Scientific & Education Medical Journal

Una revisión sistemática de la literatura sobre la enfermedad tiroidea ocular dermatolaringologica

Ricardo Andres Fuentes Martínez[1] Liliana Estefania Delgado Bastidas[2] Freddy Ariel Pedraza Felizzola[3] Jaime Alejandro Carvajal Zabala[4] Ivan Lisandro Velasquez Sarasty[5]

1 Ricardo Andres Fuentes Martínez*, Universidad Simón Bolívar Barranquilla, richar.co6@gmail.com
2 Liliana Estefania Delgado Bastidas, Universidad Cooperativa de Colombia Sede Pasto, liesdebas@gmail.com
3 Freddy Ariel Pedraza Felizzola, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, freddy_34_@hotmail.com
4 Jaime Alejandro Carvajal Zabala, Universidad Nacional de Colombia, jacarvajalz1@gmail.com
5 Ivan Lisandro Velasquez Sarasty, Universidad Antonio Nariño, ivanlivelas@hotmail.com

Historia del Artículo:
Recibido el 15 de diciembre 2020
Aceptado el 10 de octubre 2021
On-line el 20 de octubre de 2021

Palabras Clave: Enfermedad tiroidea, exoftalmos, enoftalmos, colágeno, hipertiroidismo e hipotiroidismo.

Keywords: Thyroid disease, exophthalmos, enophthalmos, collagen, hyperthyroidism and hypothyroidism.

Resumen

La enfermedad tiroidea subclínica (ETS) es una condición asintomática de alta prevalencia que incluye el hipertiroidismo subclínico (HiperSC) y el hipotiroidismo subclínico (HipoSC). Ambas formas no tienen síntomas ni signos específicos y solamente pueden ser detectados mediante exámenes hormonales. Las causas más frecuentes de HiperSC son la enfermedad de Graves y el bocio multinodular.
De HipoSC la causa más frecuente es la tiroiditis crónica autoinmune (enfermedad de Hashimoto). El criterio diagnóstico para HiperSC es TSH sérica de ≤0.4mU/L y valores normales deT4 total o libre. El criterio diagnóstico para HipoSC es TSH sérica de 4.5-10mU/L junto con valores normales de T4 total o libre. Ambas se consideran más severas cuando los valores de TSH se alejan del valor normal: <0.1mU/L HiperSC y >10mU/L en HipoSC.
En la ETS las alteraciones cardiovasculares son frecuentes, pero de distinta índole, así en el HiperSC hay mayor riesgo de arritmias supraventriculares mientras en el HipoSC hay un riesgo aumentado de dislipidemia y ateroesclerosis. En este artículo se analizan los aspectos diagnósticos de la ETS, sus complicaciones y se propone un plan de manejo desde una perspectiva clínica. (1).
Durante el actual apartado se expondrán las afecciones patológicas que pueden ocasionar las alteraciones de la tiroides a nivel dermatológico, ocular y otorrinolaringológico, en este último caso particular hace referencia a las lesiones en gran mayoría asociadas con cáncer intervenido de la tiroides. Así como el papel de la ayuda diagnostica en el abordaje del paciente.

Abstract

Subclinical thyroid disease (STD) is a highly prevalent asymptomatic condition that includes subclinical hyperthyroidism (HyperSC) and subclinical hypothyroidism (HypoSC). Both forms have no specific symptoms or signs and can only be detected by hormonal tests. The most common causes of HyperSC are Graves' disease and multinodular goiter.
The most frequent cause Of HypoSC is chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's disease). The diagnostic criteria for HyperSC is serum TSH of ≤0.4mU/l and normal values of total or free T4. The diagnostic criterion for HypoSC is serum TSH of 4.5-10mU/L along with normal values of total or free T4. Both are considered more severe when TSH values are far from normal: <0.1mU/L HyperSC and >10mU/L in HypoSC.
In STDs cardiovascular alterations are frequent, but of different kinds, so in HyperSC there is a greater risk of supraventricular arrhythmias while in HypoSC there is an increased risk of dyslipidemia and atherosclerosis. This article analyzes the diagnostic aspects of STDs, their complications and proposes a management plan from a clinical perspective. (1).
During the current section, the pathological conditions that can cause thyroid alterations at the dermatological, ocular and otolaryngological level will be exposed, in the latter case, it refers to the lesions in large majority associated with thyroid cancer. As well as the role of diagnostic help in the approach of the patient.

