamatorias, sin embargo exacerba las enfermedades mediadas por anticuerpos. De ésta manera se puede suponer que un aumento de células Th1 que producen IFN-g y una disminución de células Th2 productoras de IL-4 se asocian con Enfermedad de Graves.

Las células Th17 se describen como un subtipo de células Th CD4, las mismas protegen contra microorganismos extracelulares y aparentemente tiene un rol importante en la patogénesis experimental de las enfermedades autoinmunes. Las células Th17 producen IL-17, que actúa como una citocina proinflamatoria; IL17 también está involucrada en la proliferación, maduración y quimiotaxis de los neutrófilos^{11,12}. Existen estudios que apoyan dicha teoría, por el ejemplo el estudio de Nanba et al en el que se estudió una población adulta, se observó que la proporción de células Th1 fue mayor en pacientes con enfermedad de Graves en estadio severo que en pacientes con enfermedad de Graves en estadio leve, mientras que la proporción de células Th2 fue menor en este mismo grupo. La proporción de células Th17 fue mayor en los pacientes con EG independientemente de la severidad de la enfermedad¹¹.

En el estudio de Yoshihisa et al en el que se estudió una población adulta, los niveles de Th1 fueron mayores en los pacientes con EG sin tratamiento, mientras que los niveles de Th2 aumentaron en los pacientes con EG que ya recibieron tratamiento.

En el estudio de Klatka et al realizado en pacientes adolescentes mayores de 17 años, los niveles de Th17 se encontraban elevados en pacientes con EG, sin embargo al recibir tratamiento con metimazol dichos niveles disminuyeron, éste estudio demostró el rol que juegan Th17 y células Treg en la patogénesis de la EG.

La producción aumentada de hormona tiroidea en la EG se produce por el desbalance entre los anticuerpos estimulantes e inhibitorios dirigidos contra el receptor de tirotropina (TSHR) el TSHR en un receptor acoplado a proteína G en la superficie de las células epiteliales tiroideas que se une a TSH producida por la hipófisis anterior. La presencia de anti TSHR confirma el diagnóstico de enfermedad de Graves.

No se conoce la correlación clínico- inmunológica en pacientes menores de 17 años, la misma que se desea investigar.

Existen varias escalas para la clasificación de la orbitopatía tiroidea utilizadas en pacientes adultos como Clinical Activity Score, la escala NOSPECS, clasificación VISA, sin embargo son escalas validadas para pacientes adultos.

CLINICAL ACTIVITY SCORE

La clasificación CAS (Clinical Activity Score) para orbitopatía de Graves fue publicada en 1997, es una herramienta clave para el tratamiento. La orbitopatía de Graves es una enfermedad que tiene una fase inicial de inflamación con una posterior fase de fibrosis. La escala CAS se basa en cuatro signos clínicos de inflamación que son eritema, dolor, edema y alteración de la función. Se basa en 10 puntos a valorar.

Mientras mayor sea el puntaje, mayor será la respuesta a la terapia inmunosupresora. Un puntaje de CAS mayor o igual a 4 indica que el paciente se encuentra en un estado inflamatorio de orbitopatía. La escala CAS tiene una especificidad del 86%, sensibilidad del 55%, un valor predictivo positivo del 80% y un valor predictivo negativo de 64% para predecir la respuesta terapéutica.

Los puntos a valorar en la escala CAS son los siguientes y cada valor positivo cuenta con una puntuación de 1.

1. Dolor retrobulbar espontáneo en las últimas 2 semanas.
2. Dolor con los movimientos oculares en las últimas 4 semanas.
3. Eritema palpebral.
4. Eritema de la conjuntiva.
5. Edema palpebral.
6. Edema de la carúncula.
7. Quemosis.

8. Incremento de la proptosis $\geq 2\text{mm}$ en un periodo de 1-3 meses.
9. Limitación de los movimientos $\geq 5^\circ$ en un periodo de 1-3 meses.
10. Disminución de la agudeza visual de ≥ 1 línea en la cartilla de Snellen, con agujero estenopéico, en un periodo de 1-3m.

CLASIFICACIÓN VISA

Realizada por Jack Rootman y col. (191) en 2006 se basa en cuatro puntos: visión, inflamación, estrabismo y apariencia/exposición.

La historia clínica tiene dos columnas de síntomas a la izquierda y signos a la derecha, después de cada sección hay una escala de progresión según la evaluación subjetiva del paciente y la del examinador desde la última visita.

Al final del formulario, hay una escala resumen de la actividad y severidad de cada uno de los cuatro apartados y un espacio para incluir el plan terapéutico. En la primera visita se anota la fecha y la gravedad de los síntomas sistémicos y orbitarios.

Algunos estudios como el de McKenzie et al, 1968; Teng et al., 1977; Fenzi et al., 1979; Wall et al., 1979; Feldt-Rasmussen et al., 1981), no encontraron relación entre el nivel de anticuerpos y la expresión clínica de la oftalmopatía, sin embargo muchos de estos estudios utilizaron tests para TSI poco sensibles, lo que pudo influir en la ausencia de correlación encontrada. Sin embargo en el estudio de Gerding et al (2010) se encontró relación entre el CAS (Clinical activity score) y el nivel de TSI^{3,7,8,9,10}.

En el estudio de T. Diana et al (2014) concluyeron que el nivel sérico de TSAb es un biomarcador sensible, específico y reproducible para enfermedad de graves pediátrica y se relaciona con la severidad de la enfermedad y las manifestaciones extratiroides⁵.

Sin embargo se detectaron TSAbs en solo 50% de los niños y adolescentes con enfermedad de Graves en varios estudios, por lo que se cree que TSAbs podría presentarse con títulos más bajos en la población pediátrica que en adultos⁵. En el estudio mencionado TSAb y TBII estuvieron presentes en 94% y 87-89% de los pacientes con enfermedad de Graves⁵. En niños con enfermedad de Graves y orbitopatía, 100% y 92% de los niños presentaron TSAb y TBII respectivamente⁵.

Los pacientes con enfermedad de Graves y oftalmopatía mostraron niveles más altos de anticuerpos que los pacientes sin orbitopatía. Los pacientes con orbitopatía de Graves moderada a severa presentaron niveles de TSAb con un promedio de 536 SSR%, mientras que los clasificados como leve presentaron valores de 259 SSR%(percentage of specimen-to-reference ratio)⁵.

Se observó que después de un tratamiento de 3 años de duración el nivel de TSAb disminuyó en un 69% y 20% en la enfermedad de graves y la orbitopatía en enfermedad de graves respectivamente, sin encontrarse diferencia en los niveles de TBII⁵.

TSAb en sangre son marcadores sensibles y específicos para el diagnóstico de enfermedad de Graves en niños y adultos y refleja la actividad y severidad de la enfermedad⁵

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe correlación clínica entre las características clínicas de los pacientes menores de 17 años con Enfermedad de Graves y oftalmopatía con las concentraciones séricas de anticuerpos anti-TSH y /o citocinas TH1/TH2/TH17?

