



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA DIVISION ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO DE OFTALMOLOGIA "FUNDACIÓN CONDE DE VALENCIANA"

**Suplementación oral con Selenio en pacientes con orbitopatía  
tiroidea leve para reducir la progresión y severidad de la  
enfermedad tiroidea autoinmune**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA  
OFTALMOLOGÍA

**PRESENTA**

DRA. MONICA JAZMIN ALMANZA MONTERRUBIO

**TUTOR**

DR. ANGEL NAVA CASTAÑEDA  
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE OCULOPÁSTICA  
INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA "CONDE DE VALENCIANA"

CIUDAD DE MÉXICO. NOVIEMBRE 2016



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.

## INDICE

- Introducción	3
- Pregunta de investigación	7
- Justificación	7
- Hipótesis	7
- Objetivo general	7
- Criterios de inclusión	7
- Criterios de exclusión	7
- Diseño del estudio	8
- Metodología	8
- Cálculo de la muestra	9
- Análisis	9
- Cronograma de actividades	9
- Resultados	10
- Conclusiones	10
- Aspectos éticos	11
- Financiamiento de la investigación	11
- Declaración de Conflicto de intereses	11
- Anexo	12
- Bibliografía	18

## Introducción

La enfermedad de Graves es una enfermedad autoinmune que causa hiperfunción de la glándula tiroidea y es la causa más común de hipertiroidismo. Es 5-10 veces más común en mujeres que en hombres. Dentro del espectro de la enfermedad se encuentra la orbitopatía tiroidea la cual se presenta hasta en la mitad de los pacientes (Zarkovic, 2012). La fisiopatología de la orbitopatía tiroidea consiste en la aparición de linfocitos T autoreactivos contra un antígeno el cual infiltra el tejido orbitario y tiroideo, así como el perimio de los músculos extraoculares. El tratamiento de la enfermedad de Graves es todo un reto, ya que se deben tomar en cuenta varios factores como la edad del paciente, la severidad y la actividad de la orbitopatía y factores de riesgo en cada paciente. Lo primordial es mantener el eutiroidismo, por lo tanto se debe iniciar tratamiento antitiroideo, tomando en cuenta que esta terapia no afecta el curso de la orbitopatía tiroidea, sino es únicamente para el control del hipertiroidismo. La elección de la terapia de la orbitopatía tiroidea depende de la severidad y la actividad. El EUGOGO (European Group of Grave's Orbitopathy) clasifica la severidad de la orbitopatía tiroidea en tres categorías:

1. **Leve:** corresponde a pacientes cuyas características de la orbitopatía tiroidea, tiene poco impacto en la vida diaria y por lo tanto no ameritan de tratamiento con inmunosupresión, presentan retracción palpebral leve (<2mm), compromiso leve de tejidos blandos, exoftalmos <3mm, diplopía transitoria o no diplopía, ojo seco que responde a tratamiento con lubricantes.
2. **Moderada-Severa:** son pacientes en los cuales los síntomas afectan su vida diaria y que ameritan de tratamiento inmunosupresor o quirúrgico; dependiendo de la actividad, presentan retracción palpebral >2mm, compromiso de tejidos blandos moderado a severo, exoftalmos >3mm, y diplopía constante o inconstante.
3. **Que pone en peligro la visión:** son pacientes con neuropatía óptica distiroidea o alteraciones corneales severas.

La actividad de la orbitopatía tiroidea se puede evaluar con el puntaje CAS (Clinical Activity Score) el cual está basado en la presencia de 7 signos inflamatorios, mismos que se describen a continuación: dolor retrobulbar espontáneo, dolor a la supravversión o infravversión, enrojecimiento de los párpados, enrojecimiento de la conjuntiva, quemosis, inflamación de la carúncula o plica, y edema conjuntival. Cada uno tiene un valor de un punto, un puntaje de 3 ó más indica actividad de la enfermedad.

