



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

**DETERMINACIÓN DE IL-6 EN LÁGRIMA DE PACIENTES CON ORBITOPATÍA
TIROIDEA Y SU CORRELACIÓN CON LA ACTIVIDAD CLÍNICA**

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:
DRA. NAYELI ALCARAZ LARES

TUTOR
DR. ANGEL NAVA CASTAÑEDA
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ÓRBTA Y OCULOPLÁSTICA
INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA "CONDE DE VALENCIANA"

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 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
- Marco Teórico	4
- Pregunta de Investigación	6
- Justificación	6
- Hipótesis	6
- Objetivo General	6
- Objetivos Específicos	6
- Materiales	7
- Métodos	7
- Diseño del estudio	8
- Tamaño de muestra	9
- Variables de estudio	9
- Análisis Estadístico	10
- Aspectos Éticos	10
- Aspectos de Bioseguridad	10
- Financiamiento y Sitio de Investigación	11
- Declaración de Conflicto de Intereses de los Investigadores	11
- Cronograma de Actividades	11
- Resultados	12
- Conclusiones	13
- Bibliografía	13
- Apéndice	15

“DETERMINACIÓN DE IL-6 EN LÁGRIMA DE PACIENTES CON ORBITOPATÍA TIROIDEA Y SU CORRELACIÓN CON LA ACTIVIDAD CLÍNICA”

1 INTRODUCCIÓN

La orbitopatía tiroidea (OT) es una patología común, aunque la prevalencia en pacientes eutiroideos o hipotiroideos es mucho menor, algunos estudios reportan entre un 1.6 a un 8.6% y suele presentarse en el 50% de los pacientes con enfermedad de Graves, de los cuales, aproximadamente sólo el 3 al 5% desarrollan enfermedad orbitaria severa, esta incluye quemosis, proptosis y pérdida visual.

La hipótesis de la patogénesis de la OT considera la asociación entre la enfermedad tiroidea y la enfermedad orbitaria, concluyendo que es una enfermedad autoinmune que involucra la participación de células T autoreactivas específicas para uno o más antígenos presentes y compartidos por la glándula tiroidea y el tejido orbitario, en particular el receptor para TSH o TSHR (Thyroid Stimulated Hormone Receptor). De esta forma, las células T migran hacia la órbita en donde reconocerán los antígenos presentados las APC (antigen presenting cells) y se iniciará un proceso inflamatorio que conduce a la síntesis de diversas citocinas, las cuales estimularán la activación y proliferación de fibroblastos, la diferenciación de pre-adipocitos en adipocitos y la secreción y depósito de glucosaminoglucanos que conllevan al desarrollo de edema del tejido periorbitario. Estos eventos en forma conjunta conducirán al incremento del contenido orbitario (aumento de tejido fibroadiposo e infiltrado de linfocitos en los músculos extraoculares) lo cual explica “mecánicamente” la mayoría de las manifestaciones clínicas de la OT.

Se ha documentado que la IL-6 e IFN- γ potencian la síntesis de glucosaminoglucanos por los fibroblastos en respuesta a la IL-1 sintetizada por APC, además se postula que la presencia de estas citocinas tienen actividad pivote en la patogénesis de la OT. Los trabajos que apoyan esta propuesta han descrito que la IL-6 favorece la expresión del antígeno compartido, es decir, el TSHR en el tejido orbitario y consecuentemente las manifestaciones clínicas de la OT.

Basado en observaciones previas, la infiltración de linfocitos y edema intersticial (ambos signos de un proceso inflamatorio), también ocurren en las glándulas lagrimales de pacientes con OT activa, esto se ha reportado en algunos estudios que demuestran que la glándula lagrimal aumenta de

tamaño significativamente y que este aumento puede ser favorecido por la producción de citocinas pro-inflamatorias, en particular, la IL-6 que participa en los mecanismos de daño de la OT; el incremento de la concentración de citocinas como la IL-6, podría ser un marcador que indique el grado de actividad de la enfermedad. Nuestro propósito era evaluar si el aumento de la concentración de IL-6 en la lágrima de los pacientes con OT puede estar asociado con un mayor grado de actividad y utilizarse como un marcador pronóstico de la enfermedad.

