



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE OFTALMOLOGIA
FUNDACIÓN CONDE DE VALENCIANA

**OFTALMOPATÍA TIROIDEA: ANÁLISIS CON TOMOGRAFÍA POR
EMISIÓN DE POSITRONES Y TOMOGRAFÍA COMPUTADA**

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el diplomado de especialidad en

OFTALMOLOGÍA

Presenta

Leonardo García Rojas Castillo

DIRECTOR DE TESIS

Dr. José Luis Tovilla Canales

México D.F., agosto 2010





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. ENRIQUE LUIS GRAUE WIECHERS
PROFESOR DEL CURSO

DR. JOSE LUIS RODRIGUEZ LOAIZA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA

DR. JOSÉ LUIS TOVILLA CANALES
DIRECTOR DE TESIS

A Dios,
por darme la oportunidad de estar a su lado, cerca de la naturaleza...
de enfermos, de la salud y de la ciencia.

A mi madre, por ser incondicional,
por su apoyo constante y por darme lo necesario para ser libre.

A mi padre,
por su ejemplo... Te llevo SIEMPRE conmigo.

A mis hermanos, Nusha y Sandro,
por su amor y apoyo constantes.

A Mariana, por su paciencia, por representar mi presente y mi futuro, por
el camino y aventura que hemos comenzado.

Índice

Portada	1
Introducción	2
Pregunta de investigación, planteamiento del problema y justificación	6
Objetivo general, tipo de estudio y diseño	7
Material y métodos	10
Resultados	15
Discusión	25
Conclusión	30
Referencias	31
Carta de Consentimiento Informado	34
Carta de evocación del Consentimiento Informado	38
Anexo 1	40
Anexo 2	41
Anexo 3	42
Agradecimientos	43

**OFTALMOPATÍA TIROIDEA: ANÁLISIS CON TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES
Y TOMOGRAFÍA COMPUTADA**

Investigadores:

- Principal: Dr. Leonardo García-Rojas Castillo
- Director de Tesis: Dr. José Luis Tovilla Canales
- Asociados: Dra. Cinthya Ramos Castellón, Dra. Gloria Adame Ocampo, Dr. Guillermo Mendoza Vázquez, Dr. Erick Alexánderson Rosas

Sede: Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana I.A.P.

Título: “Oftalmopatía Tiroidea: análisis con Tomografía por Emisión de Positrones y Tomografía Computada”.

Palabras clave: Graves, enfermedad de Graves, oftalmopatía de Graves, orbitopatía de Graves, orbitopatía asociada a tiroides, tomografía computada, tomografía por emisión de positrones, músculos extraoculares, tiroiditis autoinmune.

Key words: Graves, Graves´ disease, Graves´ ophthalmopathy, Graves´ orbitopathy, thyroid associated orbitopathy, computed tomography, positron emission tomography, extraocular muscles, autoimmune thyroiditis.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Graves es una de las enfermedades autoinmunes más comunes con una incidencia anual en mujeres de 1 en 1000 en la población general¹. Adicional a la afección tiroidea, la enfermedad de Graves desarrolla un involucro ocular en el 25% al 50% de los pacientes². La incidencia anual de oftalmopatía de Graves es de 16 en 100,000 mujeres y tres en 100,000 hombres. A pesar de que en la mayoría de los casos la oftalmopatía tiroidea (OT) es leve, aproximadamente el 5% presenta cuadros severos con quemosis, proptosis y alteraciones visuales, entre otras¹.

Clínicamente la presentación de la OT es variable. Los signos y síntomas pueden ser explicados por la discordancia entre el volumen orbitario y el aumento del tejido intraorbitario secundario a inflamación². La expansión de los tejidos orbitarios desplazan al globo ocular hacia adelante e impiden el flujo venoso de la órbita. Estos cambios combinados junto con la producción local de citocinas y otros mediadores de la inflamación, generan dolor, proptosis, edema periorbitario, inyección conjuntival y quemosis¹. Sin embargo, la variabilidad anatómica de las órbitas y la compleja interacción de los mecanismos patogénicos han hecho un reto su clasificación precisa, reproducible y clínicamente útil para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas.³

Las teorías fisiopatogénicas de la OT han apuntado hacia la inflamación de los fibroblastos orbitarios generada por inmunorreactividad de los receptores de la tirotropina u hormona estimulante de la tiroides (TSH). Dicho proceso inflamatorio es iniciado y perpetuado especialmente por interleucina (IL)-1, IL-6, IL-8 e interferón (INF)- α , mismos que también favorecen la síntesis de ácido

hialurónico^{1,4}. Se han propuesto también mecanismos fisiopatogénicos paralelos a la inmunorreactividad de los receptores a TSH (TSHR), uno de los más destacados es el mediado por el receptor-1 al factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1R). La inflamación e infiltración linfocitaria de los fibroblastos es generada por la presencia de anticuerpos circulantes anti-TSHR y anti-IGF-1R^{1,5}.

Los complejos mecanismos de patogenia y variabilidad clínica hacen su clasificación controvertida, poco reproducible y no estandarizada. Por tal motivo el diagnóstico se ha auxiliado de estudios de imagen, sin embargo, tampoco hay aún consenso sobre una única clasificación capaz de medir la grasa orbitaria y los músculos extra oculares de manera objetiva y reproducible, el seguimiento en estos pacientes con tomografía computada (TC, o CT por sus siglas en inglés) es poco específico⁶. Los métodos diagnósticos de imagen como la TC revelan aumento de volumen sobre todo en los músculos extraoculares (MEOS) y en la grasa orbitaria de forma simultánea o aislada, aunque se ha comprobado que en fases tempranas los MEOS no muestran cambios significativos, por lo que se cree que no son el tejido blanco por sí mismos¹.

Los cambios estructurales de la OT son consecuencia de los cambios inflamatorios, es decir, se trata de un proceso dinámico que requiere de un estudio funcional y estructural capaz de evaluar con mayor certeza el tipo y grado de afección orbitaria de esta patología. Si fuera posible predecir qué pacientes con enfermedad de Graves desarrollarán complicaciones oculares, sería posible ofrecerles tratamiento temprano y limitar la OT¹.

La TC es, junto con la resonancia magnética, uno de los estudios más solicitados para el estudio de la patología orbitaria y del nervio óptico. Las indicaciones oftalmológicas más comunes de dichos estudios son la pérdida o alteración visual y la proptosis, mismas que son en ocasiones secundarias a OT⁷. La TC para tal efecto debe ser indicada con cortes especiales para órbita de ≤ 3 mm y sin material de contraste, pues el último no aporta mayor información y el contraste yodado puede alterar el tratamiento sistémico de la enfermedad tiroidea⁷. Las nuevas tecnologías de TC hacen posible la evaluación detallada de la órbita en menor tiempo, menos artefactos, menor exposición a radiación, y con mayor sensibilidad y resolución espacial⁷.

La tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) es uno de los métodos diagnósticos no invasivos recientemente propuestos para la detección de procesos inflamatorios y/o neoplásicos. El PET es un método diagnóstico con la capacidad de realizar una evaluación funcional y metabólica en casos donde existe o no alguna alteración estructural⁷. Una de sus ventajas principales sobre la resonancia magnética, la TC y el ultrasonido, es la capacidad de detectar fases tempranas inflamatorias previas a los cambios estructurales de los tejidos⁸. El PET puede ser una herramienta dedicada según el radiofármaco que se utilice. La ¹⁸F-Fluorodeoxiglucosa (FDG) es una molécula análoga de la glucosa usada como marcador metabólico que ingresa a las células a través de los diferentes receptores de membrana, sigue la misma vía metabólica de la glucosa y es fosforilada por la hexoquinasa en presencia de la glucosa 6-fosfatasa, convirtiéndola en FDG-6 fosfato. La diferencia en sus concentraciones es la base del diagnóstico por PET y está dada por el mayor consumo celular de glucosa y menor cantidad de glucosa 6-fosfatasa⁹.