Otra clasificación para evaluar la severidad y la actividad es VISA del acrónimo (Visión loss /optic neuropathy, inflammation, strabismus, appearance/ exposure). En visión se evalúa si hay o no neuropatía óptica. Inflamación evalúa los siguientes datos con sus respectivos puntajes quemosis (0-2), inyección conjuntival (0-1), retracción palpebral (0-1), edema de párpados (0-2), y dolor retrobulbar (0-2). Estrabismo con el siguiente puntaje sin diplopía o puntos, diplopía con los movimientos 1 punto, diplopía intermitente 2 puntos, diplopía constante 3 puntos. Apariencia evalúa retracción

palpebral en mm, función del elevador, lagofthalmos, exoftalmometría con exoftalmómetro de Hertel, erosiones corneales, úlcera corneal la cual se categoriza como leve, moderada y severa. Al término de la evaluación se toma como leve pacientes que no tengan neuropatía óptica, inflamación <3/8, en estrabismo 1/3, restricción 1/3, y apariencia/exposición retracción palpebral leve, proptosis leve, lagrimeo leve y sensación de cuerpo extraño leve.

En la forma moderada a severa el tratamiento se realiza con glucocorticoides o radiación en fases de actividad, mientras que los pacientes no activos se pueden beneficiar de cirugía de rehabilitación. El tratamiento de la forma leve consiste en mejorar la sintomatología de la exposición corneal con lubricantes en gota y ungüento, se puede aplicar Toxina botulínica en caso de retracción palpebral, o uso de prismas en diplopía, (Wilmar, 2012) junto con un curso de selenio (selenito de sodio 100µg) vía oral durante 6 meses (Marocci, 2012).

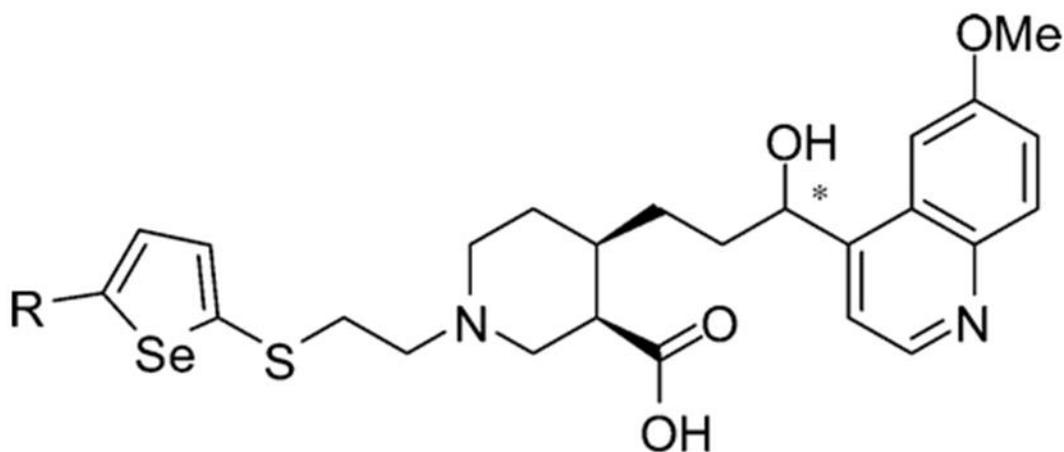
La orbitopatía tiroidea leve puede mejorar en un 20%, mantenerse en un 65% o empeorar en un 15-20%, por lo que un tratamiento bien tolerado, económico y bien sustentado puede iniciarse en la forma leve de la enfermedad.

Los procesos autoinmunes inducen una reacción inflamatoria y especies reactivas del oxígeno junto con sus productos. Aunque las especies reactivas del oxígeno sean producto del metabolismo normal, su producción puede estar incrementada en situaciones patológicas y causar daño (Zarkovic, 2012). Se ha observado aumento del estrés oxidativo en la enfermedad de Graves y aumento en la formación de radicales libres del oxígeno. Los tratamientos antitiroideos como el Metimazol disminuyen la formación de especies reactivas del oxígeno al igual que cierta suplementación con antioxidantes incluyendo el selenio. En un estudio aleatorizado doble ciego en el cual se administraron a tres grupos diferentes placebo, pentoxifilina y selenio, se observó mejoría en la calidad de vida y disminución en la progresión de la orbitopatía tiroidea (C. Marocci G. K., 2011). Sin embargo no existe evidencia en cuanto al beneficio que ofrece la suplementación con selenio en pacientes con oftalmopatía moderada-severa. El selenio es un mineral que actúa como un cofactor activando diferentes sistemas enzimáticos. Se encuentra en el agua y en la tierra por lo tanto es absorbido por ciertas raíces y se encuentra presente en la cadena alimenticia en ciertas frutas, carnes, pescados y vegetales.