* Autor para correspondencia:
Ricardo Andres Fuentes Martínez, Universidad Simón Bolívar Barranquilla, richar.co6@gmail.com

Cómo citar:
Fuentes Martinez et al. Una revisión sistemática de la literatura sobre la enfermedad tiroidea ocular dermatolaringológica. S&EMJ. Año 2021; Vol. 4: 19-34.

Introducción

La Enfermedad Tiroidea S es un trastorno funcional de la glándula tiroidea de alta prevalencia, asintomática y solo detectable mediante exámenes hormonales de laboratorio. El rango normal de TSH está situado entre 0.5-4.5mU/L. Estos valores corresponden a los encontrados en el 95% de la población general, sin que ello signifique que el 5% restante tenga un trastorno o anormalidad tiroidea.(2-3-4)

La enfermedad ocular de Graves, a veces se llama oftalmopatía de Graves o enfermedad ocular de Graves, es una enfermedad autoinmune en la que el sistema inmunológico causa inflamación e hinchazón y estimula la producción de tejido muscular y grasa detrás del ojo. (2-3-4). La glándula tiroides hiperactiva (hipertiroidismo) generalmente es causada por esta enfermedad; Se estima que la mitad de las personas con dicha enfermedad, desarrollan enfermedad ocular tiroidea. En algunas personas, la enfermedad ocular tiroidea puede ocurrir con niveles normales de hormonas tiroideas (eutiroide) o niveles bajos de hormonas tiroideas (hipotiroidismo).(4-5)

Según la causa etiológica se distinguen dos tipos:

1) Exógeno: causado por administración excesiva de levo tiroxina sódica (L-T4) en casos de tratamiento para bocio, supresión de TSH en el post operado de cáncer tiroideo o dosis de sustitución mayores a las requeridas en casos de hipotiroidismo (5).

2) Endógeno: causado por las mismas condiciones que originan el hipertiroidismo clínico, es decir: la enfermedad de Graves y el bocio multilocular tóxico. (6)

Objetivo

Describir las principales afecciones patológicas de la enfermedad tiroidea a nivel cutáneo, óptico y otorrinolaringológico desde la perspectiva del apoyo imageneologico.

Método

Se realizó una búsqueda en diferentes bases de datos, (*Pubmed, Google Academics, Science Direct*) en donde se escogió una totalidad de 400 artículos, de los cuales se clasificaron los 61 más relevantes, entre el año 2018 hasta la fecha, que contenían información actualizada y relevante, sobre las diferentes patologías que se manifiestan de manera incipiente, las patologías tiroideas a nivel cutáneo, oftalmológico y otorrinolaringológico, así como sobre el papel de la imagenología en el diagnóstico y seguimiento.

Introduction

Thyroid disease is a functional disorder of the thyroid gland of high prevalence, asymptomatic and only detectable by laboratory hormonal tests. The normal range of TSH is between 0.5 -4.5mU/L. These values correspond to those found in 95% of the general population, without this meaning that the remaining 5% have a thyroid disorder or abnormality. (2-3-4)

Graves' eye disease, sometimes called Graves' ophthalmopathy or Graves' eye disease, is an autoimmune disease in which the immune system causes inflammation and swelling and stimulates the production of muscle tissue and fat behind the eye. (2-3-4). The overactive thyroid gland (hyperthyroidism) is usually caused by this disease; It is estimated that half of people with this disease develop thyroid eye disease. In some people, thyroid eye disease can occur with normal levels of thyroid hormones (euthyroid) or low levels of thyroid hormones (hypothyroidism). (4-5)

According to the etiological cause, two types are distinguished:

***1) Exogenous**: caused by excessive administration of levo thyroxine sodium (L-T4) in cases of treatment for goiter, suppression of TSH in the post-operated thyroid cancer or replacement doses higher than those required in cases of hypothyroidism (5).*

***2) Endogenous**: caused by the same conditions that cause clinical hyperthyroidism, that is: Graves' disease and toxic multilocular goiter. (6)*

Objective

To describe the main pathological conditions of thyroid disease at the cutaneous, optical and otolaryngological levels from the perspective of imaging support.