Una de las ventajas del PET como método de diagnóstico funcional es la posibilidad de realizar una “semicuantificación” de la concentración del radiofármaco en unidades estandarizadas de valor (SUV, por sus siglas en inglés) por gramo del tejido en estudio en relación al peso del paciente y cantidad de radiofármaco administrado, herramienta que facilita la determinación de captación normal y patológica del radiofármaco en los órganos en estudio¹⁰

En la mayoría de los estudios realizados se ha utilizado FDG debido a su disponibilidad, vida media y alta concentración tanto en lesiones benignas como malignas. Ambas tienen un incremento en la glucólisis; además se ha visto que los linfocitos activados tienen alta afinidad por la FDG^{11,12,13}. La FDG es muy sensible a la inflamación. Los procesos inflamatorios y la enfermedad maligna son la causa más significativa de captación de FDG, el metabolismo glucolítico en los primeros está elevado por su infiltración y metabolismo leucocitarios, de tal forma que las inflamaciones granulomatosas, piógenas o estériles, se asocian con una captación de FDG aumentada^{14,15}.

La OT es una entidad patológica generada a consecuencia de un proceso inflamatorio desencadenado por una respuesta de inmunorreactividad que desencadena acúmulo de ácido hialurónico en los tejidos orbitarios, especialmente fibroblastos, que a su vez modifican estructuralmente los tejidos orbitarios y generan complicaciones a nivel ocular de los pacientes con enfermedad de Graves. El PET/CT es una herramienta potencial capaz de estudiar con mayor profundidad la relación del proceso inflamatorio y la alteración de la arquitectura orbitaria en la OT¹⁶.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es el PET/CT una herramienta útil en la detección de la inflamación y caracterización de la Oftalmopatía Tiroidea?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe mínima evidencia del estudio del grado y sitio de inflamación en diferentes etapas de la OT, con y sin secuelas estructurales, mediante estudios de imagen funcional y estructural precisos y reproducibles.

JUSTIFICACIÓN

El estudio de la OT es hasta el momento insuficiente, poco preciso, no reproducible y poco objetivo. La OT nunca se ha estudiado con PET/CT. Solamente existe el reporte de un caso en la literatura, mismo que concluye en la importancia y valor que tiene la realización de PET en esta patología¹⁶.

En la mayoría de los casos se realiza TC para el estudio anatómico de la órbita, la OT no se ha evaluado metabólicamente con PET. Este estudio pretende caracterizar estructural y funcionalmente las órbitas del paciente con OT mediante PET/CT en un equipo híbrido multicorte.

Los hallazgos imagenológicos serán de utilidad para el mejor entendimiento del comportamiento y patogenia de la OT, mismos que en un futuro servirán para compararlos con sus características clínicas y demográficas con la finalidad de orientar dichos hallazgos hacia un mejor diagnóstico y tratamiento oportunos.

OBJETIVO GENERAL

Describir los hallazgos imagenológicos, tanto estructurales con TC como metabólicos con PET, de los pacientes con OT en diferentes estadios clínicos.

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, descriptivo, prospectivo y transversal.

DISEÑO

I. Definición del Universo:

Pacientes mayores de 18 años que padecen enfermedad de Graves y algún grado de oftalmopatía secundaria con actividad inflamatoria leve, moderada o severa.

II. Criterios:

De inclusión:

- i. Pacientes mayores de 18 años.
- ii. Con diagnóstico de oftalmopatía tiroidea con actividad inflamatoria leve, moderada o severa, sin tratamiento anti-inflamatorio actual y con al menos 6 meses de haberlo discontinuado.

De exclusión:

- iii. Pacientes que no aceptaron participar en el protocolo o firmar el consentimiento informado.
- iv. Pacientes embarazadas.
- v. Pacientes con contraindicación o antecedente de alergia o intolerancia a la fluorodeoxiglucosa.

- vi. Pacientes en los que se sospechó otra etiología de oftalmopatía que la tiroidea.
- vii. Pacientes con alguna otra patología inflamatoria y/o neoplásica orbitarias.
- viii. Pacientes con antecedente de cirugía orbitaria o del globo ocular.
- ix. Pacientes con alteraciones en el metabolismo de la glucosa en los que no se logró un control adecuado para cumplir los criterios de adquisición del PET.

De eliminación:

- Pacientes que desearon abandonar el protocolo de investigación por algún motivo.
- Pacientes que presentaron algún dato clínico de intolerancia o reacción alérgica a la fluorodeoxiglucosa.

III. Métodos de selección de la muestra:

Se incluyeron al protocolo a los pacientes con diagnóstico de oftalmopatía tiroidea de la Clínica de Tiroides del Instituto de Oftalmología Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana, I.A.P. del periodo del primero de junio de 2009 al primero de junio de 2010 que cumplieron con los criterios establecidos.

IV. Definición de variables:

- i. Variables independientes: sexo, edad, tiempo de diagnóstico de enfermedad de Graves, tiempo de diagnóstico de oftalmopatía tiroidea, antecedente y tiempo de administración de I^{131} y tabaquismo. (Anexo #1)

- ii. Variables a medir:
 - a) Como parte de la evaluación clínica según la clasificación VISA³ (Anexo #2):
 - a. Visión: agudeza visual (cartilla de Snellen), discromatopsia (cartillas de Ishihara y prueba de saturación al rojo, normal o anormal), defecto pupilar aferente (presente o ausente), edema o palidez de papila (presente o ausente).
 - b. Inflamación: quemosis (escala 0-2), inyección conjuntival (escala 0-1), hiperemia palpebral (escala 0-1), edema palpebral (escala 0-2), dolor retro-ocular (escala 0-2), edema palpebral matutino (presente o ausente) y edema caruncular (no incluido en la clasificación VISA, presente o ausente).
 - c. Estrabismo (Strabismus): diplopía binocular (escala 0-3) y restricción a los movimientos (escala 0-3).
 - d. Apariencia: evaluada en leve, moderada y severa a través de un análisis integral de la retracción palpebral, proptosis, lagofthalmos, lagrimeo, exposición y/o erosiones corneales.
 - b) Grosor máximo de cada uno de los MEOS analizados en cortes coronales y/o axiales por tomografía computada, expresados en milímetros (mm). (Anexo #3).
 - c) Protrusión en mm del globo ocular a partir de la línea bicigomática y longitud axial (LA) del globo ocular. (Anexo #3).
 - d) Sitio(s) orbitario(s) como MEOS, vena oftálmica, nervio óptico, estructuras intra/extra-conales u otras que presentaron alteraciones estructurales, descritas y medidas en mm, como:

- crecimiento, alteraciones en su forma o distribución, compresión u otras. (Anexo #3).
- e) Sitio(s) orbitario(s) con captación del radiofármaco sugestiva de inflamación identificada mediante hipercaptación de FDG en los MEOS, vena oftálmica, nervio óptico, estructuras intra/extra-conales u otras. (Anexo #3).
 - f) Grado de captación del radiofármaco en los sitios con actividad inflamatoria medidos en SUV máxima (SUV_{max}) y media. (Anexo #3).
 - g) Determinación de pruebas bioquímicas de laboratorio asociadas a enfermedades tiroideas como: TSH, triyodotironina total (T3), tetrayodotironina total (T4), anticuerpos anti-tiroglobulina (AAT) y anticuerpos anti-microsomales (AAM). (Anexo #1)

V. Material y Métodos:

- i. Se incluyeron a los pacientes que acudieron a la Clínica de Tiroides del Instituto, fueron candidatos para el estudio y aceptaron participar.
- ii. El diagnóstico de enfermedad de Graves se realizó con el antecedente referido por el paciente de “enfermedad tiroidea”, “hipotiroidismo”, “hipertiroidismo” o “enfermedad de Hashimoto” y afección ocular identificada. El diagnóstico fue hecho gracias a la información referida en el interrogatorio, exploración oftalmológica, pruebas de laboratorio de hormonas tiroideas séricas e imagen orbitaria a través de TC.