JUSTIFICACIÓN

Los estudios en pacientes menores de 17 años con Enfermedad de Graves y orbitopatía son escasos, no se conoce con exactitud la posible correlación entre las concentraciones séricas de anticuerpos anti TSH y/o citocinas TH1/TH2/TH17 y las manifestaciones clínicas de orbitopatía tiroidea. En caso de existir dicha correlación, este conocimiento contribuirá a la identificación de posibles biomarcadores de pronóstico clínico de la enfermedad.

OBJETIVO GENERAL

Identificar las características clínicas de los pacientes menores de 17 años con orbitopatía en enfermedad de Graves y su correlación con las concentraciones séricas de anticuerpos anti receptor de TSH y/o citocinas TH1/TH2, TH17

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar las características clínicas de los pacientes menores de 17 años con enfermedad de Graves de acuerdo con la clasificación VISA.
- Determinar la concentración sérica de anticuerpos anti receptor de TSH en los pacientes menores de 17 años con enfermedad de Graves.
- Determinar la concentración sérica de anticuerpos anti peroxidasa en los pacientes menores de 17 años con enfermedad de Graves.
- Determinar la concentración sérica de anticuerpos anti tiroglobulina en los pacientes menores de 17 años con enfermedad de Graves.
- Determinar la concentración sérica de citosinas TH1/TH2(TH17 en los pacientes menores de 17 años con enfermedad de Graves.
- Correlacionar los hallazgos clínicos con los datos inmunológicos (anticuerpos anti TSH y/o citocinas TH1/TH2/TH17)

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Estudio observacional, transversal, analítico.

Universo de la muestra: pacientes consecutivos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico previo de hipertiroidismo a través de niveles hormonales T3, T4 elevados y disminución de concentraciones séricas de TSH, los mismos serán corroborados con datos de laboratorio encontrados en los expedientes del Instituto Nacional de Pediatría de cada paciente.
- Pacientes con diagnóstico previo de hipertiroidismo menores de 17 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con otra patología a nivel de glándula tiroides como tiroiditis de Hashimoto.
- Pacientes que cursen con un padecimiento inflamatorio al momento de la toma de la muestra, que interfiera con la determinación de citocinas TH1/TH2/TH17.
- Pacientes que no acudan al Instituto de Oftalmología para el examen oftalmológico.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Muestra de sangre insuficiente

MUESTRA

La muestra de pacientes será de 30 individuos por lo que se procedió a calcular el poder de la misma bajo los siguientes parámetros: una diferencia de medias en los títulos de anticuerpos de 100 SRR (percentage of specimen-to-reference ratio). Los parámetros considerados fueron un poder de 80, un alfa 0.05, una media de anticuerpos en el grupo con enfermedad leve de 250 SRR y para el grupo de moderado/severo de 350 SRR (datos tomados del Clinical Relevance of Thyroid-Stimulating Autoantibodies in Pediatric Graves' Disease— A Multicenter Study) y una desviación estándar de 100 en ambos casos⁵. En cuanto a la diferencia mínima esperada que proponemos, que es de 100 unidades, se tomó la referencia de el estudio mencionado previamente, el mismo que se realizó en población pediátrica.

Poder estimado para la comparación de dos medias.

Test Ho: $m_1=m_2$.

m_1 : media en el grupo 1 de población

m_2 : media en el grupo 2 de población

$\alpha= 0.0500$

$m_1= 350$

$m_2=250$

$sd_1=100$

$sd_2=100$

tamaño de muestra $n_1=15$

tamaño de muestra $n_2=15$

$n_2/n_1=1.00$

Poder estimado =0.7819.

VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE	TIPO
Sexo	Cualitativa
Niveles de anticuerpos:	Cuantitativa continua
Edad	Cuantitativa continua
Agudeza visual y capacidad visual	Cuantitativa discontinua
Duración de la enfermedad	cuantitativa continua independiente
Medición de apertura palpebral	Cuantitativa discontinua
Reflejo pupilar 1 y 2	Cuantitativa discontinua
Medición mirada hacia arriba (cm)	Cuantitativa discontinua
Medición mirada hacia abajo (cm)	Cuantitativa discontinua
Presencia de retracción palpebral	Cualitativa
Presencia de estrabismo	Cualitativa
Presencia alteración en la visión de colores	Cuantitativa
Utilización de medicación para el control de enfermedad de Graves	Cuantitativa

Concentración de citocinas séricas: cuantitativa

Concentración de anticuerpos antiTSHRr: cuantitativa

El estudio oftalmológico se realizará por la Dra. Michele Pacheco.

METODOLOGÍA

Posterior a obtener el respectivo consentimiento informado por parte de los pacientes y su representante, se obtendrá una muestra de sangre de todos los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión, se analizará la presencia de anticuerpos anti TSH, la concentración de anticuerpos así como la medición de niveles de TH1 y TH2. Las muestras serán tomadas en el Instituto Nacional de Pediatría por parte de la Dra. Michele Pacheco o la Dra. Ana Borbolla y se procesarán las muestras en el laboratorio de Investigación del Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana.

Así también se realizará un examen oftalmológico a todos los pacientes para realizar un análisis de la presencia de orbitopatía tiroidea basándonos en el test CAS.

Se realizará toma de agudeza visual, valorar la presencia edema palpebral, quemosis, inyección conjuntival, retracción palpebral, proptosis, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, se realizará pantalleo monocular y alterno, movimientos oculares en ducciones y en versiones, exploración de presencia de diplopía con filtro rojo, test de Ishihara; en todos los pacientes se explorarán ambos ojos.

Determinación de anticuerpos anti TSHR. Se realizará por la técnica de ELISA, (R&D Biosystems), siguiendo las instrucciones del fabricante.

Determinación de citocinas séricas. Se realizará por microarreglos de citometría de flujo, (TH1/TH2/TH17 CBA Array Kit, BD Biosciencie). Las muestras serán analizadas con el equipo FACS Verse inmediatamente después de ser marcadas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se describirán la frecuencia por severidad de la enfermedad en leve, moderada/severa. Se llevarán a cabo comparaciones de las principales variables demográficas y clínicas según la severidad de la enfermedad considerando dos grupos, leve y moderada/severa a través de la prueba chi² de Pearson para variables nominales y ordinales, en tanto que para variables continuas se utilizará una prueba de T student.

Para el análisis de las variables inmunológicas se utilizará estadística descriptiva y para la comparación entre grupos, se utilizará T student o U-Mann Withney dependiendo de su distribución.