Los mecanismos por los cuales el selenio tiene efecto en la regulación de las hormonas tiroideas se encuentran presentados a continuación: posee un efecto inhibitorio en HLA – DR molécula de expresión de tirocitos, disminución en anticuerpos anti TSH, y TPO Ab, prevención en la desregulación de la inmunidad mediada por células y la función de las células B, neutralizando las especies reactivas del oxígeno, inhibición de la expresión de citocinas inflamatorias, inhibición de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos (Dharmasena, 2014).

El selenio es un metaloide del grupo del oxígeno, el cual se presenta en dos formas químicas: orgánica o mineral. La proporción de selenio mineral en el agua potable es baja y no rebasa los 10µg. A partir de los suelos el selenio es extraído por las plantas que lo transforman en selenio orgánico como la seleniometionina.

La forma estructural de la molécula de selenio es la siguiente



La absorción mediante el tubo digestivo depende de la forma química del selenio, el selenio orgánico es absorbido al 90% mientras que el selenio mineral se absorbe totalmente en forma de selenato, o un 60% en forma de selenito. El selenio orgánico de la alimentación es aportado por la ingesta de pescado (30-40 $\mu$ g/100g) de mariscos y crustáceos (30-50 $\mu$ g/100g), carne (5-20 $\mu$ g/ 100g), productos lácteos como algunos quesos (5-10 $\mu$ g/100g) y huevo (20 $\mu$ g/100g). Sin embargo la concentración de selenio en los alimentos está en función de la proporción de este mismo en los suelos, por lo tanto los aportes pueden ser muy diferentes. La dosis diaria recomendada por el Food and Nutritional Board para el ser humano es de 50-200 $\mu$ g, la cual se basa en las actividades enzimáticas de la glutatión peroxidasa en el plasma (Césarini, 2008). La glándula tiroides tiene la concentración más alta de selenio por unidad de peso de todos los tejidos del cuerpo (T. Watt, 2013).

La toxicidad aguda por selenio es excepcional, por lo general es de manera accidental o criminal, y las cantidades son muy importantes, 250mg en una sola ingesta, puede causar síntomas como debilidad muscular, irritabilidad, espasmos respiratorios, necrosis hepática, dermatitis y pérdida de pelo. La toxicidad crónica se da por consumo de 3200 a 6700 $\mu$ g/día y puede causar lesiones eritematosas en piel, signos neurológicos centrales como convulsiones o periféricos como polineuritis. La dosis letal en el ser humano varía entre 500mg a 1 g de selenio en forma mineral.

La determinación de las actividades enzimáticas tiene sus límites y puede no reflejar los aportes de selenio cuando estos rebasan las recomendaciones para los individuos con estatus selénico normal. En efecto, esta enzima es saturada y alcanza su límite cuando el selenio plasmático es superior a 100 $\mu$ g/l.

El selenio incorporado a ciertas enzimas actúa como centro óxido-reductor en la tiorredoxina-reductasa controlando el estado óxido-reducción intracelular. Su forma biológica se expresa esencialmente como aminoácido (seleniocisteína) y constituye uno de los componentes de las selenoproteínas, algunas con función enzimática importante. Se han identificado 35 selenoproteínas, algunas de ellas son glutatión peroxidasa GPx1, GPx2, GPx3 y GPx4, es una enzima antioxidante la cual elimina el peróxido de hidrógeno y los hidroperóxidos de los lípidos y fosfolípidos; la iodotironina-deonidasa que actúa en la producción y regulación de la concentración de la hormona tiroidea activa (T3) a partir de la tiroxina (T4); la tiorredoxina reductasa la cual realiza regeneración de los sistemas antioxidantes, mantenimiento del estado óxido-reducción intracelular necesario para la viabilidad y la proliferación celular, regulación de la expresión de genes mediante control (óxido-reducción) del enlace de factores de transcripción al ADN (H. Leonidas, 2015).