2 MARCO TEÓRICO

La orbitopatía tiroidea (OT) es una patología común, aunque la prevalencia en pacientes eutiroideos o hipotiroideos es mucho menor, algunos estudios reportan entre un 1.6 a un 8.6% y suele presentarse en el 50% de los pacientes con enfermedad de Graves, de los cuales, aproximadamente sólo el 3 al 5% desarrollan enfermedad orbitaria severa, esta incluye quemosis, proptosis y pérdida visual¹⁻⁶.

El inicio de la OT por lo general es concomitante con el del hipertiroidismo, aunque esta también puede preceder al inicio de la enfermedad o presentarse en forma más tardía. El curso natural aún no se encuentra completamente comprendido; se ha establecido que consta de un periodo inicial de inflamación (fase activa), posteriormente uno de estabilización (fase de meseta) y finalmente de remisión espontáneamente (fase inactiva)⁷.

La hipótesis de la patogénesis de la OT considera la asociación entre la enfermedad tiroidea y la enfermedad orbitaria, concluyendo que es una enfermedad autoinmune que involucra la participación de células T autoreactivas específicas para uno o más antígenos presentes y compartidos por la glándula tiroidea y el tejido orbitario, en particular el receptor para TSH o TSHR (*Thyroid Stimulated Hormone Receptor*)⁸. De esta forma, las células T migran hacia la órbita en donde reconocerán los antígenos presentados las APC (*antigen presenting cells*) y se iniciará un proceso inflamatorio que conduce a la síntesis de diversas citocinas, las cuales estimularán la activación y proliferación de fibroblastos, la diferenciación de pre-adipocitos en adipocitos y la

secreción y depósito de glucosaminoglucanos que conllevan al desarrollo de edema del tejido periorbitario⁹. Estos eventos en forma conjunta conducirán al incremento del contenido orbitario (aumento de tejido fibroadiposo e infiltrado de linfocitos en los músculos extraoculares) lo cual explica “mecánicamente” la mayoría de las manifestaciones clínicas de la OT¹⁰.

Debido a que el infiltrado de los linfocitos en el tejido orbitario puede justificar la patogénesis de la OT, existen estudios clínicos en los que se ha evidenciado los diferentes patrones de producción de citocinas por las células T orbitarias, es decir, con un predominio hacia Th1 (*T helper-1*) (Interleucina IL-2, interferón gamma IFN- γ y Factor de Necrosis Tumoral alfa TNF- α) o un hacia un patrón Th2 (IL-4, -5 y -10)¹⁸. De esta forma, es posible que el predominio hacia un patrón Th1 prevalezca en fases tempranas, mientras que el patrón Th2 lo haga en fases tardías de la OT. Se ha documentado que la IL-6 e IFN- γ potencian la síntesis de glucosaminoglucanos por los fibroblastos en respuesta a la IL-1 sintetizada por APC, además se postula que la presencia de estas citocinas tienen actividad pivote en la patogénesis de la OT¹³. Los trabajos que apoyan esta propuesta han descrito que la IL-6 favorece la expresión del antígeno compartido, es decir, el TSHR en el tejido orbitario y consecuentemente las manifestaciones clínicas de la OT¹⁴⁻¹⁶.

Existen varias clasificaciones de la OT, sin embargo una de las más utilizadas es la clasificación Clinical Activity Score (CAS). Esta clasifica la OT en términos de su espectro de presentación clínica, basándose en la presencia o no de factores inflamatorios que nos revelen la actividad de la enfermedad. Se responden 7 preguntas, cada una con un valor de 1 punto, un resultado igual o mayor de 3 puntos se considera significativa de actividad de la OT.²⁰

Basado en observaciones previas, la infiltración de linfocitos y edema intersticial (ambos signos de un proceso inflamatorio), también ocurren en las glándulas lagrimales de pacientes con OT activa, esto se ha reportado en algunos estudios que demuestran que la glándula lagrimal aumenta de tamaño significativamente y que este aumento puede ser favorecido por la producción de citocinas pro-inflamatorias, en particular, la IL-6 que participa en los mecanismos de daño de la OT²⁰⁻²¹; el incremento de la concentración de citocinas como la IL-6, podría ser un marcador que indique el grado de actividad de la enfermedad^{20,21}.