- iii. El diagnóstico de oftalmopatía de Graves se realizó en base a los siguientes criterios/hallazgos:
 - i. Antecedente de enfermedad de Graves y presencia de uno o más signos y/o síntomas que sugirieron afección orbitaria secundaria a enfermedad de Graves como: proptosis, retracción palpebral, cierre palpebral alterado, alteración en la función del músculo elevador del párpado superior, lagoftalmos, sensación de cuerpo extraño, edema/eritema palpebral y/o caruncular y/o conjuntival, quemosis, dolor retro-ocular, diplopía, alteraciones en la discriminación de los colores (prueba de saturación al rojo y/o Ishihara y/o Fransworth alteradas), defecto pupilar aferente, agudeza visual alterada que no sea explicable por otra causa que la neuropatía por afección orbitaria, estrabismo orbitario y/o restricción en los movimientos oculares, alteraciones en la fundoscopia que sugieran compresión retrobulbar, alteraciones inflamatorias y/o compresivas y/o atróficas de la papila (palidez, edema e hiperemia) y/o úlceras/queratitis corneales por exposición.
 - iv. A todos los pacientes se les realizó exploración oftalmológica completa y la dirigida para la clasificación VISA de la oftalmopatía tiroidea³.
 - v. Se les realizó pruebas de función e inmunología tiroidea en un periodo menor a un mes previo o posterior al estudio PET/CT.
 - vi. Se les realizó un estudio PET/CT de 64 cortes con 18-Fluorodeoxiglucosa con protocolo cerebral en condiciones de

mínimo estímulo cerebral, visual y de motilidad ocular. El procedimiento fue el siguiente:

A todos los pacientes se les informó de manera clara y objetiva los procedimientos, objetivos y posibles riesgos de participar en el estudio.

Para realizar el estudio de PET/CT, el paciente cumplió con las siguientes indicaciones:

- Ayuno mínimo de 8 hrs.
- Hidratación a base de líquidos no azucarados (de preferencia agua) 2 litros adicionales a lo que normalmente consume el día antes del estudio y 1 litro el día del estudio.
- Suspensión de la administración de soluciones glucosadas con 8 hrs de anticipación.
- No realizar ejercicios físicos 2 días antes del estudio.
- En pacientes diabéticos tomar sus medicamentos o aplicación de insulina de acuerdo al régimen establecido por la mañana (a más tardar a las 7:00 am) el día de su estudio, aún y en el estado de ayuno.
- Evitar cafeína o medicamentos estimulantes del Sistema Nervioso Central, y/o vasodilatadores.

Se canalizó al paciente con punzocat de 22 G. En los casos en los que los pacientes tuvieran venas delgadas o difíciles de canalizar se utilizaron punzocat de otros calibres dependiendo de las características y necesidades individualizadas.

Se determinó el nivel sérico de glucosa, el cual fue ≤ 130 mg/dl en todos los casos. Previo a la administración del material radiactivo (FDG), el paciente se encontraba siempre monitorizado mediante cámaras de video y en condiciones de la mayor relajación neurosensorial posible, en decúbito dorsal, en una habitación en penumbra, con reposo mínimo de 30 minutos previos a la administración del material radiactivo. Una vez canalizado y bajo dicho reposo, se solicitó la dosis estándar (370 MBq) de material radiactivo para su administración por vía endovenosa y se mantuvo el reposo en tales condiciones por 40 minutos después de la administración.

Las cámaras del equipo PET/CT proporcionan una resolución espacial de 2-5mm (3mm en promedio), con matriz de adquisición 128x128. Los parámetros utilizados para la adquisición y procesamiento del PET fueron los siguientes: matriz 256, zoom 2.0, filtro Gaussiano, FWHM 5.0, 6 iteraciones, 16 subset, utilización de reconstrucción iterativa y corrección de atenuación con imágenes de la TC. Los parámetros utilizados para la adquisición y procesamiento de la TC fueron los siguientes: 380 mAs, 120 kV; valores de reconstrucción: Kernel H31s medium smooth, grosor de corte de 3 mm con 3 mm de desplazamiento para valorar tejido blando, filtros de b20f y b30f homogéneos. La reconstrucción de regiones orbitarias en la TC se realizó a 0.75-1 mm. Se obtuvieron imágenes axiales (paralelas al plano de las bases cerebrales frontales y occipitales), coronales, sagitales y volumétricas.

Una vez preparados el paciente y el equipo para la adquisición, y concluido el tiempo de reposo del material radiactivo, el paciente pasó al baño inmediatamente antes de la adquisición del estudio para diuresis y retirar objetos metálicos y/o prótesis dentales y se inició con la adquisición del estudio PET/CT.

VI. Análisis estadístico:

- i. A las variables demográficas y valores de TC y PET se les calculó media y desviación estándar (DE).
- ii. Para la comparación de dos grupos se utilizó una prueba t de Student para muestras no pareadas con una alfa de 0.05.
- iii. Para establecer la relación entre los valores de la TC y PET se utilizó correlación de Pearson con una alfa de 0.05.
- iv. Se ocupó el paquete estadístico SPSS v.17.

RESULTADOS

Fueron incluidos 32 ojos de 16 pacientes con diagnóstico de OT, con una edad media de 44.31 ± 13 DE años (rango 20-71 años), 10 mujeres y 6 hombres, con enfermedad de Graves de 109 ± 129.38 DE meses (rango 4-420 meses) de diagnóstico y oftalmopatía tiroidea de 63 ± 106.90 DE meses (rango 0-420 meses) de diagnóstico. De los 16 pacientes, 2 con tabaquismo activo, 3 con tabaquismo suspendido y 11 con tabaquismo negado; 9 pacientes con antecedente de administración de I^{131} hace 138 ± 125.02 DE meses (rango, 6-408 meses) y 12 pacientes con tratamiento médico para el control hormonal tiroideo, 6 tratados con tiamazol, 2 con propanolol y 5 con levotiroxina; 3 pacientes hiporitoides, 7 eutiroideos y 6 hipertiroideos a pesar del tratamiento, al momento del estudio. Tabla 1.

Hormonas tiroideas

Los niveles séricos de hormonas tiroideas fueron variables y tuvieron los siguientes valores medios: T3 106.69 ± 114.25 ng/dL (rango 1.83 a 467.28 ng/dL), T4 (tiroxina) 9.23 ± 5.88 (rango 0.99 a 28.5 μ g/dL), TSH 5.29 ± 11.44 μ U/DI (0.02 a 45.66 μ U/dL), AAT 2 pacientes con resultado positivo (>150 UI/mL), 10 con resultado negativo y 4 sin resultado; AAM 5 pacientes con resultado positivo (>75 UI/mL), 7 con resultado negativo y 4 sin resultado. Tabla 2.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas

Pacientes (n)	16
Ojos (n)	32
Sexo	
Femenino, n (%)	10 (62.50)
Masculino, n (%)	6 (37.50)
Edad (años)	44.31 ± 13 (20-71)
Tiempo de diagnóstico	
Enfermedad de Graves (meses)	109 ± 129.38 (4-420)
Oftalmopatía de Graves (meses)	63 ± 106.90 (0-420)
Tabaquismo	
Negado, n (%)	11 (68.75)
Suspendido, n (%)	3 (18.75)
Activo, n (%)	2 (12.50)
Antecedente de I¹³¹	
Positivo, n (%)	9 (56.25)
Negativo, n (%)	7 (43.75)
Tiempo de administración de I¹³¹ (meses)	138 ± 125.02 (6-408)
Tratamiento para control tiroideo (%)	12 (75)
Tiamazol, n (%)	6 (37.50)
Propranolol, n (%)	2 (12.50)
Levotiroxina, n (%)	5 (31.25)
Estado hormonal tiroideo	
Hipotiroidismo, n (%)	3 (18.75)
Eutiroidismo, n (%)	7 (43.75)
Hipertiroidismo, n (%)	6 (37.50)

Tabla 2. Hormonas tiroideas

Hormona/anticuerpo	Valor medio ± DE
T3 (ng/Dl)	106.69 ± 114.25 (1.83-467.28)
T4 (µg/dL)	9.23 ± 5.88 (0.99-28.5)
TSH (µU/dL)	5.29 ± 11.44 (0.02-45.66)
AAT (UI/mL)	2 (+), 10 (-), 4 SR
AAM (UI/mL)	5 (+), 7 (-), 4 SR

Valores medidos en suero. Los anticuerpos se consideraron positivos (+) cuando su valor fue > 150 UI/ml en el caso de AAT y > 75 UI/ml en el caso de AAM. (-) = negativos, SR = sin resultado.