Para el análisis de correlación entre las variables clínicas e inmunológicas se utilizará la prueba de Pearson o Spearman, dependiendo de su distribución.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Feb 2014	Marzo 2015	Abril 2015	Mayo 2015	Junio 2015	Julio 2015
Elaboración de protocolo	X					
Recolección de datos y evaluación de los pacientes		X	X	X		
Elaboración de informe					X	
Análisis de resultados y redacción de discusión						X
Entrega de informe final						X

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD:

La muestra de sangre para el análisis será tomada por la Dra. Michele Pacheco o la Dra. Ana Borbolla con materiales proporcionados por el Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana. Las muestras se tomarán en el Instituto Nacional de Pediatría en tubos vacutainer K2 EDTA (tapa morada). Se trasladarán al Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana en condiciones adecuadas para la conservación de las mismas y serán analizadas en el Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana. Las muestras se trasladarán en un recipiente con refrigeración para conservación de las mismas. Las agujas utilizadas para la punción y obtención de las muestras serán desechadas en el recipiente de objetos corto punzantes.

Una vez en el Instituto de Oftalmología en la Unidad de investigación, se realizará la centrifugación de la muestra a 3500rpm por 6 minutos, se recuperará el suero obtenido y se colocarán en tubos eppendorf de 1.5ml. Se mantendrán en almacenamiento a temperatura 4°, posteriormente se

enviará el suero obtenido para la determinación de anticuerpos al Instituto Politécnico Nacional a la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. El resto del material biológico se desechará en los recipientes de RPBI de la unidad de investigación. Los instrumentos que contengan sangre o productos derivados de la misma serán desechados en el recipiente para RPBI.

Este protocolo de estudio se apega a las normas establecidas por el Comité Científico y Ético del Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, así como a las normas nacionales e internacionales. Se realizará, registrará y reportará en cumplimiento de los principios de las buenas prácticas clínicas. El consentimiento informado y su proceso deberá cumplir con leyes y regulaciones aplicables en México D.F. Los pacientes deberán otorgar su consentimiento para los estudios de DNA mediante la firma de una Carta de Información y Consentimiento, el cual cumple con lo establecido por la Ley General de Salud en sus capítulos 21 y 22.

De acuerdo a la Ley General de Salud en su título segundo, capítulo 17, apartado segundo, nuestro estudio se considera una investigación con riesgo mínimo: “estudios que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico y tratamientos rutinarios, entre los que se consideran; peso de sujeto, pruebas de agudeza auditiva, electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes, placa dental y cálculos removidos por procedimientos profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en lo que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común con amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este reglamento, entre otros.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Al tratarse de pacientes menores de 18 años los padres de los pacientes firmarán un consentimiento informado y si los menores ya pueden leer, se les entregará el asentimiento informado que autorice la participación de los pacientes en el estudio (Apéndice 2).

FINANCIAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

- Las revisiones se realizarán en la consulta externa del Instituto de Oftalmología Conde de Valencia.
- Las consultas se darán de forma gratuita.
- Forma parte de un proyecto de colaboración con la Unidad de Investigación en Bioprocesos (UDIBI) del IPN y Depto. De Inmunología, Unidad de Investigación del Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana.

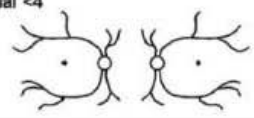
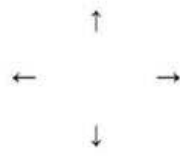
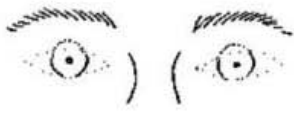
Apéndice 1

VISA CLASSIFICATION:

Date:	Visit #:
ORBITOPATHY	THYROID
Time since onset:	Time since onset:
Progress:	Progress:
Tempo:	Status:
Symptoms:	Symptoms:
Therapy:	Anti-thyroid meds: Radioactive iodine:

Patient Label:

GENERAL
Smoking:
Family Hx:
Medical Hx:
Allergies:
Meds:

SUBJECTIVE	OBJECTIVE	OD	OS	
VISION				Refractions
Vision: n / abn	Central vision: sc / cc / ph with manifest	20/___ 20/___	20/___ 20/___	Wearing _____ + _____ X _____ _____ + _____ X _____ Manifest _____ + _____ X _____ _____ + _____ X _____
Color vis: n / abn	Color vision errors (AO) Pupils (afferent defect)	y / n	y / n	Normal <4 
Fundus	Optic nerve: Edema Pallor	y / n y / n	y / n y / n	
Progress: s / b / w				
INFLAMMATORY				Inflammatory Index (worst eye/eyelid)
Retrobulbar ache At rest (0-1) With gaze (0-1) Lid swelling AM: y / n	Chemosis (0-2) Conjunctival injection (0-1) Lid injection (0-1) Lid edema Upper (0-2) Lower (0-2)			Chemosis (0-2): Conjunctival injection (0-1): Lid injection (0-1): Lid edema (0-2): Retrobulbar ache (0-2): Total (8):
Progress: s / b / w				
STRABISMUS/MOTILITY				Prism Measure:
Diplopia: None (0) With gaze (1) Intermittent (2) Constant (3) Head turn: y / n	Ductions (degrees): Restriction > 45° 30-45° 15-30° < 15°	+ 0 1 2 3	+ 0 1 2 3	
Progress: s / b / w				
APPEARANCE/ EXPOSURE				Fat prolapse and eyelid position:
Lid retraction y / n	Lid retraction (upper): MRD-4 (lower scleral show): Levator function Lagophthalmos	mm mm mm mm mm	mm mm mm mm mm	
Proptosis y / n	Exophthalmometry (Hertel)	y / n	y / n	Base:
Tearing y / n	Corneal erosions	y / n	y / n	
FB Sensation y / n	Corneal ulcers	mmHg mmHg	mmHg mmHg	
Progress: s / b / w	IOP -straight -up			
DISEASE GRADING		Grade		Progress / Response
V (optic neuropathy)		y / n		s / b / w
I (inflammation) 0-8		/ 8		s / b / w
S (strabismus) 0-3		/ 3		s / b / w
(restriction) 0-3		/ 3		s / b / w
A (appearance/exposure)		mild / mod / severe		s / b / w
MANAGEMENT				FOLLOW-UP INTERVAL:

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Identificación del paciente

Iniciales del paciente (con mayúsculas)

Número de identificación del paciente.

Edad del paciente ____ años ____ meses.

Este documento propone la participación de su hijo(a) en un estudio de investigación. Antes que decida si decide permitirle participar o no, usted debe entender por qué se está realizando este estudio, qué va a involucrar y cuáles son los riesgos y beneficios asociados. La información que se proporcionará a continuación, le ayudará a tomar una decisión informada. Por favor tome su tiempo para leerla cuidadosamente y realizar las preguntas que surjan.

Este documento también le informará sobre cómo se utilizará su expediente médico y quién podrá tener acceso a él. Una vez que haya leído el documento y se le hayan aclarado todas sus dudas, se le pedirá que firme en cada hoja si decide permitir participar que su hijo(a).

¿QUÉ ESTUDIO SE VA A REALIZAR Y DÓNDE?

NOMBRE DEL ESTUDIO “CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES MENORES DE 17 AÑOS CON ORBITOPATÍA EN ENFERMEDAD DE GRAVES Y SU CORRELACIÓN CON LAS CONCENTRACIONES DE ANTICUERPOS ANTI TSHR Y/O CITOCINA TH1/TH2/TH17”

LOCALIZACIÓN: Departamento de Inmunología Unidad de Investigación, Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana I.A.P.”.

¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE GRAVES?

La enfermedad de Graves es la causa más común de hipertiroidismo en niños, ésta enfermedad está asociada con alteraciones en el sistema inmunológico, ciertas células y productos inflamatorios de nuestro cuerpo actúan contra ciertos tejidos y órganos del mismo.

¿CUÁL ES EL OBJETIVO DE ESTE ESTUDIO?

Nuestro estudio tiene como objetivo encontrar una posible relación entre la cantidad de anticuerpos y citocinas (proteínas, productos inflamatorios) y la afectación clínica en pacientes con enfermedad de Graves.

¿CÓMO PODRÁ SER ELEGIDO EL PACIENTE?

Antes de poder ser incluido en ésta investigación, se le deberá realizar lo siguiente a cada paciente:

1. Interrogatorio y revisión del expediente clínico para basar su diagnóstico de hipertiroidismo.
2. Estudios de laboratorio a partir de una toma de muestra de sangre en el brazo (este estudio analiza la presencia de anticuerpos, es decir proteínas que indiquen la presencia de enfermedad de Graves, así como citocinas que nos indiquen inflamación).
3. Una vez determinados estos resultados, si los mismos son positivos el paciente podrá ser incluido en el estudio.

¿EN QUÉ CONSISTIRÁ ESTE ESTUDIO?

Una vez que se haya propuesto a los padres y/o representantes legales de los pacientes la participación en el estudio y que se haya explicado verbalmente en qué consiste el estudio, se entregará este documento.

1. Se tomará una muestra de sangre en alguna vena del brazo o dorso de la mano.
2. Una vez obtenidas las muestras nuestros investigadores las analizarán para determinar la presencia de anticuerpos (proteínas) y citocinas (productos inflamatorios) de cada paciente que probablemente estén correlacionadas con la severidad de la enfermedad de Graves.
3. Se citará al paciente al servicio de Consulta externa para evaluar la severidad de la enfermedad de Graves.

¿EXISTEN RIESGOS AL PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Es importante saber que los procedimientos que se realizarán no implican ningún riesgo significativo para nuestros pacientes. Sin embargo hay que tomar en cuenta que podrían ser ligeramente molestos y podría formarse un moretón en el sitio del piquete para obtener la muestra de sangre, las lesiones se resolverán en el transcurso de unos días.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS AL PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Participar en éste estudio tiene los siguientes beneficios:

1. Contribuir en los avances del conocimiento médico acerca de la enfermedad de Graves y sus correlaciones con el sistema de defensas.
2. Contribuir en el desarrollo de nuevos métodos para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de ésta enfermedad.
3. El seguimiento por parte del servicio de Inmunología y Oculoplástica y los estudios de laboratorio asociados a este protocolo correrán por nuestra cuenta a lo largo del estudio.

¿TENGO QUE PERMITIR A MI HIJO PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO? ¿CUÁLES SON LAS ALTERNATIVAS?

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Si por alguna razón usted se negara a permitir participar a su hijo(a) en este estudio, esto no tendrá ninguna repercusión en la atención brindada por parte del Instituto.

En caso de decidir dejar participar a su hijo(a) y de juzgarlo necesario, podrá retirarlo(a) del estudio en el mismo momento que lo desee y sin repercusión alguna en el seguimiento médico de su hijo(a).

Así mismo si su hijo(a) tiene 7 años o más y hasta los 17 años, aunque usted haya dado su permiso para que su hijo(a) pueda participar en el estudio al firmar este consentimiento, el niño (a) o adolescente menor de edad deberá de dar su asentimiento informado para proceder a la realización de los procedimientos indicados en este estudio. De la misma manera si su hijo(a) no da el asentimiento para las intervenciones que se realizarán en este protocolo, nadie puede obligar a su hijo(a) a acceder en la participación. La no participación en este estudio no tendrá ninguna repercusión en la atención médica brindada por parte del instituto y si su hijo(a) decidiera retirar su asentimiento, tampoco habrá ninguna repercusión en el seguimiento médico de su padecimiento.

¿CÓMO SE GUARDARÁ LA INFORMACIÓN? ¿TENDRÉ ACCESO A ELLA?

1. La información que se obtenga será estrictamente confidencial y anónima y será utilizada exclusivamente para fines de investigación. Los datos obtenidos para ser difundidos y publicados en congresos, foros, revistas médicas o de investigación nacionales e internacionales, no permitirán la identificación de su hijo.

2. Todos los resultados del estudio se le darán a conocer, si usted así lo solicita directamente al médico responsable del estudio.

¿QUÉ SUCEDE SI SURGE ALGUNA DUDA?

Cualquier duda adicional que surja en el futuro será oportunamente aclarada. En caso de existir alguna duda favor de comunicarse con la Dra. Michele Pacheco Quito al teléfono 54421700 de lunes a viernes de 07:00 – 17:00hrs. También puede dirigirse personalmente a la Unidad de Investigación en este Instituto, localizada en el 4to piso del Edificio de Hospitalización en el horario indicado previamente o contactar directamente al Comité de Ética en Investigación del Instituto al teléfono 54421700.

AL FIRMAR A CONTINUACIÓN, USTED DECLARA QUE

1. He leído cuidadosamente (o me han leído) y he entendido este documento llamado "Consentimiento Informado"

2. Se me ha brindado información clara y tiempo para leer el consentimiento informado y aclarar todas mis dudas
3. Mi permiso para dejar participar a mi hijo(a) lo doy voluntariamente y entiendo que soy libre de retirar a mi hijo(a) del estudio en cualquier momento que lo decida yo o mi propio hijo(a)
4. No he sido sometida a ninguna presión para participar en este estudio
5. Que con mi firma o huella dactilar en este documento, autorizo al médico tratante actuar con libertad prescriptiva para poder intervenir y resolver cualquier contingencia o urgencia que eventualmente se pudiera presentar, derivadas de mi aceptación para que mi hijo(a) participe en este estudio
6. Entiendo que es mi responsabilidad acudir con mi hijo(a) a todas las citas programadas para este estudio
7. Entiendo que la atención médica que reciba en el servicio de Inmunología y/o oculoplástica de este Instituto, así como las pruebas de laboratorio asociadas a éste serán gratuitas mientras dure el estudio.
8. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y estoy satisfecho (a) con las explicaciones durante el proceso de consentimiento.
9. Yo voluntariamente otorgo mi permiso para que mi hijo (a) pueda participar en este estudio y autorizo el uso, difusión y publicación de la información obtenida en este estudio en congresos, foros, revistas médicas y de investigación nacionales internacionales
10. Confirmando que he recibido un duplicado original de este documento firmado y el otro se ha quedado en mi expediente clínico.
11. Entiendo que si mi hijo/a es mayor de 7 años y hasta los 17 años, deberá dar su asentimiento informado al grupo de investigación para participar en el estudio y también entiendo que aunque haya dado mi permiso para que participe, no lo puedo obligar a que lo haga
12. Con mi firma o huella digital confirmo que he leído y entendido todo lo enunciado en este documento llamado "Consentimiento informado"

LLENADO POR AMBOS PADRES O TUTORES

Al firmar esta forma de consentimiento informado testifico que:

1. Tengo autoridad legal para autorizar que este paciente menor de edad participe en este estudio.
2. Como padre o tutor de este paciente menor de edad, he proporcionado al médico del estudio copias de los documentos legales que comprueben mi custodia sobre éste paciente menor de edad.