Method

A search was carried out in different databases (Pubmed, Google Academics, Science Direct) where a total of 400 articles were chosen, of which the 61 most relevant were classified, between the year 2018 to date, which contained updated and relevant information, on the different pathologies that manifest themselves in an incipient way, thyroid pathologies at the cutaneous, ophthalmological and otolaryngological level, as well as on the role of imaging in diagnosis and follow-up.

Conceptos definitivos de guía

En realidad, la historia parte de un abordaje diagnóstico oportuno que indica en el direccionamiento y control de los síntomas asociados del paciente. El HiperSC debe sospecharse cuando TSH está bajo el rango inferior de normalidad (<0.4mU/L) junto con niveles normales de hormonas tiroideas. Cuando los niveles de TSH están entre 0.1-0.4mU/L se considera leve, si está bajo 0.1mU/L se considera severo. También existen casos diferenciales que pueden alterar estos

valores y se deben referenciar (7-8):

La decisión de indicar un tratamiento con L-T4 es difícil y se recomienda que sea efectuada por un endocrinólogo. Estudios recientes han demostrado normalización espontánea de la TSH a los 2 a 4 años de observación en aproximadamente un tercio de los casos de TSH elevada. Cuando los valores iniciales de TSH son >6.9mU/L, la probabilidad de normalización baja del 32% al 10%; si el paciente tiene anticuerpos anti TPO(+) la normalización de TSH es mucho menos frecuente (9-10).

Aún no hay consenso respecto a la conducta terapéutica en pacientes con HipoSC. Considerando las últimas publicaciones se propone un esquema de manejo que considera el valor inicial de TSH. Si este valor está entre 4.5 y 10mU/L se considera que el HipoSC es leve y más frecuentemente transitorio; si está entre 10 y 20 se considera más severo y debe ser corregido con mayor frecuencia. De acuerdo con las últimas evidencias se recomienda iniciar L-T4 en pacientes embarazadas (primer trimestre) y en pacientes con anticuerpos anti TPO positivos.

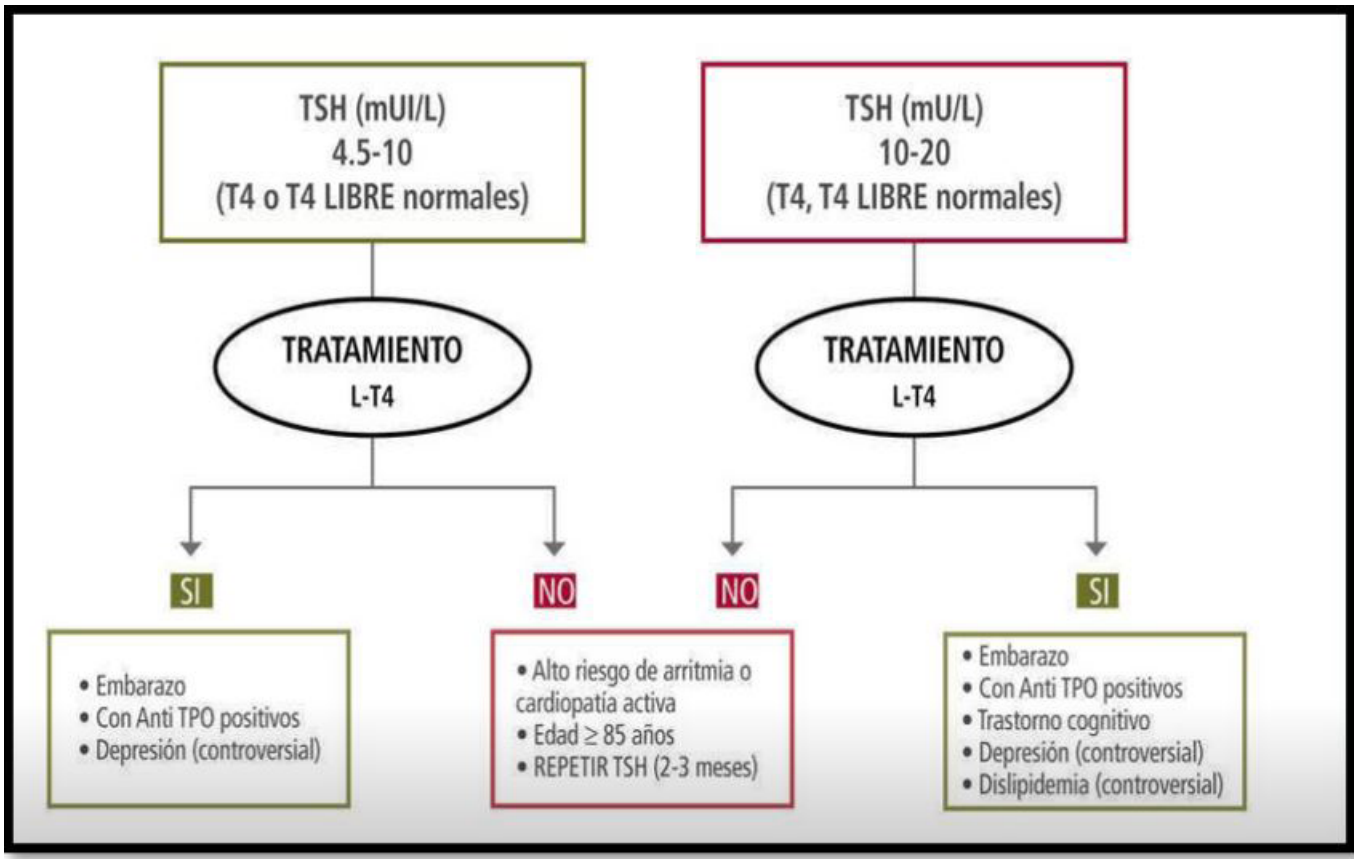
Hay controversia respecto a indicar esta terapia en pacientes con depresión: Al respecto hay una extensa literatura que apoya el uso de hormonas tiroideas