Exploración oftalmológica

Los resultados de la exploración oftalmológica dirigida a la OT se dividieron en 4 subgrupos, según la clasificación VISA.

Visión

La mayoría de los pacientes tuvo una agudeza visual mejor corregida (AVMC) cercana al 20/20 con una media de 20/22.65 (rango 20/20 a 20/40) de la cartilla de Snellen y 0.054 logMAR, 10 ojos tuvieron algún grado de discromatopsia evaluado con cartilla de Ishihara y 8 con prueba de saturación al rojo, ninguno presentó defecto pupilar aferente ni edema o hiperemia en papila óptica. Tabla 3.

Inflamación

18 ojos presentaron dolor retro-ocular referido por los pacientes, 21 edema palpebral matutino, 15 algún grado de quemosis, 27 inyección conjuntival, 18 inyección palpebral, 21 edema palpebral y 5 edema caruncular, ésta última, variable no incluida dentro de la clasificación VISA. Tabla 4.

Tabla 3. Características clínicas visuales (VISA)

Agudeza visual (Snellen)	20/22.65 (20/20 a 20/40)
Discromatopsia (Cartilla de Ishihara)	
Presente, n (%)	10 (31.25)
Ausente, n (%)	22 (68.75)
Prueba de saturación al rojo	
Normal, n (%)	24 (75)
Anormal, n (%)	8 (25)
Defecto pupilar aferente	
Presente, n (%)	0 (0)
Ausente, n (%)	32 (100)
Edema/palidez de papila	
Presente, n (%)	0 (0)
Ausente, n (%)	32 (100)

Tabla 4. Características clínicas inflamatorias (VISA)

Dolor retro-ocular	
Presente, n (%)	18 (56.25)
Ausente, n (%)	14 (43.75)
Edema palpebral matutino	
Presente, n (%)	21 (65.62)
Ausente, n (%)	11 (34.37)
Quemosis	
Presente, n (%)	15 (46.87)
Ausente, n (%)	17 (53.12)
Inyección conjuntival	
Presente, n (%)	27 (84.37)
Ausente, n (%)	5 (15.62)
Inyección palpebral	
Presente, n (%)	18 (56.25)
Ausente, n (%)	14 (43.75)
Edema palpebral	
Presente, n (%)	21 (65.62)
Ausente, n (%)	11 (34.37)
Edema caruncular (no VISA)	
Presente, n (%)	5 (15.62)
Ausente, n (%)	27 (84.37)

Estrabismo

7 pacientes presentaron diplopía binocular, 7 pacientes posición compensadora de la cabeza y 14 ojos alguna restricción de los movimientos oculares. Tabla 5.

Apariencia

La apariencia fue evaluada a través de diferentes variables descritas en la clasificación y hoja de evaluación VISA, ésta fue determinada finalmente como leve, moderada y severa. 11 ojos fueron evaluados con afección leve, 18 con moderada y 3 con severa. La exoftalmometría promedio entre hombre y mujeres fue muy parecida, 22.2 mm (rango 17-27 mm) en las mujeres y 22.3

mm (rango 17-23 mm) en los hombres, con una media de ambos de 22.5 mm.

Tabla 6.

Tabla 5. Características clínicas de estrabismo (VISA)

Diplopía binocular	
Presente, n (%)	7 (43.75)
Ausente, n (%)	9 (56.25)
Posición compensadora de la cabeza	
Presente, n (%)	7 (43.75)
Ausente, n (%)	9 (56.25)
Restricción de movimientos (ojos)	
Presente, n (%)	14 (43.75)
Ausente, n (%)	18 (56.25)

Tabla 6. Características clínicas de apariencia (VISA)

Leve, n (%)	11 (34.37)
Moderada, n (%)	18 (56.25)
Severa, n (%)	3 (9.37)
Exoftalmometría (Hertel)	22.25
Mujeres (mm)	20.20 (17-27)
Hombres (mm)	20.30 (17-23)

VISA

La puntuación integral de los 4 componentes de la clasificación VISA tuvo los siguientes resultados: 4 pacientes con alguna afección en la visión, ningún ojo presentó puntuación de 0 en el rubro de inflamación, 21 tuvieron una puntuación de 1-4 y 11 de 5-8, con un valor medio de 3.43 ± 2.01 , 7 pacientes presentación diplopía y 14 ojos alguna restricción a los movimientos oculares con un valor medio en la puntuación de estrabismo de 0.81 ± 1.06 , tomando en cuenta una escala del 0-3 en el caso de diplopía y restricción a los movimientos

oculares; en cuanto a la apariencia 11 ojos obtuvieron puntuación de leve, 18 de moderada y 3 de severa. Tabla 7.

Tabla 7. Características clínicas VISA

Visión (neuropatía óptica)	
Presente, n (%)	4 (12.50)
Ausente, n (%)	28 (87.50)
Inflamación	3.43 ± 2.01 DE
Puntuación 0, n (%)	0 (0)
Puntuación 1-4, n (%)	21 (65.62)
Puntuación 5-8, n (%)	11 (34.37)
Estrabismo, diplopía y restricción (0 a 3)	0.81 ± 1.06 DE
Diplopía binocular, n (%)	7 (43.75)
Restricción de movimientos, n (%)	14 (43.75)
Apariencia	
Leve, n (%)	11 (34.37)
Moderada, n (%)	18 (56.25)
Severa, n (%)	3 (9.37)

Tomografía computada

Las estructuras orbitarias fueron evaluadas y medidas mediante cortes coronales, sagitales y axiales. Se lograron medir los MEOS, los nervios ópticos, las venas oftálmicas superiores y la protrusión del globo ocular a partir de la línea bicigomática en casi todos los casos, el 100% de todos los músculos rectos (medial, superior, lateral e inferior), nervios ópticos y protrusión del globo ocular a partir de la línea bicigomática, 81% de los músculos oblicuos superiores, 87% de los músculos oblicuos inferiores y 56% de las venas oftálmicas superiores.

El músculo recto medial (RM) tuvo un grosor medio de 4.45 ± 1.74 mm (rango, 2.4-9.5 mm), el músculo recto superior (RS) de 5.07 ± 1.94 mm (rango, 2.6-10 mm), el músculo recto lateral (RL) de 3.44 ± 0.93 mm (rango, 2-5.9 mm), el músculo recto inferior (RI) de 5.13 ± 1.72 mm (rango, 2-9.5 mm), el músculo oblicuo superior (OS) de 3.11 ± 0.85 mm (rango, 2-5.5 mm), el músculo oblicuo inferior (OI) de 4.10 ± 1.26 mm (rango, 2.6-6.8 mm), el nervio óptico (NO) de 4.08 ± 0.93 mm (rango, 2.4-6.5 mm) y la vena oftálmica superior (VOS) de 1.96 ± 0.59 mm (rango, 1-3.1 mm). Tabla 8.