El selenio se comporta como un anti-inflamatorio reduciendo los intermediarios hidroxiperóxidos sobre las vías de la ciclo-oxigenasa y de la lipoxigenasa la cual frena la producción de prostaglandinas inflamatorias y de leucotrienos.

La enfermedad de Graves se caracteriza por un aumento del estrés oxidativo, incluso se han encontrado marcadores de estrés oxidativo en plasma de pacientes que han logrado el eutiroidismo con tratamiento anti tiroideo. En pacientes con orbitopatía tiroidea una sobreproducción de glucosaminoglicanos y adipogénesis causa aumento del volumen orbitario y fibrosis de músculos extraoculares. Dentro de otros factores, el estrés oxidativo está involucrado en la proliferación de fibroblastos orbitarios (Zarkovic, 2012).

Las especies reactivas del oxígeno actúan como agentes oxidantes que pueden perturbar las reacciones intracelulares y dañar estructuras celulares incluyendo membranas y proteínas celulares, lípidos y ácidos nucleicos. Se encuentran involucradas en la patogénesis de múltiples enfermedades autoinmunes debido a que aumentan el estado proinflamatorio, tienen efecto proapoptótico y desequilibran la tolerancia inmunogénica (C. Marocci L. M., 2012). Por estas razones se ha investigado y puesto especial interés en el tratamiento con antioxidantes para regular el estado de estrés oxidativo.

Según el estudio CATALYST, un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico en Dinamarca, el cual actualmente se encuentra en seguimiento de pacientes y tendrá fin en el 2018, se ha podido establecer una mejoría en la calidad de vida de los pacientes con tiroiditis autoinmune crónica suplementando selenio 200µg al día (K. Winther, 2014).

Un estudio en Australia de casos y controles demostró que los niveles séricos de selenio en pacientes con orbitopatía tiroidea son significativamente menores que en pacientes sin orbitopatía con enfermedad de Graves, y que incluso los niveles de selenio disminuyen más conforme la severidad de la orbitopatía aumenta (J. Khong, 2014).

En Dinamarca actualmente se encuentra el protocolo GRASS (Grave's Disease Selenium Supplementation Trial), un ensayo clínico multicéntrico doble ciego en el cual el objetivo es investigar el efecto que tiene la suplementación con selenio en pacientes con falla al tratamiento anti tiroideo que se considera a la falla a permanecer eutiroides posterior a un año de terminar con tratamiento anti tiroideo y observar si hay disminución en los síntomas oculares y sistémicos (T. Watt, 2013).

La suplementación con selenio para el tratamiento de orbitopatía tiroidea requiere de más estudios controlados, aleatorizados para validar los beneficios en la población con diferentes niveles séricos basales y para determinar la dosis óptima.

## **Pregunta de Investigación**

¿Puede el selenio como tratamiento adicionado en la enfermedad de orbitopatía tiroidea leve disminuir la progresión de la enfermedad y la sintomatología?

## **Justificación**

Los pacientes con orbitopatía tiroidea leve tienen hasta un 20% de riesgo de progresión de la enfermedad, ese riesgo puede ser disminuido si no sólo se da tratamiento para la sintomatología, sino incorporando un tratamiento que actúe directamente en la disminución del estrés oxidativo y de esta forma prevenir un deterioro en la historia natural de la enfermedad.

## **Hipótesis**

Si el selenio previene la desregulación de la inmunidad mediada por células y la función de las células B, neutraliza las especies reactivas del oxígeno, inhibe la expresión de citocinas inflamatorias y la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, entonces al administrarse por vía oral a pacientes con orbitopatía tiroidea leve mejorará y/o prevendrá el curso de la oftalmopatía tiroidea comparado con pacientes a quienes se administre placebo.