Tabla 1: Diagnósticos diferenciales en la enfermedad tiroidea

THS AUMENTADO	TSH DISMNUIDO
Fase posterior a enfermedad no - tiroidea severa	Enfermedad no-tiroidea severa
Elevación nocturna de TSH	Hipotiroidismo central
Error de laboratorio	Fármacos (glucorticoides, dopamina)
Anticuerpos heterófilos	Supresión post tratamiento de hipertiroidismo
Fármacos (metoclopropamida, domperidona)	Interferencia de HCG en altas concentraciones
Resistencia a las hormonas	Error de laboratorio
Obesidad severa	Tratamiento con dosis altas de glucocorticoides o dopamina

Fuente: Tomado y modificado con fines académicos de Enfermedad tiroidea subclínica: revisión y enfoque clínico. *Thyroid subclinical disease: review and clinical approach*, G. Claudio Liberman, 2013

Figura 1: Resumen manejo de enfermedad tiroidea



Fuente: Tomada con fines académicos de revista médica clínica las condesas; 2013;24; 748:53.

Tabla 2: Alteraciones cutáneas dependientes directamente de la hipofunción tiroidea

Patología	Descripción
Dermatosis	La piel característicamente seca, pálida y fría por disminución del flujo capilar, de la sudoración y de la termogénesis; el queratodermia palmoplantar, que puede llegar a ser generalizado convirtiéndose en xeroderma, pero que responde espectacularmente al tratamiento sustitutivo
Queratosis pilosa	Olículos con alopecia permanente, el pelo adelgazado y la pérdida lateral de las cejas. Se puede acompañar de livedo reticularis en las extremidades
Mixedema generalizado o mucinosis cutánea	Por acúmulo de ácido hialurónico y glicosaminoglicanos en la dermis. Esto motiva la característica facies hipotiroidea: piel gruesa, edema periorbitario y engrosamiento de mucosas con disfonía. Puede existir hiperpigmentación periocular (signo de Jelinek) e hipercarotinemia por la falta de metabolización hepática de caroteno con acúmulo de este en el estrato corneo, excretándose en el sudor y depositándose en áreas ricas en glándulas sebáceas
Eritema anular centrífugo	Consiste en una erupción en forma de anillo con aclaramiento de la región central en las nalgas, los muslos y la parte proximal de los brazos. Su histología muestra un infiltrado linfocitario perivascular en la dermis media y profunda
Granuloma oral y liquen plano oral	No bien conocidos por la mayoría de los endocrinólogos