Tomografía por emisión de positrones

Las estructuras orbitarias fueron evaluadas y se les cuantificó la captación del radiofármaco FDG con unidades SUV_{max} . Se lograron medir los MEOS y los nervios ópticos en casi todos los casos, el 100% de todos los músculos rectos mediales e inferiores, 93% de los músculos rectos superiores y laterales, 81% de los músculos oblicuos superiores, 46.50% de los músculos oblicuos inferiores y 68% de los nervios ópticos.

El músculo RM tuvo una captación de 3.52 ± 1.44 SUV_{max} (rango, 1-7.5 SUV_{max}), el músculo RS de 3.36 ± 1.23 SUV_{max} (rango, 1.3-5.8 SUV_{max}), el músculo RL de 3.04 ± 1.55 SUV_{max} (rango, 0.9-6.7 SUV_{max}), el músculo RI de 3.50 ± 1.71 SUV_{max} (rango, 1.1-8.2 SUV_{max}), el músculo OS de 3.63 ± 1.23 SUV_{max} (rango, 1.6-6.1 SUV_{max}), el músculo OI de 2.59 ± 1.48 SUV_{max} (rango, 1.3-5.8 SUV_{max}) y el NO de 1.62 ± 0.48 SUV_{max} (rango, 1-3.1 SUV_{max}). Tabla 8.

El paciente con mayor captación promedio en MEOS tuvo un valor medio de 6.71 SUV_{max} y fue también el que obtuvo mayor grosor medio de los mismos con un valor promedio de 5.01 mm, sucedió algo similar con otro paciente, con valores de 4.20 SUV_{max} y 4.19 mm, respectivamente. Dicha relación sucedió

únicamente en dos pacientes, el resto tuvieron valores no relacionados de captación y grosor muscular. Algunos pacientes tuvieron valores medios altos de captación y no necesariamente de grosor, y viceversa. Tabla 9.

Correlación PET e inflamación clínica por VISA

A todos los pacientes se les dividió en 2 grupos según el grado de inflamación clínica evaluada mediante la clasificación VISA. El primer grupo incluyó a todos los pacientes con un puntaje de inflamación ≤ 4 , el segundo grupo a aquellos con un puntaje ≥ 5 . A dichos grupos se les evaluó la media en captación de FDG por PET en unidades SUV_{max} y se analizó si la diferencia en el valor de captación de FDG fue o no significativa. El primer grupo tuvo una media de captación de 3.09 y el segundo de 3.92 SUV_{max} con una P de 0.09 y una potencia de 3.91 SUV_{max} . Tabla 10.

Tabla 8. Valores de grosor por TC y captación por PET

Estructura	TC (mm)		PET (SUV_{max})	
	Media \pm 2 DE	Rango	Media \pm 2 DE	Rango
RM	4.45 \pm 1.74	2.4-9.5	3.52 \pm 1.44	2.07-4.96
RS	5.07 \pm 1.94	2.6-10	3.36 \pm 1.23	2.13-4.59
RL	3.44 \pm 0.93	2-5.9	3.04 \pm 1.55	1.49-4.58
RI	5.13 \pm 1.72	2-9.5	3.50 \pm 1.71	1.80-5.21
OS	3.11 \pm 0.85	2-5.5	3.63 \pm 1.23	2.40-4.86
OI	4.10 \pm 1.26	2.6-6.8	2.59 \pm 1.48	1.11-4.08
NO	4.08 \pm 0.93	2.4-6.5	1.62 \pm 0.48	1.14-2.10
VO	1.96 \pm 0.59	1-3.1	0	0

Tabla 9. Valores medios de captación y grosor de los MEOS

Paciente	Valor medio de captación de FDG por PET (SUV_{max})	Grosor medio por TC (mm)
1	4.20	4.19
2	6.71	5.01
3	2.58	4.40
4	2.35	4.08
5	3.04	4.26
6	3.63	3.73
7	3.35	3.77
8	2.32	3.54
9	1.18	3.39
10	2.73	3.03
11	3.84	3.81
12	5.45	2.87
13	3.43	2.47
14	3.94	3.96
15	2.83	2.65
16	2.44	3.83

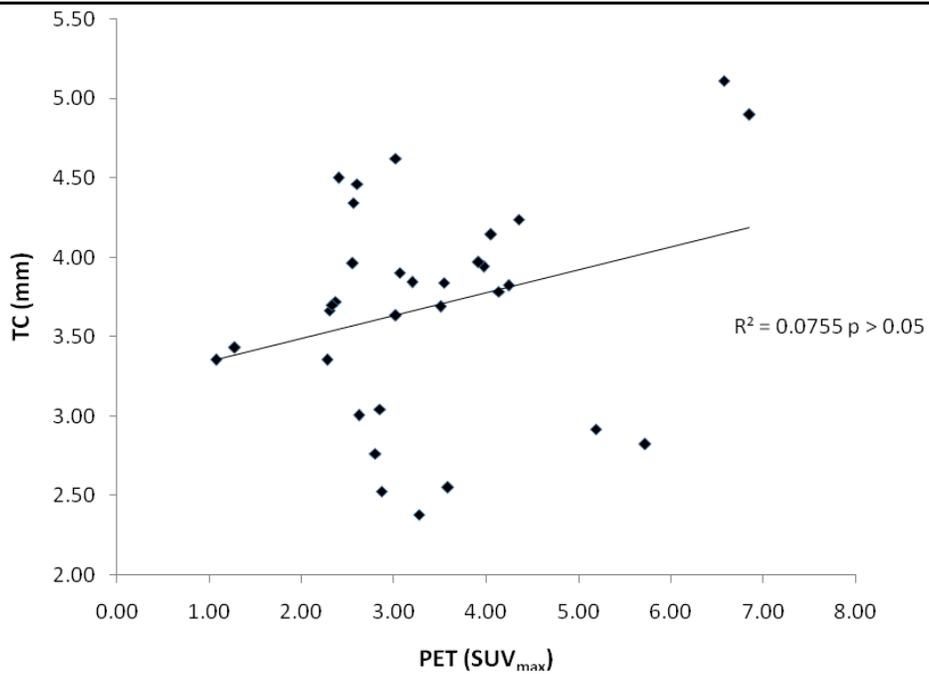
TABLA 10. Correlación índice inflamatorio-captación media de FDG por PET

Índice inflamatorio (VISA)	Captación media de FDG (SUV_{max})	DE	N
≤ 4	3.09	1.13	21
≥ 5	3.92	1.52	11
Total	3.38	1.31	32

Correlación PET/TC

No hubo correlación de los valores del PET con respecto a los valores por TC, en la gráfica de dispersión. No se observó una correlación significativa ($R^2 = 0.0755$, $P > 0.05$). Gráfica 1.

Gráfica 1. Correlación de valores PET (SUV_{max}) con valores TC (mm)



DISCUSIÓN

En el año 2006, Kuo et al¹⁶ fueron los primeros en describir un estudio PET/CT en un paciente con OT, caso en el que la detección de la inflamación a través de la captación de FDG fue sensible y demostrable de forma objetiva y semicuantitativa. En este estudio se estudiaron a 16 pacientes (32 ojos) con diagnóstico de OT, con un predominio del sexo femenino (relación 1:0.6, F:M) con diferentes estados en su control hormonal, con un predominio de pacientes eutiroideos, seguidos por hipertiroideos. Dos pacientes con tabaquismo positivo, a uno de ellos se le identificó inflamación importante por clínica y PET, y el otro no tuvo valores destacados en ninguno de estos rubros.

En cuanto a los valores hormonales, éstos fueron muy variables con respecto a cada paciente, 7 de los 16 pacientes se encontraban en un estado eutiroideo, con valores hormonales normales. 9 pacientes tenían desórdenes en el control hormonal tiroideo, con valores de hasta 467.28 ng/DL de T3, 28.50 µg/dL de T4 y 45.66 µU/dL de TSH.