_____.

Nombre del PADRE O TUTOR con letra de molde.

_____.

Firma del PADRE O TUTOR

_____.

Nombre de la MADRE O TUTOR con letra molde.

_____.

Firma del PADRE O TUTOR

Favor de completar la siguiente sección en caso de que sea imposible obtener la firma de ambos padres.

Yo _____(Nombre del padre, madre o tutor con (letra molde), certifico que existe imposibilidad fehaciente o manifiesta de que el otro padre por ausencia – muerte no se encuentre en el país/estado, ejército, prisión, otro, pero no por desacuerdo, proporcione el consentimiento para que éste menor participe en este estudio.

_____.

Firma del PADRE, MADRE O TUTOR

_____.

DD/MM/AAAA

Favor de explicar la razón por la cual el otro padre no puede firmar este formato.

_____.

_____.

Nombre del Testigo 1 con letra de molde.

_____.

Firma del testigo 1.

DD/MM/AAAA.

Relación con el paciente _____.

Domicilio _____.

_____.

Nombre del Testigo 2 con letra de molde.

_____.

Firma del testigo 2.

DD/MM/AAAA.

Relación con el paciente _____.

Domicilio _____.

En el caso de que el paciente sea mayor de 7 años de edad, la(s) persona(s) que firma(n) esta forma de consentimiento informado deberá(n) determinar que el paciente menor de edad tiene la capacidad mental de otorgar su asentimiento para participar en el presente estudio de lo contrario no podrá participar en el mismo.

Si el paciente tiene la capacidad mental para otorgar su asentimiento, se le deberá de entregar a continuación la forma de "Asentimiento Informado" y darle una explicación detallada de este estudio y la oportunidad de hacer preguntas si el menor de edad decide libremente otorgar su asentimiento, también tendrá que firmar cada hoja del mismo para ser incluido en éste estudio.

ASENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Identificación del paciente

Iniciales del paciente (con mayúsculas)

Número de identificación del paciente.

Edad del paciente ____ años ____ meses.

Este documento le informará sobre los procedimientos que se van a realizar.

¿QUÉ ESTUDIO SE VA A REALIZAR Y DÓNDE?

NOMBRE DEL ESTUDIO “CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES MENORES DE 17 AÑOS CON ORBITOPATÍA EN ENFERMEDAD DE GRAVES, Y SU CORRELACIÓN CON LAS CONCENTRACIONES DE ANTICUERPOS ANTI TSHR Y/O CITOCINA TH1/TH2/TH17”

LOCALIZACIÓN: Departamento de Inmunología, Unidad de Investigación, Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana I.A.P.”.

¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE GRAVES?

La enfermedad de Graves es la causa más común de hipertiroidismo en niños, en ésta enfermedad algunas sustancias y células de nuestro cuerpo actúan contra nuestro propio cuerpo.

¿CUÁL ES EL OBJETIVO DE ESTE ESTUDIO?

Nuestro objetivo es investigar si estas sustancias que atacan nuestro propio cuerpo se relacionan con la gravedad de nuestra enfermedad.

¿EN QUÉ CONSISTIRÁ ESTE ESTUDIO?

Una vez que el paciente autorice que realicemos el estudio y que se haya explicado verbalmente en qué consiste el mismo, le entregaremos éste documento.

1. Se tomará una muestra de sangre en alguna vena del brazo o dorso de la mano, podría presentarse un moretón después del pinchazo.
2. Una vez obtenidas las muestras nuestros investigadores las analizarán para valorar si en ella están las sustancias que inflaman nuestro cuerpo.
3. Realizaremos un examen para revisar sus ojos, el mismo no es doloroso.

¿EXISTEN RIESGOS AL PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Los procedimientos no presentarán ningún riesgo grave para usted, pero podría formarse un moretón en el sitio del pinchazo, que sanará en algunos días.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS AL PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Contribuir a estudiar de mejor manera esta enfermedad para poder investigar nuevos tratamientos.

¿TENGO QUE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

El paciente puede decidir de voluntariamente si quiere participar en el estudio, si no le gustaría participar en el estudio no habrá ningún problema.

Si en algún momento usted decide dejar el estudio, lo puede hacer.

¿QUÉ SUCEDE SI SURGE ALGUNA DUDA?

Si tiene cualquier duda puede comunicarse con la Dra. Michele Pacheco Quito al teléfono 54421700 de lunes a viernes de 07:00 – 17:00hrs o a la Unidad de Investigación en este Instituto, en el 4to piso del Edificio de Hospitalización, o contactar al Comité de Ética en Investigación del Instituto al teléfono 54421700.

AL FIRMAR EL DOCUMENTO USTES ESTÁ DE ACUERDO CON

1. He leído cuidadosamente (o me han leído) y he entendido este documento llamado "Asentimiento Informado"
2. Entendí el documento y pude aclarar todas mis dudas.
3. Doy mi permiso para participar en este estudio y entiendo que soy libre de retirarme del estudio en cualquier momento que lo decida.
4. No he tenido ninguna presión para participar en este estudio
5. Con mi firma/nombre o huella dactilar en este documento, estoy de acuerdo para que el médico realice los procedimientos que sean necesarios.
7. Entiendo que el examen y las pruebas necesarias que me realicen no tienen ningún costo.
8. Me han explicado los exámenes que me van a realizar.
9. Yo doy mi permiso para participar en este estudio.
10. Autorizo el uso de la información obtenida en este estudio en congresos, foros, revistas médicas y de investigación nacionales internacionales

12. Con mi firma o huella digital indico que he leído y entendido el “Asentimiento informado”.

ASENTIMIENTO INFORMADO

Al firmar ésta forma de asentimiento informado indico que:

Yo _____, acepto participar de manera voluntaria en el estudio “_____” que se realizará en los Departamentos de Inmunología/Oculoplástica del Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana. Se me ha explicado que se necesita tomar una muestra de sangre, que ésta no tiene ningún riesgo para mi salud. Puede formarse un pequeño moretón con el pinchazo. Puedo retirar mi consentimiento para participar en esta investigación cuando yo lo desee. Finalmente puedo indicar que se me han respondido todas mis dudas.