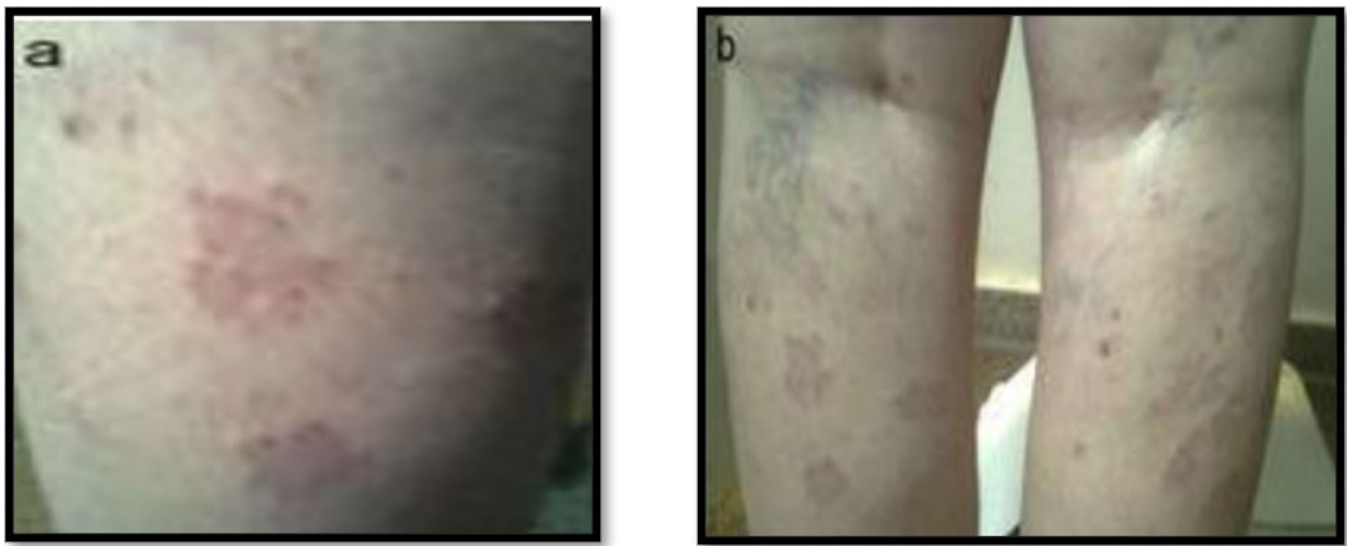
Fuente: Tomada con fines académicos de Alteraciones dermatológicas asociadas a hipotiroidismo, Victoria Alcázar Lázaro, Antonio Aguilar Martínez. Sección de Endocrinología, Hospital Severo Ochoa, Leganés, España Servicio de Dermatología, Hospital Severo Ochoa, Leganés, España.2019.

para potenciar o acelerar el efecto de los fármacos antidepresivos. En cuanto a síntomas neuropsicológicos inespecíficos que han sido asociados al HipoSC (Ej. alteraciones de memoria, concentración, ánimo) el tratamiento con levotiroxina no ha demostrado ser superior al placebo (11-12-13-14).

Afección dermatológica

Las manifestaciones cutáneas asociadas a la enfermedad tiroidea incluyen lesiones específicas como el quiste del conducto tirogloso y las metástasis cutáneas, signos inespecíficos como aquellos secundarios a alteraciones hormonales por hiper e hipofunción y, finalmente, las alteraciones dermatológicas asociadas a la enfermedad tiroidea, de las cuales aportamos 2 ejemplos clínicos. (51-52). También son más frecuentes las asociaciones de la enfermedad tiroidea autoinmune con el pénfigo y otras enfermedades bullosas, el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, el sarcoma de *Kaposi*, el eritema anular centrífugo, el granuloma anular generalizado, la reticulohistiocitosis multicéntrica, el pseudoxantoma elástico, la mucinosis reticular eritematosa, la anemia (perniciosa, aplasia celular de células rojas), el herpes gestationis, la dermatomiositis, el síndrome de Sjögren, la polimiositis, otras endocrinopatías (acantosis nigricans, neoplasias endocrinas múltiples, síndrome de *McCune-Albright*, *síndrome Sweet*), el

Figura 1: Granuloma anular (a y b)



Fuente: Tomada con fines académicos de Alteraciones dermatológicas asociadas a hipotiroidismo, Victoria Alcázar Lázaro, Antonio Aguilar Martínez. Sección de Endocrinología, Hospital Severo Ochoa, Leganés, España Servicio de Dermatología, Hospital Severo Ochoa, Leganés, España.2019.

síndrome de CREST (calcinosis, síndrome de *Raynaud*, disfunción esofágica, escleroderma y telangiectasias), la psoriasis, el síndrome de *Cowden* con hamartomas múltiples, el síndrome *ANOTHER* (alopecia, distrofia ungueal, hipohidrosis y efélides), las acropaquias[2] y las manifestaciones atópicas como la urticaria, el dermografismo y el angioedema.(15-16-52-53).