3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El aumento de la concentración de IL-6 en la lágrima de los pacientes con OT puede estar asociado con un mayor grado de actividad?

4 JUSTIFICACIÓN

Basado en observaciones previas, el daño de la OT es debido al desarrollo de un proceso inflamatorio que incluye la infiltración celular inducida por la presencia de citocinas, en particular la IL-6. Al encontrarse asociación entre el aumento de concentración de IL-6 en la lágrima y una mayor actividad de la enfermedad, esta podría convertirse en un biomarcador para el pronóstico de la enfermedad y de respuesta al tratamiento.

5 HIPÓTESIS

El aumento de la concentración de IL-6 en la lágrima de los pacientes con OT puede estar asociado con un mayor grado de actividad y utilizarse como un marcador pronóstico de la enfermedad.

6 OBJETIVO GENERAL

Determinar la concentración de IL-6 en la lágrima de pacientes con OT en fase activa y correlacionarla con la actividad clínica.

7 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Seleccionar los pacientes con OT activa.
2. Determinar el grado de severidad de la OT mediante CAS.
3. Determinar la concentración de IL-6 en la lágrima de los pacientes con OT en fase activa.
4. Correlacionar la concentración de IL-6 en lágrima con el grado de la actividad clínica en los pacientes con OT en fase activa.

8 MATERIALES

1. Exoftalmometro de Hertel.
2. Lámpara de Hendidura Zeiss.
3. Tiras estériles de fluoresceína.
4. Regla milimétrica.
5. Tubos capilares estériles.
6. Solución estéril para irrigación BSS® (solución balanceada).
7. Micropipetas manuales eppendorf® de 1000µl, 200µl, 100µl y 10µl.
8. Centrífuga 5810 y Microcentrífuga 5415R (Eppendorf®).

9. Kit Cytometric Bead Arrays-CBA (BD Biosciences).
10. FACS Flow (BD Biosciences).
11. FACS Verse cell sorter BD Biosciences equipado con la aplicación BD FACSuite software® Versión 1.0.5.3841.

9 MÉTODOS

Para la selección de los pacientes y controles sanos en la consulta de oculoplástica del Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana, I. A. P.” se considerarán los siguientes criterios.

9.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de OT.
2. Cuadro clínico de OT activa e inactiva en el momento de consulta de oculoplástica.
3. Pacientes en edad entre los 20 y 60 años de edad.
4. Firma de consentimiento y/o asentimiento informado.

9.2 Criterios de exclusión

1. Pacientes que presenten alguna otra forma de OT secundaria a enfermedad distinta a Graves.
2. Pacientes con diagnóstico de conjuntivitis papilar gigante, queratoconjuntivitis o dermatconjuntivitis de contacto o infecciosa.
3. Coexistencia de otra enfermedad oftalmológica inflamatoria de origen no alérgico o alérgico.
4. Coexistencia de alguna otra enfermedad autoinmune sistémica u oftalmológica.
5. Embarazo o lactancia.

9.3 Criterios de eliminación

1. Pacientes de los cuales no se pueda procesar la muestra.
2. Muestra biológica insuficiente.
3. Abandono del estudio por decisión del paciente.
4. Retiro del consentimiento informado.

9.4 Procedimientos generales

9.4.1 Valoración Clínica

A) Valoración Oftalmológica

Para la valoración oftalmológica se utilizará el exoftalmometro de Hertel para medir el grado de proptosis, se considerará positivo con valor \geq de 19 mm. Se utilizara la clasificación de CAS

para determinar la actividad de la OT. Se responderán de acuerdo a la exploración. Se considerará como activa con una puntuación igual o mayor de 3/7 puntos.

Clinical Activity Score (CAS)

- Dolor espontaneo retrobulbar o sensación de opresión del globo ocular.
- Dolor con los movimientos oculares.
- Eritema palpebral.
- Hiperemia de conjuntiva.
- Edema palpebral.
- Edema de carúncula y/o plica.
- Edema/quemosis conjuntival.

CAS de seguimiento

- Aumento de proptosis en 2 mm o más en un periodo de 1-3 meses.
- Pérdida de visión de una línea o más en un periodo de 1-3 meses.
- Disminución de motilidad en 5 grados o más en un periodo de 1-3 meses.