## **Objetivo General**

Demostrar que la suplementación oral con selenio en pacientes con orbitopatía tiroidea en fase leve puede impedir la progresión de la enfermedad y mejorar los signos y síntomas

Objetivos específicos

Demostrar que los niveles de anticuerpos y de hormona tiroidea se normalizan con la suplementación con Selenio en pacientes con orbitopatía tiroidea leve

## **Criterios de inclusión**

Se incluirán en el estudio a los pacientes que cumplan las siguientes características:

- Pacientes con orbitopatía tiroidea leve activa por la clasificación de VISA
- Mayores de 18 años
- Aceptación por parte del paciente

## **Criterios de exclusión**

- Fumadores activos
- Pacientes con orbitopatía leve que estén en tratamiento con corticoesteroides
- Sensible y/o alérgicos al selenio

## **Criterios de eliminación**

- Pérdida de seguimiento

## Diseño del estudio

Ensayo clínico controlado aleatorizado simple.

### Metodología

Se proporcionará a cada paciente un consentimiento informado, en el cual se explica detalladamente el objetivo del estudio, el método, los riesgos o efectos adversos que puedan ocurrir y los beneficios que se obtienen aportando al estudio de investigación<sup>1</sup>.

Se dividirán a los pacientes con síntomas o signos leves de orbitopatía tiroidea en dos grupos aleatoriamente. Al primer grupo se le dará placebo dos veces al día el placebo consistirá en cápsulas de 100µg de almidón, y al segundo grupo se le administrará una tableta de selenio 100 µg dos veces al día, durante 6 meses continuos sin suspender.

Se evaluarán a los pacientes el primer día (medición basal), a los 3 y 6 meses. Para corroborar el apego al tratamiento se revisará cada mes los frascos y se contarán las cápsulas y o tabletas que hayan sobrado de un envase. Y se entregará el nuevo envase con las cápsulas o tabletas para ese mes

Las mediciones que se realizarán en cada visita son las siguientes:

- a) Apertura palpebral (mm).
- b) Exoftalmometría con exoftalmómetro de Hertel.
- c) Involucro de los músculos extraoculares (ducciones).
- d) Agudeza visual mediada con escala de Log mar
- e) Marcador de actividad clínica con:
  1. Dolor retrobulbar espontáneo.
  2. Dolor a los movimientos oculares (supraversión, infraversión, lateroversiones).
  3. Enrojecimiento conjuntival.
  4. Enrojecimiento en párpados.
  5. Quemosis.
  6. Inflamación de carúncula.
  7. Inflamación de párpados.

El marcador final será la suma de todos datos presentes.

Si existen 3 ó más puntos se determinarán como actividad de la enfermedad.

- f) Marcador de diplopía el cual incluye las siguientes categorías:
  1. Ausente (no diplopía).
  2. Intermitente (diplopía cuando el paciente está cansado o al despertar).
  3. Inconstante (diplopía a la mirada extrema).
  4. Constante (diplopía en la posición primaria de la mirada o al leer).
- g) Muestras de sangre para evaluar la función tiroidea en cada visita.
  1. TSH.
  2. T3.
  3. T4 libre.
  4. Ac anti-PO.

---

<sup>1</sup> Anexo 1

## 5. Ac anti-receptor de TSH.

Se estadiificará en orbitopatía tiroidea leve gracias a la clasificación de VISA <sup>2</sup>

### **Cálculo de la muestra**

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó una fórmula de proporciones con un valor alfa de 0.05, una precisión del 3% y teniendo en cuenta que la prevalencia de orbitopatía tiroidea es del 20% obteniendo un total de 15 pacientes y calculando 20% de pérdidas no da un total de 18 pacientes.