La visión no fue un apartado francamente afectado en la exploración oftalmológica. Ningún paciente tuvo AV menor a 20/40, sin embargo, 10 de 32 ojos presentaron algún grado de discromatopsia identificada mediante cartilla de Ishihara y 8 de éstos con prueba de saturación al rojo alterada. Ninguno presentó defecto pupilar aferente ni alteraciones en la coloración de la papila.

La inflamación es una de las variables más difíciles de identificar clínicamente debido a la variabilidad de su presentación y gran cantidad de variables confusoras que pueden asociarse en los estados de fibrosis no inflamatorios en la OT. Dentro de las variables consideradas como signos inflamatorios en este

estudio, la inyección conjuntival fue la más común seguida por el edema palpebral, mientras que el edema caruncular (signo no incluido en la clasificación VISA) fue el menos frecuente. El puntaje promedio en este rubro fue de 3.43 ± 2.01 , 21 ojos con puntuación de 1-4 y 11 con puntuación de 5-8.

El estrabismo, sorpresivamente fue más frecuente de lo esperado. 7 pacientes presentaron algún grado de diplopía binocular, mismos que adoptaron alguna posición compensadora de la cabeza y 14 ojos algún tipo de restricción a los movimientos oculares. En el aspecto de apariencia, la mayoría de los ojos (18) presentaron un grado moderado en dicha escala.

Lerdlum et al¹⁷ describió en el año 2007 el grosor de los MEOS en una población de 200 personas a través de TC reportando los siguientes valores medios y rangos: 3.7 mm (2.8-4.6 mm) para el RM, 3.6 mm (2.4-4.8 mm) para el RL, 3.8 mm (2.4-5.3 mm) para el complejo de los superiores (CS) y 4 mm (2.6-5.4 mm) para el RI. Otros autores como Lee, Ozgen y Nugent¹⁸⁻²⁰ han reportado valores similares a los de Lerdlum et al¹⁷. En este estudio se encontraron grosores mucho mayores a los reportados en sujetos sanos: 4.45 mm (2.4-9.5 mm) para el RM, 3.44 mm (2-5.9 mm) para el RL, 5.07 mm (2.6-10 mm) para el RS y 5.13 mm (2-9.5 mm) para el RI. La diferencia entre el grosor de los MEOS rectos de pacientes sanos según Lerdlum et al¹⁷ con respecto a los de pacientes con OT de este estudio fue estadísticamente significativa para el caso del RM, RS/CS y RI, no así para el RL (Tabla 10); hallazgo que coincide con la frecuencia de afección de los MEOS en OT de acuerdo a la literatura.

Tabla 10. Valores de grosor por TC (mm), sanos vs OT

Estructura	Sanos, Lerdlem et al ¹⁷		OT, estudio actual		Valor de <i>P</i>
	Media ± 2 DE	Rango	Media ± 2 DE	Rango	
RM	3.7 ± 0.9	2.8-4.6	4.45 ± 1.74	2.4-9.5	0.02
RS/CS	3.8 ± 1.4	2.4-5.3	5.07 ± 1.94	2.6-10	0.001
RL	3.6 ± 1.2	2.4-4.8	3.44 ± 0.93	2-5.9	0.33
RI	4 ± 1.4	2.6-5.4	5.13 ± 1.72	2-9.5	0.002

Los MEOS de mayor grosor en pacientes sanos fueron el RI, RS/CS, RM y RL en orden descendiente. La misma relación se hizo evidente en el estudio presente, siendo el RI el músculo que mayor engrosamiento presentó, tal como la literatura lo describe. Figura 1.

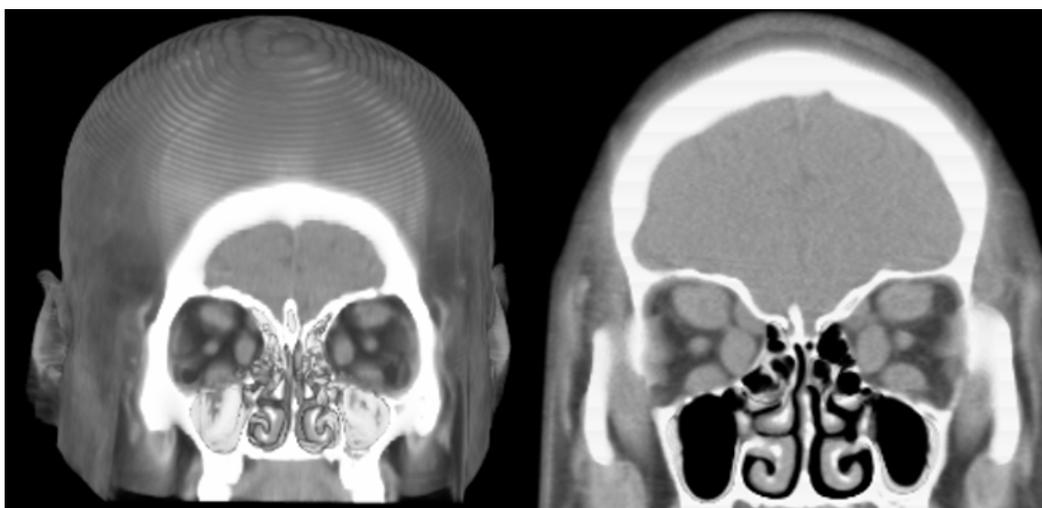


Figura 1. Engrosamiento de los músculos extraoculares evidenciado por TC multicorte con reconstrucción volumétrica, cortes coronales. Izquierda: el mayor engrosamiento es evidente en los rectos inferiores, mediales y superiores. Derecha: engrosamiento de los cuatro rectos y del OS.

Este estudio mostró precisión y es sugestivo de buena sensibilidad por parte del FDG-PET/CT para la detección de inflamación. Los MEOS tuvieron una mayor captación del radiofármaco que el analizado en pacientes sin patología orbitaria en otros estudios realizados en la Unidad PET/CT Ciclotrón. El

promedio de captación de los MEOS rectos fue de 3.35 ± 0.22 , del OS de 3.63 ± 1.23 , del OI 2.59 ± 1.49 y del nervio óptico de 1.62 ± 0.48 .

La correlación del grado de inflamación evaluada clínicamente (clasificación VISA) y mediante PET (captación de FDG) tuvo una diferencia clara, sin embargo, no fue estadísticamente significativa ($P = 0.09$), probablemente debido al tamaño de la muestra ($n = 32$ ojos, potencia 3.91).

A pesar de que dos de los tres pacientes con más captación de FDG por PET tuvieron valores de grosores musculares igualmente altos (Tabla 9), la relación de los resultados por PET con los resultados con TC no evidenció correlación alguna ($R^2 = 0.0755$, $P > 0.05$), hecho que nos sugiere que los cambios morfológicos son completamente independientes al grado de actividad inflamatoria. El estudio morfológico simple es útil para la evaluación de la anatomía orbitaria, pero carece de utilidad para sugerir o evaluar el estado inflamatorio de las estructuras orbitarias.

Este estudio sugiere que la sensibilidad del FDG-PET/CT para la detección de la inflamación en OT es posiblemente superior a otros estudios de imagen como la TC e incluso que la resonancia magnética, como estudios previos lo han reportado en otras estructuras³. El PET/CT demostró mayor captación de FDG en el RM y RI (3.52 y 3.50 SUV_{max} , respectivamente, Figura 2), músculos que generalmente también se encuentran mayormente engrosados. Relación que sugiere una diferencia en la temporalidad del diagnóstico, en donde la inflamación precede al engrosamiento y fibrosis musculares. Como hallazgo interesante el OS fue el músculo que mayor captación obtuvo sobre el resto de

los músculos con un valor de $3.63 \text{ SUV}_{\text{max}}$, sin correlacionar con el mayor grosor muscular en la evaluación por TC.