9.4.2 Valoración Inmunológica.

A) Obtención de lágrima

Bajo previa autorización y firma del consentimiento y asentimiento informado se obtendrá la muestra de lágrima que se recolectará del fondo de saco inferior previa instilación de 100 μ L (1 gota) de solución salina balanceada BSS® 0.9%, por medio de tubo capilar y se colocará en un tubo cónico de polipropileno de 600 μ L. Se realizará el mismo proceso en ambos ojos. Posteriormente se adicionaran 2mL de inhibidor de proteasas (Protease Inhibitor Mix, G&E Healthcare®, USA) y se almacenará a -80°C hasta su procesamiento.

B) Determinación de las concentraciones de IL-6 en lágrima.

La determinación de IL-6 en lágrima se realizará mediante rearrreglos por citometría de flujo (Cytometric Bead Arrays-CBA) según la metodología propuesta por el fabricante (BD Biosciences®, San Diego, CA; USA). Brevemente, se determinará la IL-6 y a partir de una concentración inicial de 5000 pg/mL. Posteriormente se adicionará, tanto a los estándares como a las muestras, el reactivo de detección de ficoeritrina (PE, por sus siglas en inglés Phycoerithrin), incubándose por 3 horas a temperatura ambiente y en oscuridad. La detección y el análisis de los resultados se realizará en un citómetro FACS Verse con el software BD CBA® o FCAP®, ambos de BD Biosciences. Los resultados serán expresados en pg/mL. Los valores normales de la concentración de IL-6 se tomaran a partir de los sujetos sanos que se incluirán en este estudio. También se medirán otras citosinas, así como TGF-beta, el cual está asociado a la remodelación de matriz extracelular.

10 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio clínico prospectivo.

11 TAMAÑO DE MUESTRA

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó una fórmula para estimar una media una alfa de 0.05 y beta de 0.2 con un poder de 80% tomando en cuenta la desviación estándar de la concentración de interleucina 6 en la literatura total de 15 pacientes por grupo.

$$d = 2$$

$$S = 16$$

$$Z\alpha = 1,96$$

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * S^2}{d^2}$$

12 VARIABLES DE ESTUDIO

Tabla 1.

Variable	Definición conceptual	Definición Operativa	Tipo de variable
Actividad clínica de la Orbitopatía Tiroidea.	Son los signos inflamatorios y síntomas presentados cuando la Orbitopatía Tiroidea se encuentra activa.	Se utilizara la escala CAS, se considerará como activa con una puntuación igual o mayor de 3/7 puntos.	Dependiente Cualitativa
Grado de severidad de la Orbitopatía Tiroidea	Escala en la que se evalúan signos clínicos de Orbitopatía Tiroidea	Se reportará con valores numéricos de acuerdo a signos y síntomas	Independiente Cuantitativa discreta
Concentración de IL-6 en lágrima	Citocina con la capacidad de inhibir la síntesis de citocinas pro-inflamatorias de células T y monocitos.	Se reportara en pg/mL	Dependiente Cuantitativa continua
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de la persona.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta su inclusión en el estudio.	Independiente Cuantitativa continua
Sexo	Características biológicas que clasifican a las personas en hombres y mujeres.	Hombre o mujer	Independiente Cualitativa

Tratamiento de rescate: esteroides tópico/inmunosupresor tópico por razón necesaria.

13 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Estadística descriptiva de las variables demográficas.
2. Estadística inferencial utilizando prueba de correlación de Spearman entre el grado de severidad según la escala de Cas y los valores de Il-6 y el nuevo valor que te recomendaron medir. Se considerará un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Se utilizará el programa SPSS Versión 18 (Chicago, IL. USA).

14 ASPECTOS ÉTICOS

A todos los pacientes que decidan participar en el estudio se les proporcionará un consentimiento y asentimiento informado, los cuales deberán ser firmados para poder ser parte del mismo. Este protocolo se basa en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, los principios éticos de la Declaración de Helsinki y las E1, Declaraciones de la *International Conference of Harmonization*. El consentimiento informado se muestra como anexo al final de este protocolo.