### **Análisis**

1. Estadística descriptiva de las variables demográficas.
2. Estadística inferencial: Ésta se realizará mediante la prueba U-de Mann-Whitney para grupos independientes entre el grupo que recibió selenio y el grupo que recibió placebo para analizar si existen diferencias en las variables de inflamación y de estrabismo de la escala VISA al comienzo y al final del tratamiento. Al interior de los grupos se realizará una prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas entre las variables antes mencionadas antes y al final del tratamiento con el objeto de evidenciar diferencias al aplicar el tratamiento en los grupos. Se realizará un análisis de ANOVA de medidas repetidas para evidenciar los cambios en las variables dependientes en las diferentes mediciones en el tiempo que se realizarán en el estudio. Las variables cuantitativas serán analizadas con prueba de T de Student o U- de Mann-Whitney dependiendo de la presencia de normalidad. Se considerará un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. Se utilizará el programa SPSS Versión 18 (Chicago, IL).

### **Cronograma de actividades**

Enero reclutamiento de pacientes con orbitopatía tiroidea leve, firma de consentimiento informado, toma de muestras de sangre y toma de mediciones.

Enero inicio de tratamiento 18 pacientes en tratamiento con placebo 2 cápsulas al día y 18 pacientes del grupo selenio 200µg al día.

Abril toma de primer medición de sangre y palpebral a todos los pacientes

Julio toma de segunda medición de sangre y palpebral a todos los pacientes

Agosto análisis estadístico y resultados

---

<sup>2</sup> Anexo 2

## Resultados

Se incluyeron en el estudio 19 pacientes, en el cual el promedio de edad fue de 45.37 años, 14 (73.68%) Mujeres y 5 (26.31%) Hombres. La enfermedad tiroidea que presentaban los pacientes fue la siguiente, 7 pacientes (36.84%) presentaron Enfermedad de Grave's, 9 pacientes (47.36%) con tiroiditis crónica autoinmune, y 3 pacientes (15.78%) Eutiroides. El tratamiento que utilizaron fue yodo radiactivo 5 pacientes (26.31%), Levotiroxina 9 pacientes (47.36%), Tiamazol 2 pacientes (10.52%), y sin tratamiento 3 pacientes (15.78%). El promedio de la duración de los síntomas de orbitopatía tiroidea fue 73 meses 6.08 años. Los síntomas oculares previos al inicio del selenio fueron: Diplopía (78.94%), Sensación de cuerpo extraño (42.10%), asintomáticos (10.5%), Exoftalmos (5.2%), lagrimeo (26.31%), Ojo rojo (15.78%), fotofobia (5.2%), dolor ocular (15.78%). La mayor limitación a las ducciones en los pacientes previo a la toma de selenio fue a la abducción con (36.84%), sigue la limitación a la adducción con (21.05%), infraducción (15.78%) y solo (10.52%) con limitación a la supraducción. La visión en escala de log Mar promedio es de 0.29 en cartilla de Snellen corresponde a 20/40, en cuanto a los signos clínicos 16 pacientes (84.21%) presento inyección conjuntival leve y 3 pacientes (15.78%) sin inyección conjuntival, 9 (47.3%) pacientes presentaron inyección palpebral grado leve y 10 pacientes (53.63%) sin inyección palpebral, 4 pacientes con quemosis leve, 1 con quemosis severa y 14 sin quemosis, 3 con inflamación caruncular y 16 sin inflamación caruncular, 12 pacientes con inflamación palpebral leve, 4 con inflamación palpebral severa y 3 sin inflamación palpebral.

## Conclusiones

La enfermedad de Graves se caracteriza por aumento del estrés oxidativo y un aumento generalizado en los radicales libres de oxígeno, por lo tanto se manifiesta con aumento en la inflamación y en el índice de actividad clínica. Se sabe que el tratamiento antiroideo al igual que el Selenio disminuye la aparición de las especies reactivas del oxígeno es por ello que al añadir selenio a los pacientes los síntomas de inflamación disminuyen comparados con el grupo placebo en los cuales los síntomas persisten e incluso en algunos casos progresa la enfermedad.

De los 19 pacientes estudiados el 73.68% fueron mujeres lo que coincide con la frecuencia 5-10 veces más en mujeres que en hombres, la enfermedad más asociada a orbitopatía tiroidea es la enfermedad de Graves y el tratamiento más frecuente utilizado fue el yodo radiactivo y el Tiamazol. La agudeza visual promedio al inicio del tratamiento fue buena con un promedio de 0.29 en escala de Log Mar.