_____.

Nombre del paciente

_____.

Firma del paciente

_____.

Nombre del tutor o familiar

_____.

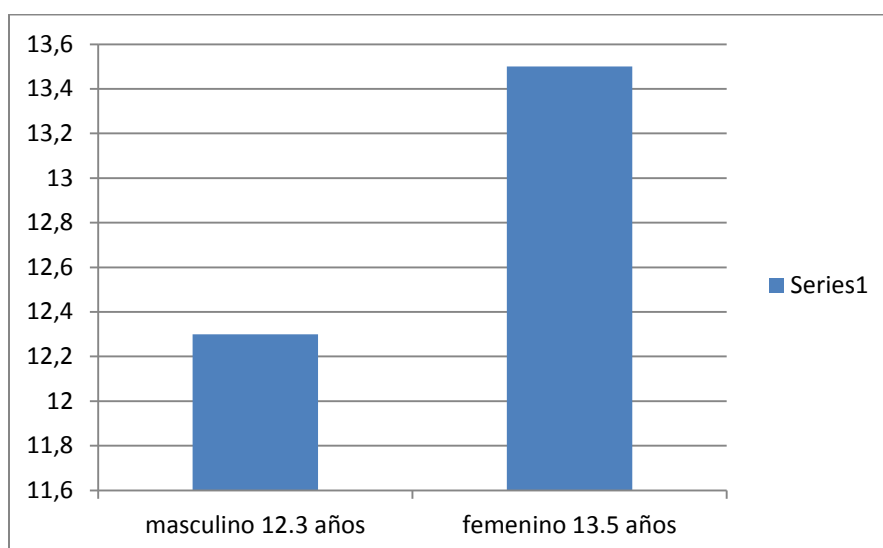
Firma del tutor o familiar

RESULTADOS

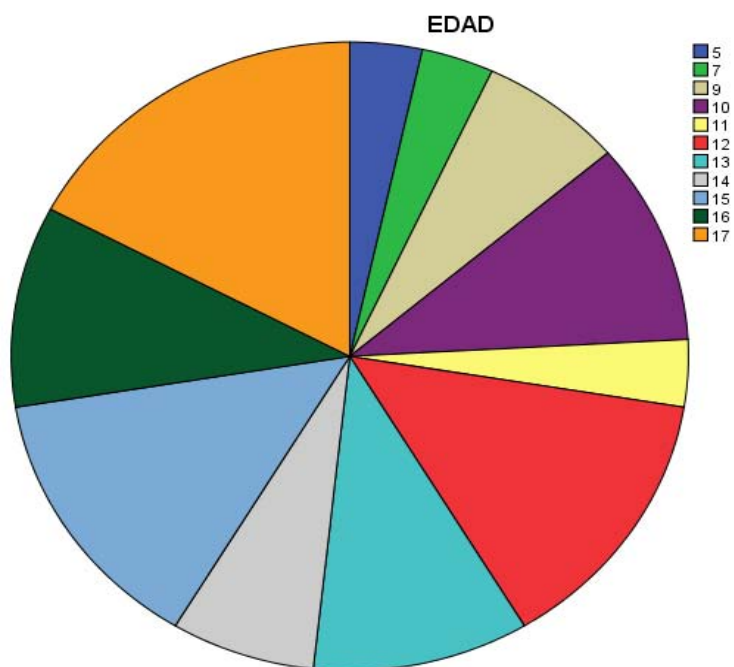
Se incluyeron 29 pacientes menores de 18 años con diagnóstico previo de hipertiroidismo confirmado previamente con estudios de laboratorio, de los cuales 11 fueron hombres y 18 mujeres, correspondiendo a un 37.93% y 62% respectivamente.

		SEXO			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	MASCULINO	11	37,9	37,9	37,9
	FEMENINO	18	62,1	62,1	100,0
	Total	29	100,0	100,0	

La edad promedio en los pacientes del sexo masculino fue de 12.3 años y en el sexo femenino de 13.5 años, con un promedio total de 13.23 años.



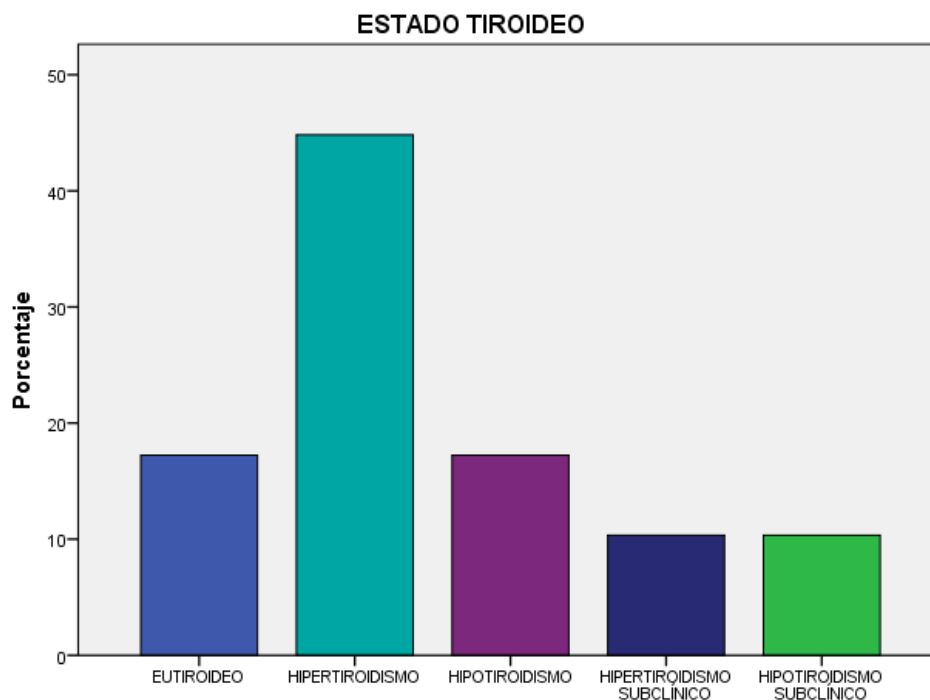
La edad de los pacientes estudiados fue de 5 a 17 años.



De los paciente que se incluyeron en este estudio, 44.8% se encontraban es estado hipertiroides, mientras que para estado eutiroides e hipotiroides registraron un mismo porcentaje, 17.2%. El diagnostico de hipotiroidismo subclínico e hipertiroidismo subclínico se determinó (para ambos grupos) en 10.3%.

ESTADO TIROIDEO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	EUTIROIDEO	5	17,2	17,2	17,2
	HIPERTIROIDISMO	13	44,8	44,8	62,1
	HIPOTIROIDISMO	5	17,2	17,2	79,3
	HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO	3	10,3	10,3	89,7
	HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO	3	10,3	10,3	100,0
	Total	29	100,0	100,0	



Valoración del estado tiroideo actual de acuerdo al perfil hormonal.

Se examinaron 29 pacientes tomando como referencia la escala de CAS (Clinical Activity Score), la cual permite valorar el estadio clínico en el que se encuentra el paciente, ya sea este inflamatorio o en remisión. Se considera que los pacientes con puntaje mayor o igual a 4 se encuentran en estado inflamatorio y los con puntaje menor a cuatro en estado se encuentran en estado inactivo.