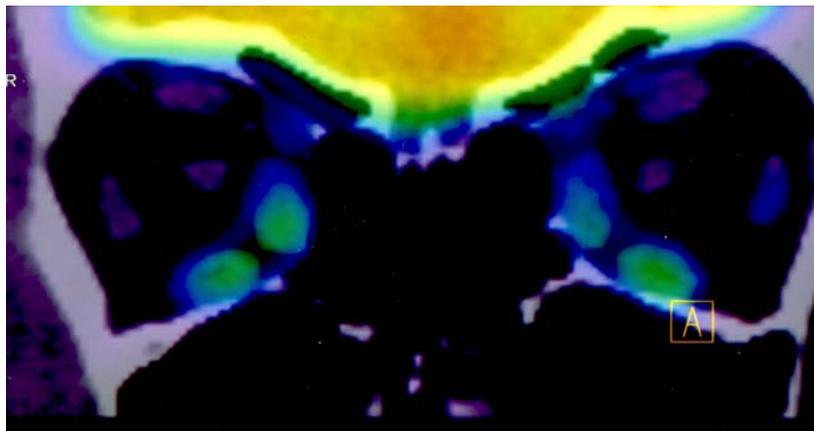


Figura 2. Captación de FDG por PET de los músculos rectos inferiores y mediales en un estudio PET/CT.

CONCLUSIÓN

La OT es una entidad patológica que ha motivado investigación en su origen, fisiopatología, epidemiología, evaluación clínica, diagnóstico y tratamiento. Ninguno de los aspectos mencionados está esclarecido y entendido en su totalidad. Es evidente que a la fecha no hay herramienta precisa, objetiva y certera para su evaluación clínica capaz de diferenciar acertadamente los estados inflamatorios activos de los fibrocatrízales. Hoy día no existe escala o clasificación que haya demostrado ser infalible.

El estudio de la OT mediante PET/CT aporta información valiosa y útil para el diagnóstico, caracterización y decisión terapéutica en los casos en donde existe duda clínica. Más investigación es requerida para definir el papel del FDG-PET/CT en la detección, correlación clínica, clasificación y seguimiento de la OT.

REFERENCIAS

1. Garrity J, Bahn R. Pathogenesis of Graves Ophthalmopathy: Implications for prediction, prevention and Treatment. *Am J Ophthalmol.* 2006 142: 147-153.
2. Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1993;329:1468 –1475.
3. Dolman P, Rootman J. VISA Classification for Graves Orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2006;22(5): 319–324.
4. Bahn RS. Clinical review 157: pathophysiology of Graves ophthalmopathy: The cycle of disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1939 –1946.
5. Pritchard J, Han R, Horst N, Cruikshank WW, Smith TJ. Immunoglobulin activation of T cell chemoattractant expression in fibroblasts from patients with Graves disease is mediated through the insulin-like growth factor I receptor pathway. *J Immunol* 2003;170:6348–6354.
6. Bijlsma W, Mourits M. Radiologic measurement of Extraocular Muscle volumes in patients with Grave´s orbitopathy: A review and guideline. *Orbit* 2006;25:83-91.
7. Lee A., Brazis PW, Garrity JA, White M. Imaging for Neuro-ophthalmic and Orbital Disease. *Am J Ophthalmol* 2004;138:852–862.
8. El-Haddad , H . Zhuang , N . Gupta , A . Alavi . Evolving role of positron emission tomography in the management of patients with inflammatory and other benign disorders. *Semin Nucl Med* 2004;34(4):313-29
9. Finn RD. The search for consistency in the manufacture of PET radiopharmaceuticals. *Ann Nucl Med* 1999;132:379-382.

10. Zasadny KR, Wahl RL. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology* 1993;189:847-850.
11. Osman S, Danpure HJ. The use of 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose as a potential in vitro agent for labelling human granulocytes for clinical studies by positron emission tomography. *Int J Rad Appl Instrum B*. 1992;19(2):183-90.
12. Forstrom LA, Mullan BP, Hung JC, Lowe VJ, Thorson LM. 18F-FDG labelling of human leukocytes. *Nucl Med Commun*. 2000;21(7):691-4.
13. Ishimori T, Saga T, Mamede M, Kobayashi H, Higashi T, Nakamoto Y, Sato N, Konishi J. Increased (18)F-FDG uptake in a model of inflammation: concanavalin A-mediated lymphocyte activation. *J Nucl Med*. 2002;43(5):658-63.
14. Weisdorf DJ, Craddock PR, Jacob HS. Glycogenolysis versus glucose transport in human granulocytes: differential activation in phagocytosis and chemotaxis. *Blood* 1982;60:888-893.
15. Roldán-Valadez E, Vega-González I, Valdivieso-Cárdenas G, et al. Conceptos básicos del ¹⁸F-FDG PET/CT. Definición y variantes normales. *Gac Méd Méx* 2008;144:137-146.
16. Kuo P., Monchamp T, Deol P. Imaging of Inflammation in Graves' Ophthalmopathy by Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Images in Thyroidology. Thyroid*. 2006;16:419-420.
17. Lerdlum S, Boonsirikamchai P, Setsakol E. Normal Measurements of Extraocular Muscle Using Computed Tomography. *J Med Assoc Thai* 2007; 90 (2): 307-12

18. Lee JS, Lim DW, Lee SH, Oum BS, Kim HJ, Lee HJ. Normative measurements of Korean orbital structures revealed by computerized tomography. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79: 197-200.
19. Ozgen A, Ariyurek M. Normative measurements of orbital structures using CT. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 1093-6.
20. Nugent RA, Belkin RI, Neigel JM, Rootman J, Robertson WD, Spinelli J, et al. Graves orbitopathy: correlation of CT and clinical findings. *Radiology* 1990; 177: 675-82.
21. Meller J, Strutz F, Siefker U, Scheel A, Sahlmann CO, Lehmann K, Conrad M 2003 Early diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **30**:730–736.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, CAPITULO I: Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

- I. **La justificación y los objetivos de la investigación.** Se me ha explicado que he sido seleccionado como paciente participante de un estudio, debido a que cumplo con los criterios establecidos, es decir, soy mayor de 18 años de edad y tengo diagnóstico de Oftalmopatía Tiroidea, una enfermedad en mis ojos consecuencia de las alteraciones tiroideas que padezco.
- II. **Los procedimientos y propósitos de la investigación.** Mi médico me realizará estudios de sangre y de imagen. También se me ha explicado y acepto que en cada una de las visitas que me indiquen, se me explorarán los ojos de manera detallada.
- III. **Las molestias o los riesgos esperados, cómo y quién las resolverá.** Existe una baja probabilidad de que con los medicamentos administrados para el estudio de imagen llamado Tomografía Computada y Tomografía por Emisión de Positrones sienta alguna molestia, dicha posibilidad es muy remota, pues lo que se me inyecta es una sustancia muy parecida a la glucosa, que normalmente está en la

sangre. Si yo llegara sentir alguna molestia, debo hacérselo saber inmediatamente al médico investigador o responsable y él o ella me indicará qué debo hacer, esto no me generará costo alguno y tampoco en caso de que requiriera atención por alguna molestia que me generara el medicamento, siempre y cuando se los haga saber inmediatamente y acuda para mi atención al Instituto de Oftalmología Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana, I.A.P. También se me explicó y acepto que la toma de sangre de 3 a 5 ml (con una jeringa pequeña o mediana estéril) me puede generar moretones, sangrados e infección, estos se resolverán con las indicaciones del médico en término de una o 2 semanas.