Los datos de inflamación que más se presentan previos a la administración de selenio son inyección conjuntival y palpebral los cuales coinciden las molestias más frecuentes que presentan los pacientes las cuales son ojo rojo y dolor ocular. Finalmente al ser un grupo exclusivo de orbitopatía tiroidea leve los resultados varían muy poco entre cada grupo de pacientes ya que en algunos casos los pacientes eran asintomáticos, a pesar de presentar actividad.

### **Aspectos éticos**

La ingesta tanto de placebo como de selenio se ha demostrado que no tiene efectos colaterales y por lo tanto es seguro para consumo del ser humano.

### **Financiamiento de la investigación**

Una vez obtenida la aceptación por los tres comités del instituto para la investigación se solicitará el financiamiento por parte del instituto para el medicamento y el placebo..

### **Declaración de conflicto de intereses**

"los autores no tienen ningún conflicto de intereses"

## Anexo 1



**Instituto de Oftalmología**  
"Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP"

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA\*

Título del protocolo: Suplementación oral con Selenio en pacientes con orbitopatía tiroidea leve para reducir la progresión y severidad de la enfermedad tiroidea autoinmune

Investigador principal: Monica Jazmín Almanza Monterrubio

Lugar donde se realizará el estudio: Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad de preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, del cual se le entregará una copia firmada y fechada.

#### 1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Los pacientes con orbitopatía tiroidea leve tienen hasta un 20% de riesgo de progresión de la enfermedad, ese riesgo puede ser disminuido si además de su tratamiento habitual se le añade selenio un antioxidante que reduce los síntomas y la progresión

#### 2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos saber si las capsulas de un medicamento llamado selenio disminuye o evita el avance del daño a los ojos ocasionado por la enfermedad de la tiroides y mejora las molestias que esta misma enfermedad ocasiona

### 3. PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos, Antecedentes, médicos, y la constancia que tiene para tomar tratamientos vía oral. Para el estudio se dividirá en dos grupos uno que utilizará un placebo el cual consisten en una capsula o tableta sin medicamento únicamente 100 µg de almidón dos veces al día y otro grupo de selenio 100 µg dos veces al día.

### 4. MOLESTIAS O RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

La toxicidad aguda por selenio es excepcional, por lo general es de manera accidental o criminal, y las cantidades son muy importantes, 250mg en una sola ingesta, puede causar síntomas como debilidad muscular, irritabilidad, espasmos respiratorios, necrosis hepática, dermatitis y pérdida de pelo. La toxicidad crónica se da por consumo de 3200 a 6700µg/día y puede causar lesiones eritematosas en piel, signos neurológicos centrales como convulsiones o periféricos como polineuritis. La dosis letal en el ser humano varía entre 500mg a 1 g de selenio en forma mineral.

Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera implica

Tomar agudeza visual y marcadores de inflamación en los ojos en la primer visita, a los 3 meses y a los 6 meses y una toma de sangre para evaluar las hormonas tiroideas y sus anticuerpos.

La segunda parte del estudio se le aplicará.

A un grupo se le administrarán 100µg de selenio dos veces al día durante 6 meses y a otro grupo 100µg de placebo dos veces al día durante seis meses.

Puede haber efectos secundarios por sobredosis del tratamiento que nosotros desconozcamos.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención Se podrá comunicar con la Dra. Monica Almanza Monterrubio al teléfono del instituto (54 42 17 00 extensión del departamento de oculoplástica) quien le suspenderá el tratamiento y será valorado de inmediato.

### 5. BENEFICIOS QUE PUEDE OBTENER DEL ESTUDIO

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que los tratamientos antitiroideos como el Metimazol disminuyen la formación de especies reactivas del

oxígeno al igual que cierta suplementación con antioxidantes incluyendo el selenio. En un estudio aleatorizado doble ciego en el cual se administraron a tres grupos diferentes placebo, pentoxifilina y selenio, se observó mejoría en la calidad de vida y disminución en la progresión de la orbitopatía tiroidea

Con este estudio conocerá de manera clara si usted tiene beneficio del uso de antioxidantes como el selenio en el curso de la orbitopatía tiroidea leve y de esta forma disminuir los síntomas que le pueda causar

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido de la suplementación oral con Selenio en pacientes con orbitopatía tiroidea leve para mejorar los síntomas y evitar la progresión de la enfermedad.