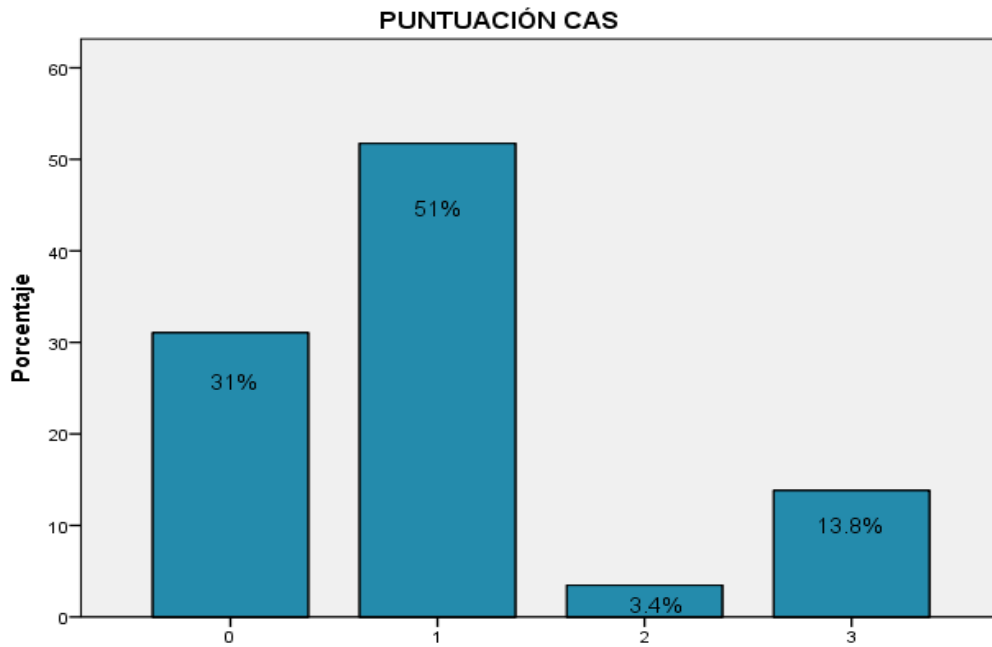
De ellos 51% obtuvieron un puntaje de 1 en la escala CAS, 3.4% un puntaje de 2 y 13.8% un puntaje de 3, el 31% de los pacientes presentaron un puntaje de CAS de cero.

PUNTUACIÓN CAS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0	9	31,0	31,0	31,0
	1	15	51,7	51,7	82,8
	2	1	3,4	3,4	86,2
	3	4	13,8	13,8	100,0

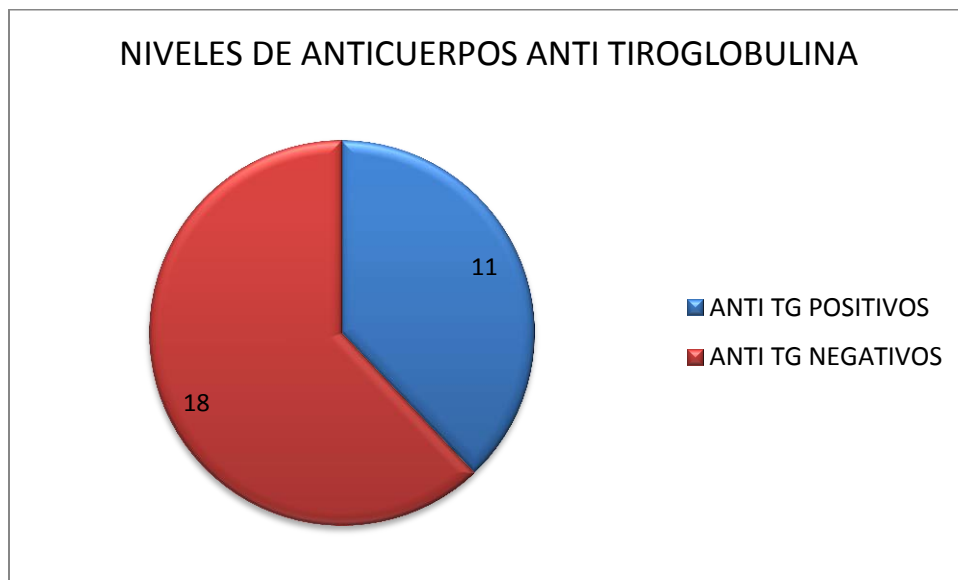
Total	29	100,0	100,0
-------	----	-------	-------

Valoración del estado clínico de los pacientes mediante a escala CAS (Clinical Activity Score)

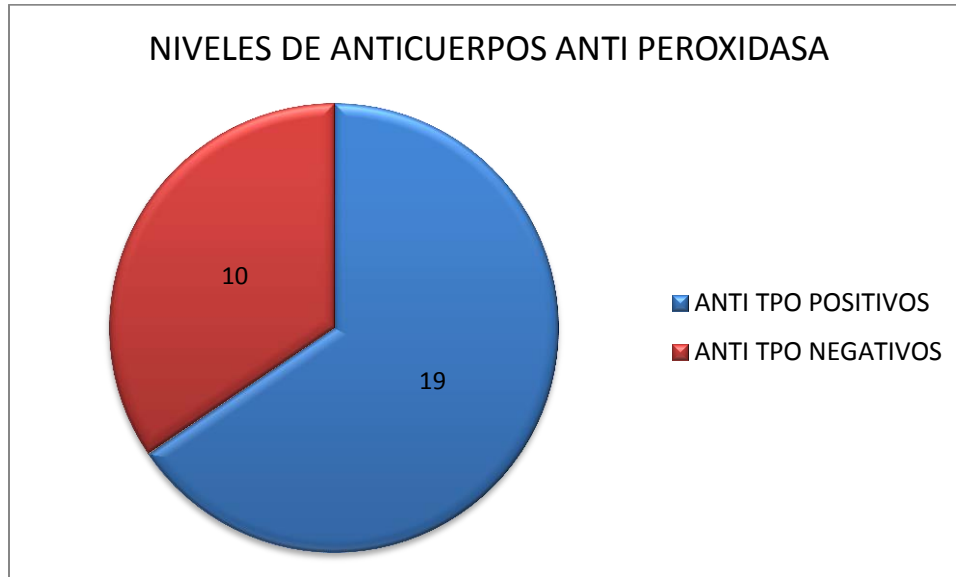


Puntuación según la escala CAS, los pacientes tuvieron una puntuación CAS de 0, 1, 2,3.

Se observó que 11 pacientes presentaron anticuerpos anti TG positivos, mientras que 19 de ellos presentaron niveles negativos.



Se observó que 19 pacientes presentaron anticuerpos anti peroxidasa positivos y 10 pacientes anticuerpos negativos.



Once de los 29 pacientes incluidos presentaron niveles de anticuerpos anti TGO y anti TGI elevados.