Afección otorrinolaringología

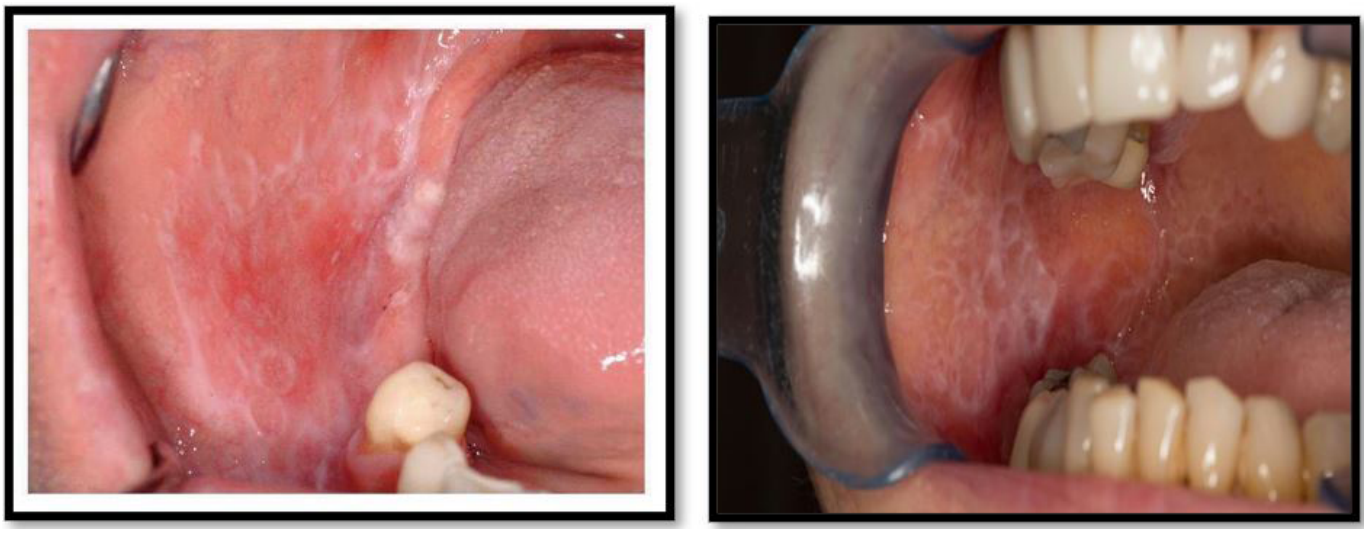
En este caso particular la patología es sucedánea, a las intervenciones quirúrgicas pos tiroidectomía o a los síndromes compresivos que se puedan generar por masas tumorales, entre los más frecuente se encuentra, disfonía, parálisis del nervio trigloso, disfagia, alteraciones del gusto entre otras.(17-18)

Se puede dividir la patología tiroidea remitida para valoración o intervención quirúrgica en los siguientes apartados: 1) Enfermedad de *Graves-Basedow*, 2) Adenoma tóxico, 3) Nódulo tiroideo único o solitario, 4) Bocio multinodular y 5) Carcinoma de tiroides (diferenciado y no diferenciado). En los hospitales es el servicio de endocrinología el que remite los pacientes susceptibles de cirugía generalmente por fracaso del tratamiento médico, crecimiento con compresión

Figura 2: Queratosis pilosa y mucinosis cutánea

Fuente: Tomada con fines académicos de Alteraciones dermatológicas asociadas a hipotiroidismo, Victoria Alcázar Lázaro, Antonio Aguilar Martínez. Sección de Endocrinología, Hospital Severo Ochoa, Leganés, España Servicio de Dermatología, Hospital Severo Ochoa, Leganés, España.2019.