15 ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

La Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente, define como residuos peligrosos a todos aquellos residuos que, por sus características corrosivas, reactivas, explosivas, tóxicas, inflamables y biológico-infecciosas representan un peligro para el equilibrio ecológico o el ambiente; los residuos que se deriven serán manejados en términos de la propia ley, su reglamento y normas oficiales mexicanas que expida la Secretaria del Medio Ambiente y Recursos Naturales, previa opinión de diversas dependencias que tengan alguna injerencia en la materia correspondiéndole a la citada SEMARNAT su regulación y control.

Los residuos peligrosos biológico-infecciosos (RPBI) serán manejados de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-0870ECOL-SSA1-2002. La disposición de residuos dentro de las instalaciones del Instituto se resume en la tabla 2.

Tabla 2
Disposición de residuos de acuerdo a su estado físico.

Tipo de residuo	Estado físico	Envasado	Color
Sangre	Líquido	Recipientes herméticos	Rojo
Cultivos	Sólido	Bolsas de polietileno	Rojo
Patológicos	Sólidos	Bolsas de polietileno	Amarillo
	Líquidos	Recipientes herméticos	Amarillo
Residuos no anatómicos	Sólidos	Bolsas de polietileno	Rojo
	Líquidos	Recipientes herméticos	Rojo
Objetos punzocortantes	Sólidos	Recipientes rígidos polipropileno	Rojo

16 FINANCIAMIENTO Y SITIO DE LA INVESTIGACIÓN

El Financiamiento será otorgado por el Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana”.

17 DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS INVESTIGADORES.

Los investigadores declaran que no tienen algún conflicto de intereses.

18 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Las actividades realizadas durante el periodo que comprende del mes de Octubre del año 2015 al mes de Junio del año 2016 se muestran de manera esquematizada en la tabla 3.

Tabla 3
Cronograma de actividades 2015-2016.

Mes	Actividad	
Octubre 2015	Realización del marco teórico y entrega del protocolo al comité de investigación del instituto.	
Noviembre-Marzo 2016	Se reclutarán a los pacientes que serán estudiados y se les realizará la toma de muestra de lagrime	
Abril-Junio 2016	Se analizarán los resultados y se obtendrán conclusiones	Se publicará en revista indexada

19 RESULTADOS

Se incluyeron 30 pacientes de los cuales 20 eran mujeres (66.66%) y 10 hombres (33.34%). Se dividieron en 2 grupos: pacientes activos y los pacientes inactivos.

De los pacientes del grupo de inactivos se incluyeron 10 mujeres (66.66%) y 5 hombres (33.34%). La edad promedio fue de 44.6 años, la edad mínima fue de 21 años y la edad máxima de 62 años. El estado tiroideo fue: 1 paciente eutiroideo (6.66%), 12 pacientes hipotiroideos (80.0%), 2 pacientes hipertiroideos (13.33%). Dentro de los pacientes hipotiroideos, 6 de ellos eran hipertiroideos al momento de diagnóstico. 13 pacientes recibían tratamiento vía oral con levotiroxina (86.66%), 2 no lo recibía (13.33%). 8 pacientes recibieron tratamiento con yodo radiactivo (53.33%) y 7 pacientes no lo recibieron (46.66%). 1 paciente era fumador activo (6.66%), 13 no fumaban (86.66%), y 1 lo suspendió al momento del diagnóstico (6.66%).

De los pacientes del grupo activos se incluyeron 10 mujeres (66.66%) y 5 hombres (33.34%). La edad promedio fue de 49.6 años, la edad mínima fue de 35 años y edad máxima de 76 años. El estado tiroideo fue: 3 pacientes eutiroideos (20%), 6 pacientes hipotiroideos (40%), 6 pacientes hipertiroideos (40%). 1 paciente de los eutiroideos era hipertiroideo al momento del diagnóstico, y 2 pacientes hipotiroideos eran hipertiroideos al momento del diagnóstico. 4 pacientes recibían tratamiento vía oral con levotiroxina (26.66%), 11 no lo recibía (73.33%). 4 pacientes recibieron tratamiento con yodo radiactivo (26.66%) y 11 no lo recibió (73.33%). 3 pacientes eran fumadores activos (20%), 9 no fumaban (60%), y 3 lo suspendió al momento del diagnóstico (20%).