DISCUSIÓN

El hipertiroidismo es una patología en la que se presentan cantidades excesivas de hormonas tiroideas sobre los tejidos del organismo.

Su prevalencia es del 1% en la población general, se presenta con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, con una proporción 4:1 respectivamente. En estudios previos como el de T. Diana et al en el que se estudió una población de niños y adolescentes, se observó una mayor proporción mujeres : hombres, lo que corresponde con nuestro estudio, en el que 11 de los 29 pacientes incluidos fueron hombres y 18 mujeres. La edad promedio en los pacientes estudiados del sexo masculino fue de 12.3 años y en el sexo femenino de 13.5 años.

Se examinaron 29 pacientes con diagnóstico previo de hipertiroidismo, que recibieron tratamiento para dicha patología, utilizando la escala de CAS (Clinical Activity Score) para la determinación del grado de severidad inflamatoria. En nuestro grupo de pacientes 51% obtuvieron un puntaje de 1, 3.4% un puntaje de 2 y 13.8% un puntaje de 3 en la escala de CAS, el 31% de los pacientes presentaron un puntaje de cero, es decir, posterior al tratamiento todos los pacientes se encontraban en estado cicatrizal. Existen reportes que incluyen pacientes con brote agudo de orbitopatía tiroidea, pero muy pocos que incluyen pacientes con evolución crónica de la orbitopatía que suponen hasta un 40%, en este estudio se incluyeron pacientes que recibieron tratamiento previo para hipertiroidismo y al momento todos nuestros pacientes se encuentran en estado cicatrizal según la escala de CAS, no se ha encontrado otro estudio que incluya pacientes de este tipo.

La enfermedad de Graves es la causa más común de hipertiroidismo en la población general, la misma tiene un origen autoinmunitario. Debido a su baja prevalencia en niños y adolescentes, existen pocos estudios que incluyen pacientes en este grupo de edad, lo que diferencia a nuestro estudio de los demás.

La enfermedad de Graves se caracteriza por presentar autoanticuerpos (IgG) estimulantes de tiroides en el suero del paciente como anticuerpos anti receptor de TSH, además se relacionan con niveles aumentados de otros anticuerpos como anti peroxidasa y anti tiroglobulina que refuerzan el carácter autoinmune de ésta patología, lo que corresponde a los hallazgos de nuestro estudio, en el que 37.3% de los pacientes con diagnóstico previo de hipertiroidismo presentaron anticuerpos anti tiroglobulina positivos y más de la mitad de ello presentaron anticuerpos anti peroxidasa positivos, lo que indica el origen autoinmune del hipertiroidismo⁵.

Las correlaciones entre la orbitopatía tiroidea y los niveles de anticuerpos anti receptor de hormona estimulante del tiroides (TSI), han sido demostradas en estudios recientes como posible marcador inmunológico del brote agudo de la orbitopatía asociada a tiroides y útil en el manejo agudo de orbitopatía tiroidea, esto es útil ya que los niveles de dichos anticuerpos se utilizarían como herramienta para el seguimiento del estado de la orbitopatía tiroidea.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Graves es infrecuente en la infancia, sin embargo es la causa más común de hipertiroidismo en la población general. En este estudio se observó que el principal componente causal del hipertiroidismo tiene una base autoinmune, con la presencia de auto anticuerpos estimulantes de tiroides en el suero del paciente, los mismos que inducen respuestas biológicas que conducen a hipersecreción hormonal.

Referencias.

1. Jakobiec's Principles Practice of Ophthalmology, Third Edition,
2. Manual CTO de Medicina y Cirugía, 8.a edición
3. M. N. Gerding et al, Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy, *Clinical Endocrinology* (2000) 52, 267±271.
4. Belzunce – Manterola, A et al. Oftalmopatía tiroidea: determinación de parámetros de actividad clínica de la oftalmopatía tiroidea como factor pronóstico de respuesta al tratamiento inmunosupresor. *Arch Soc Esp Oftalmol* [online]. 2005, vol.80, n.1
5. T. Diana, R. S. Brown, A. Bossowski, M. Segni, M. Niedziela, J. König, A. Bossowska, K. Ziora, A. Hale, J. Smith, S. Pitz, M. Kanitz, and G. J. Kahaly, Clinical Relevance of Thyroid-Stimulating Autoantibodies in Pediatric Graves' Disease— A Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab*, May 2014, 99(5):1648–1655.
6. Kashiwai T, Tada H, Asahi K, Hidaka Y, Tamaki H, Yoshinori I, Amino N, Significance of Thyroid Stimulating Antibod Long Term Follow Up in Patients with Euthy Graves' Disease, *Endocrine Journal* 1995, 42(3), 405-412
7. Fenzi, G., Hashizume, K., Roudebush, C.P. & DeGroot, L.J. Changes in thyroid-stimulating immunoglobulins during antithyroid, therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1979, 48, 572±576.
8. McKenzie, J.M.& McCullagh, E.P. Observation against a causal relationship between the long-acting thyroid stimulator and ophthalmopathy in Graves' disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1968, 28, 1177±1182.
9. Wall, J.R., Strakosch, C.R., Fang, S.L., Ingbar, S.H. & Braverman, L.E. Thyroid binding antibodies and other immunological abnormalities in patients with Graves' ophthalmopathy: effect of treatment with cyclophosphamide. *Clinical Endocrinology*, 1979, 10, 79±91.
10. Feldt-Rasmussen, U., Kemp, A., Bech, K., Madsen, S.N. & Date, J. Serum thyroglobulin, its autoantibody and thyroid stimulating antibodies in the endocrine exophthalmos. *Acta Endocrinologica*, 1981, 96, 192±198.
11. Nanba T, Watanabe M, Inoue N, Iwatani Y, Increases of the Th1=Th2 Cell Ratio in Severe Hashimoto's Disease and in the Proportion of Th17 Cells in Intractable Graves' Disease. *Thyroid*, 2009, Vol 9, N° 5.
12. Kolls JK, Linden A, Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*, 2004, 21:467–476.
13. Hayashi F, Watanabe M, Nanba T, Inoue N, Akamizu T, Iwatani Y, Association of the -31C/T functional polymorphism in the interleukin-1b gene with the intractability of Graves' disease and the proportion of T helper type 17 cells, *British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology*, 2009, 158: 281–286 281.
14. Inukai Y, Momobayashi A, Sugawara N, Aso Y, Changes in expression of T-helper (Th) 1- and Th2-associated chemokine receptors on peripheral blood lymphocytes and plasma concentrations of their ligands, interferon-inducible protein-10 and thymus and activation-regulated chemokine, after antithyroid drug administration in hyperthyroid patients with Graves' disease, *European Journal of Endocrinology* (2007) 156 623–630.

15. Klatka M, Grywalska E, Partyka M, Charytanowicz M, Kiszczak-Bochynska E, Rolinski J, Th17 and Treg cells in adolescents with Graves' disease. Impact of treatment with methimazole on these cell subsets, *Autoimmunity*, 2014; 47(3): 201–211.