Figura 3: Granuloma oral y liquen plano oral



Fuente: Tomada con fines académicos de Alteraciones dermatológicas asociadas a hipotiroidismo, Victoria Alcázar Lázaro, Antonio Aguilar Martínez. Sección de Endocrinología, Hospital Severo Ochoa, Leganés, España Servicio de Dermatología, Hospital Severo Ochoa, Leganés, España.2019.

de estructuras vecinas o por sospecha de patología maligna.

Las exploraciones complementarias preoperatorias fundamentales solicitadas son cuatro: hormonas tiroideas, ecografía, gammagrafía y la punción aspiración con aguja fina (P.A.A.F.). Se estudió la correlación de estas pruebas, sobre todo las dos últimas, con el resultado definitivo anatomopatológico (AP). Igualmente se analizaron las técnicas operatorias utilizadas en 500 pacientes consecutivos.(19-20)

Aunque la patología benigna de la glándula tiroides es claramente mayoritaria, se estima en 2-20 casos/100.000 habitantes/año la incidencia del cáncer tiroideo. Los carcinomas diferenciados (papilares y foliculares) constituyen más del 80% de los tumores malignos frente a los carcinomas no diferenciados (medulares y anaplásicos). Los pacientes son controlados también, tras la cirugía, por el servicio de endocrinología, el cual establece la pauta de tratamiento sustitutivo más adecuado. Se cree que el OTL es el especialista más indicado para intervenir a los pacientes afectos pues se requiere un conocimiento detallado de la anatomía y relaciones estrechas que mantiene la glándula tiroides con estructuras tan relevantes como el nervio recurrente y las paratiroides. Se debe evitar en la medida de lo posible una lesión de estas para evitar complicaciones como la parálisis recurrencial y la hipocalcemia.(21-22)

La cirugía de la glándula tiroides requiere un adecuado entrenamiento y conocimiento tanto de su anatomía como de su patología (1). Aquella patología tiroidea benigna (*Graves-Basedow*, bocio multinodular o adenoma) que no responde bien al tratamiento médico y que condiciona signos y síntomas clínicos mantenidos o molestos para el paciente, suele ser subsidiaria de tratamiento quirúrgico. De igual modo, y con más fundamento, este el caso de los tumores malignos de tiroides, diferenciados o indiferenciados, entre los que se destacan por su frecuencia los carcinomas papilares, de los cuales se derivan la mayoría de las complicaciones asociadas.(24-34)

El cáncer de tiroides representa hasta el 26 % al 28 % de los cánceres de cabeza y cuello. Hasta el 4.6 % de los tratamientos quirúrgicos de otros cánceres de cabeza y cuello precisan tratamiento quirúrgico de tiroides. Hasta el 24 % de las tiroidectomías tienen diagnóstico de cáncer de tiroides. La prevalencia del cáncer de tiroides está incrementándose desde 2003. La prevalencia de la patología benigna de tiroides se mantiene estable.

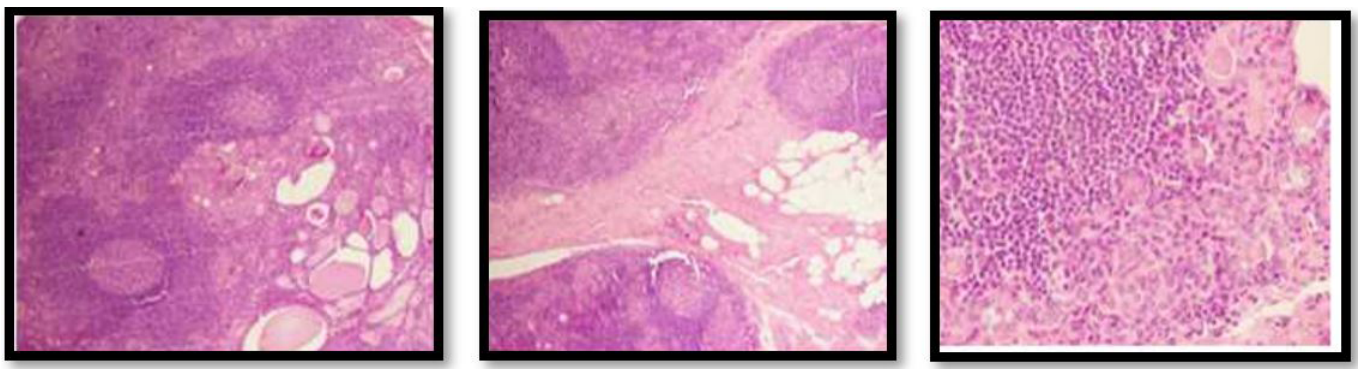
La distribución de la asistencia quirúrgica desde los servicios de OTL es muy heterogénea con una media del 16 % y un rango que va del 0.2 % al 91.95 %. La patología de paratiroides representa el 10 % de la patología endocrina del cuello, con una prevalencia que se mantiene estable, los costes en los procedimientos de tiroidectomía y paratiroidectomía se han ido reduciendo progresivamente desde 2007.(52).