Los resultados de la medición de IL-6 en el suero de los pacientes de ambos grupos fue el siguiente mostrado en la Tabla 4.

	INACTIVOS IL-6 SUERO(pg/ml)	ACTIVOS IL-6 SUERO (pg/ml)
1	3,204,410	3,724,475
2	3,248,328	3,761,257
3	3,270,428	3,794,423
4	3,337,452	3,798,312
5	3,416,925	3,810,739
6	3,428,400	3,823,188
7	3,497,782	3,832,430
8	3,521,140	3,860,692
9	3,639,720	3,873,267
10	3,675,748	3,873,267
11	3,687,977	3,936,582
12	3,688,228	3,962,140
13	3,700,111	3,736,539
14	3,712,278	3,877,124
15	3,712,435	3,978,455

Tabla 4. Concentración de IL-6 en suero.

20 CONCLUSIONES

Podemos concluir que es una enfermedad que se puede presentar en un rango importante de edad, sin embargo los pacientes activos presentaban una edad mayor en comparación a los del grupo de inactivos. En ambos grupos fueron más pacientes mujeres que hombres, lo cual se relaciona con lo que ya se conoce de este tipo de enfermedades autoinmunes, las cuales son más frecuentes en mujeres. En cuanto al estado tiroideo se evidenció que la gran mayoría de los pacientes inactivos eran hipotiroideos, a diferencia de los pacientes del grupo de activos, los cuales presentaron el mismo número de hipotiroideos como hipertiroideos. Podríamos concluir que el estado hipertiroideo se relaciona directamente con actividad. La mayoría de los pacientes activos no toma levotiroxina, esto por el hecho de que la mayoría son hipertiroideos. Lo mayoría de los paciente que recibieron yodo radiactivo son pacientes que se encuentra inactivos, mismos que pasaron de ser hipertiroideos a hipotiroideos. Esto remarca de nuevo la importancia de los niveles de hormonas tiroideas en la actividad a nivel orbitario. Suman 4 pacientes que fuman entre ambos grupos, 3 de los cuales son del grupo de activos, lo cual confirma lo descrito previamente en la literatura relacionando el tabaquismo con el mal control de la orbitopatía tiroidea y su actividad.

Los niveles de IL-6 en suero de los pacientes de ambos grupos nos muestra que se encuentran en niveles mayores los paciente con actividad, lo cual confirmaría la hipótesis de que el aumento de concentración de IL-6 en los pacientes con OT puede estar asociado con un mayor grado de actividad y utilizarse como un marcador pronóstico de la enfermedad.

21 BIBLIOGRAFÍA

1. Wiersinga W. M, Bartalena L. Epidemiology and Prevention of Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid* 2002;10:855-60.
2. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996;121:284-90.
3. Khoo DH, Eng PH, Ho SC, et al. Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels. *Thyroid* 2000;10:1093-100.
4. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, et al. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;120:473-8.
5. Paunkovic J, Paunkovic N. Does autoantibody-negative Graves' disease exist? A second evaluation of the clinical diagnosis. *Horm Metab Res* 2006;38:53-6.
6. Eckstein AK, Losch C, Glowacka D, et al. Euthyroid and primarily hypothyroid patients develop milder and significantly more asymmetrical Graves' ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1052-6.
7. Perros P, Crombie AL, Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid-associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42:45-50.

8. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000;21:168–99.
9. Bahn RS. Pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: the cycle of disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1939–46.
10. Feldon SE, Park DJJ, O'Loughlin CW, et al. Autologous Tlymphocytes stimulate proliferation of orbital fibroblasts derived from patients with Graves' ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;46:3913–21.
11. Drexhage HA. Are more than antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor that meet the eye in Graves' disease? *Endocrinology* 2005;147:9 –12.
12. Naik V, Naik M, Goldberg R, Smith T, Douglas R. Immunopathogenesis of thyroid eye disease: emerging paradigms. *Surv Ophthalmol*. 2010 May-Jun;55(3):215-26
13. Bradley E. Graves Ophthalmopathy. *Ophthalmol* 2001, 12:347–351.
14. Agretti P, Chiovato L, De Marco G, et al. Real time PCR provides evidence for thyrotropin receptor mRNA expression in orbital as well as in extraorbital tissues. *Eur J Endocrinol* 2002;147:733–9.
15. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev* 2003;24:802–35.
16. Bartalena L, Lai A, Compri E, Marcocci C, Tanda M. Novel immunomodulating agents for Graves orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2008 Jul-Aug;24(4):251-6
17. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Cytokine signaling--regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med* 2000; 28 (Suppl):N3- 12.
18. Ujhelyi B, Gogolak P, Erdei A, Nagy V, Balazs E, Rajnavolgyi E, et al. Graves' Orbitopathy Results in Profound Changes in Tear Composition: A Study of Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Seven Cytokines. Thyroid. 2012 Apr;22(4):407-14
19. Dolman P, Rootman J. VISA classification for Graves' Orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2006 Sep-Oct;22(5):319-24
20. Luigi Bartalena, Baldeschi, Dickinson. Consensus Statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on Management of Graves' Orbitopathy. *THYROID* Volume 18, Number 3.

21 APÉNDICE

Apéndice 1: Consentimiento Informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo: “DETERMINACIÓN DE IL-6 EN LÁGRIMA DE PACIENTES CON ORBITOPATÍA TIROIDEA Y SU CORRELACIÓN CON LA ACTIVIDAD CLÍNICA”

Investigador principal: Dra. Nayeli Alcaraz Lares

Lugar donde se realizará el estudio: Instituto de Oftalmología Fundación 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.

Se realizará el estudio con la finalidad de investigar el nivel de interleucina 6 el cual es una proteína que se encuentra relacionada con el grado de inflamación y conocer las características de cada paciente, lo cual nos proporcionará información suficiente para conocer el pronóstico de su enfermedad en un futuro.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos **Conocer el nivel de interleucina 6 (proteína relacionada con la inflamación) en la lágrima de pacientes con orbitopatía tiroidea.**

3. PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos, antecedentes médicos, y se tomará una muestra de su propia lágrima la cual se mantendrá en las condiciones necesarias en el laboratorio para poder procesarlas, el procedimiento no es doloroso, se colocará una gota de solución salina balanceada y se tomará dicha muestra con un tubo de cristal, para posteriormente almacenarlas en el laboratorio para su procesamiento, lo cual no causa efectos adversos en sus ojos.

Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera implica la realización de la historia clínica detallada y la revisión oftalmológica completa en el consultorio, evaluando las características de su padecimiento y confirmando el diagnóstico de orbitopatía tiroidea para lo cual usted ya se ha realizado estudios de laboratorios específicos así como tomografía computada para conocer la fase y la gravedad de su padecimiento.

La segunda parte del estudio consistirá en la toma de muestra de la lágrima con las medidas necesarias para poder realizar su procesamiento en el laboratorio. La toma de muestra de lágrima se ha realizado en otros estudios y no se han reportado efectos secundarios o eventos adversos por la toma de la misma.

5. BENEFICIOS QUE PUEDE OBTENER DEL ESTUDIO

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que la interleucina 6 se encuentra elevada en pacientes con orbitopatía tiroidea, sin embargo no se ha relacionado con las características clínicas que son propias de su padecimiento y con su pronóstico.

Este estudio permitirá que en un futuro que usted y otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido y conocer el pronóstico de la enfermedad ocular relacionada con la tiroides.

6.- ACLARACIONES:

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- 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 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.

Firma del participante _____

Fecha:

No. Teléfono:

Testigo 1

Nombre

Parentesco

Firma

Fecha

Domicilio

Teléfono

Testigo 2

Nombre

Parentesco

Firma

Fecha

Domicilio

Teléfono

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 apego a ella.

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

Firma del investigador

Fecha

Cualquier duda adicional que surja en el futuro será oportunamente aclarada. Si fuera el caso favor de comunicarse con la Dra. Nayeli Alcaraz Lares, investigador principal de este estudio al: 045(33) 1604 2618 (celular) en casos excepcionales.

También puede consultar con el Dr. Yonathan Omar Garfias Becerra, Presidente del Comité de Ética del Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana" al teléfono: 5442-1700 Ext. 3212.

*** 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.**