#### 6.- ACLARACIONES:

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria
- Los medicamentos utilizados serán proporcionados con el médico investigador, sin embargo las muestras de sangre al inicio a los 3 y 6 meses los deberá pagar cada paciente.
- En el proceso del estudio usted podrá solicitar información sobre cualquier pregunta y/o aclaración de cualquier duda acerca de los procedimientos riesgos y beneficios. Si requiere ampliar información sobre su participación en el estudio puede comunicarse con la Dra. Mónica Almanza al teléfono de la Institución 54 42 17 00 extensión de oculoplástica.
- Si decide participar en el estudio usted puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo manifestar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad. Sin que esto cree perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- El investigador tiene la obligación de proporcionarle información actualizada sobre los avances del estudio.
- En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.
- No recibirá pago por su participación

- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación a participar en este estudio.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

### 7. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Nombre y firma del participante o del padre o tutor \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ No. \_\_\_\_\_  
Teléfono \_\_\_\_\_

Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre                      Firma                      Parentesco                      Fecha

Domicilio \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

No. Telefónico: \_\_\_\_\_

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre                      Firma                      Parentesco                      Fecha

Domicilio \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

No. Telefónico: \_\_\_\_\_

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha

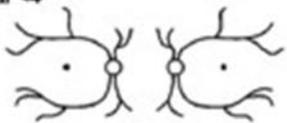
\_\_\_\_\_  
No. Telefónico

\* Este Consentimiento Informado ha sido aprobado por unanimidad en el Comité de Ética en Investigación de nuestro Instituto, con fundamento en los Artículos 20, 21, 22 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

## Anexo 2

<b>VISA CLASSIFICATION:</b>			Patient Label:	
Date:	Visit #:			
<b>ORBITOPATHY</b>	<b>THYROID</b>			
Time since onset:	Time since onset:			
Progress:	Progress:			
Tempo:	Status:	<b>GENERAL</b>		
Symptoms:	Symptoms:	Smoking:		
Therapy:	Anti-thyroid meds:	Family Hx:		
	Radioactive iodine:	Medical Hx:		
		Allergies:		
		Meds:		

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

## Bibliografía

- C. Marocci, G. K. (2011). Selenium and the course of Grave's Orbitopathy. *The New England Journal of Medicine*, 1920-31.
- C. Marocci, L. M. (2012). Oxidative Stress in Grave's Disease. *European Thyroid Journal*, 80-87.
- Césarini, J. P. (2008). *Le sélénium: actualités*. Paris: Fedele.
- Dharmasena, A. (2014). Selenium supplementation in thyroid associated Ophthalmopathy: an update. *Int J Ophthalmol*, 365-375.
- H. Leonidas, S. B. (2015). Selenium an element for life. *Endocrine*, 765-775.
- J. Khong, R. G. (2014). Serum Selenium status in Grave's disease with or without orbitopathy: a case control study. *Clinical Endocrinology*, 905-910.
- K. Winther, T. W. (2014). The Chronic autoimmune thyroiditis quality of life trial (CATALYST): study protocol for a randomized control trial . *Trials*, 15:115.
- Marocci. (2012). Treatment options for Grave's orbitopathy. *Expert Opin. Pharmacother*, 795-806.
- T. Watt, P. C. (2013). Selenium supplementation for patients with Grave's orbitopathy hyperthyroidism (the GRASS trial) : study protocol for a randomized controlled trial . *Trials*, 14-19.
- Wilmar, M. (2012). Grave's orbitopathy: Management of difficult cases. *Indian J Endocrinol Metab*, 150-152.
- Zarkovic, M. (2012). The role of oxidative stress on the pathogenesis of Grave's disease. *Journal of Thyroid Research*, 1-5.