- IV. **Los beneficios que pueden observarse.** Entiendo que el objetivo de este estudio es **en todo sentido el mejor entendimiento de mi enfermedad** y con ello lograr estudiar posibilidades de mejorar su tratamiento.
- V. **Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto.** Se me ha explicado que este estudio se está haciendo porque hasta el momento no hay evidencia científica publicada al respecto y podría ayudar en estudiar con más profundidad mi enfermedad (oftalmopatía tiroidea).
- VI. **La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración.** Se me ha asegurado que puedo preguntar hasta mi complacencia todo lo relacionado con el estudio y mi participación
- VII. **La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio.** Se me aclaró que puedo abandonar el estudio en cuanto yo lo decida, sin que ello afecte mi atención de

parte del médico o del hospital.

- vIII. **Privacidad y Anonimato.** Autorizo la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantendrá el secreto profesional y que no se publicará mi nombre o revelará mi identidad.
- IX. **El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando.** En caso de que presente algún malestar que yo relacione a este estudio, se me brindará lo oportunidad de abandonar el estudio..
- X. **Que si existen gastos adicionales relacionados con la metodología del protocolo, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.** Otros gastos que se pudieran generar para la elaboración del estudio serán cubiertos por el hospital y yo no tendré que pagarlos.
- XI. **Libertad de participación sin algún tipo de retribución económica.** Participo voluntariamente para fines de investigación en mi padecimiento (Oftalmopatía tiroidea) y no he sido obligado ni recibiré ningún tipo de retribución económica por hacerlo.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio intitulado:

**OFTALMOPATÍA TIROIDEA: ANÁLISIS CON TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES
Y TOMOGRAFÍA COMPUTADA**

Nombre y firma del paciente o responsable legal (La firma puede ser sustituida por huella digital en los casos que así lo ameriten):

Nombre, firma y relación que guarda con el paciente del testigo 1:

Nombre, firma y relación que guarda con el paciente del testigo 2:

Nombre y firma del Investigador Responsable o Principal:

Este documento se extiende por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y el otro en poder del investigador.

CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la presente, yo _____,
paciente del protocolo de investigación intitulado:

OFTALMOPATÍA TIROIDEA: ANÁLISIS CON TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES Y TOMOGRAFÍA COMPUTADA

De acuerdo con el derecho que me provee a la fracción VII de la carta de consentimiento informado, he tomado la decisión de **rechazar mi participación** en el mismo por el(los) siguiente(s) motivo(s):

_____, por lo que:

- a) **carezco de reclamo y/o inconformidad con los investigadores**

- b) **tengo el siguiente reclamo y/o inconformidad con los investigadores:** _____

Nombre y firma del paciente o responsable legal (La firma puede ser sustituida por huella digital en los casos que así lo ameriten):

Nombre, firma y relación que guarda con el paciente del testigo 1:

Nombre, firma y relación que guarda con el paciente del testigo 2:

Nombre y firma del Investigador Responsable o Principal:

Este documento se extiende por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y el otro en poder del investigador.

ANEXO #1. Interrogatorio y evaluación clínica

Dr. Leonardo García Rojas Castillo

Interrogatorio										
Expediente	Fecha	Nombre	Sexo (F/M)	Edad	Teléfono	Tiempo de dx de Graves	Tiempo de dx de OT	Tabaq (Si/No/Susp)	I ¹³¹ (Si/No)	Tiempo de I ¹³¹

Perfil Tiroideo					
T3	T4	TSH	AAT	AAM	Eutiroideo Hipertiroido Hipotiroideo

Quemosis (0-2)	Inyección conjuntival (0-1)	Hiperemia Palpebral (0-1)	Edema Palpebral (0-2)	Dolor retrocular (0-2)	V (si/no)	I (1-8)	S (0-3)	A (lev/mod/sev)	VISA ≤4	VISA ≥5

AV		Fransworth (NI o AnI)		Prueba Saturación Rojo		DPA (Si/No)		Diplopia (Si/No)		Edema palpebral matutino (Si/No)		Edema caruncular (Si/No)	
OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI			OD	OI	OD	OI

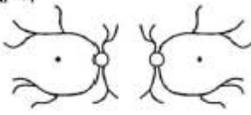
ANEXO #2. Clasificación VISA.

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 Exophthalmometry (Hertel)	mm mm mm mm mm	mm mm mm mm mm	
Proptosis y / n	Corneal erosions	y / n	y / n	Base:
Tearing y / n	Corneal ulcers	y / n	y / n	
FB Sensation y / n	IOP -straight -up	mmHg mmHg	mmHg mmHg	
Progress: s / b / w				
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:

ANEXO #3. Grosos y captación de FDG por PET/CT de estructuras orbitarias

Dr. Leonardo García Rojas Castillo

Criterios tomográficos (engrosamiento muscular en mm y otros)

OD												OI												
RM	RI	RL	RS	OS	OI	NO	Vena Oftálmica	PLBZ/LA	Intra Conales	Extra Conales	Otros	RM	RI	RL	RS	OS	OI	NO	Vena Oftálmica	PLBZ/LA	Intra Conales	Extra Conales	Otros	

RM: Recto Medial; RI: Recto Inferior; RL: Recto Lateral; RS: Recto Superior; OS: Oblicuo Superior; OI: Oblicuo Inferior; NO: Nervio Óptico

1. Anotar las medidas del sector con mayor grosor de cada uno de los músculos en milímetros (mm).
2. Anotar, en caso de que la haya, alguna anomalía (especialmente ensanchamiento y de cuantos mm) de la vena oftálmica.
3. Anotar cuantos milímetros protruye el globo ocular de la línea bizigomática (LBZ) y la longitud axial del globo ocular (LA) en mm. Ej: 20/24.
4. Anotar si existen o alteraciones/hallazgos intra/extra-conales.
5. Anotar en "Otros" hallazgos diferentes a los antes mencionados.

Criterios PET (captación de FDG en SUV máxima y promedio)

OD												OI											
RM	RI	RL	RS	OS	OI	NO	Vena Oftálmica	Intra Conales	Extra Conales	Otros	RM	RI	RL	RS	OS	OI	NO	Vena Oftálmica	Intra Conales	Extra Conales	Otros		

RM: Recto Medial; RI: Recto Inferior; RL: Recto Lateral; RS: Recto Superior; OS: Oblicuo Superior; OI: Oblicuo Inferior; NO: Nervio Óptico

1. Anotar las unidades SUV_{max} y promedio de cada una de las estructuras.
2. Anotar, en caso de que la haya, si hay captación en alguna estructura intra/extra-conal, qué estructura y cuántas unidades SUV_{max} y promedio.
3. Anotar en "Otros" hallazgos diferentes a los antes mencionados, captación de alguna otra estructura orbitaria y unidades SUV_{max} y promedio.

AGRADECIMIENTOS

Sin la colaboración y/o motivación de una serie de personas que colaboraron directa o indirectamente con este protocolo de investigación no hubiera sido posible su realización.

Agradezco profundamente el apoyo de:

Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana, I.A.P.

Dra. Cynthia García Jiménez, Dra. Osiris Olvera Morales, Dra. Gabriela del Carmen Ruíz González, Dr. Gerardo Federico Graue Moreno, Dra. María del Carmen Jiménez Martínez, Dr. Juan Carlos Zenteno Ruíz, Dra. Karina Contreras Zurita, Dr. José Luis Rodríguez Loaiza, Dra. Claudia Elena Murillo Correa.

Unidad PET/CT Ciclotrón, Facultad de Medicina, UNAM

Lic. Adolfo Zárate Morales, Dr. Efraín Zamora, Lic. Armando Flores Romero, Lic. Juan Carlos Manrique Arias, T.M.N. Luis Osorio Cardiel, T.M.N. José Antonio Ramírez Salazar, T.R. Andrés Sanabria Rodríguez, T.R. Jorge Albarrán López, Patricia Torres Sánchez, Patricia Miranda Torres, Lourdes Rosas Terán.