La atención al paciente con patología de las glándulas tiroides y paratiroides es multidisciplinar. La formación y actualización de los conocimientos sobre el diagnóstico y tratamiento de las patologías de tiroides y paratiroides es una necesidad en todas las especialidades implicadas.(52-53).

El tiroides ectópico es una alteración congénita infrecuente es resultado de la migración defectuosa del tiroides desde su posición inicial embriológica, el agujero ciego (*foramen caecum*), hasta su localización final pretraqueal. Se estima que las ectopias tiroideas ocurren en 1/200 000 pacientes sin enfermedad tiroidea y en 1/6000 pacientes con alteración tiroidea. Se detectan entre la tercera y la quinta década de la vida y es tres veces más frecuentes en las mujeres.(54-55). Causante principal de disfagia por compresión.

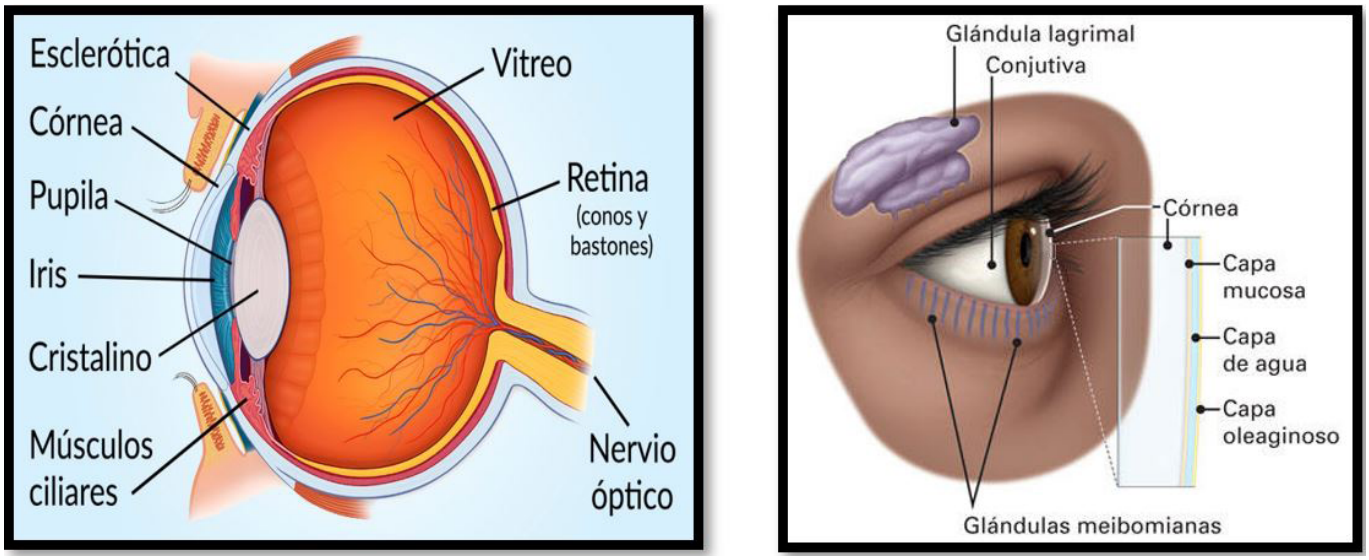
Histológicamente la glándula tiroides de estos pacientes se caracteriza por infiltración linfocitaria

Figura 4: Estudio histológico de la tiroiditis de Hashimoto



Fuente: Tomada con fines académicos de Tiroiditis de Hashimoto en tiroides aberrante, Pedro Javier Contreras Álvarez, Bárbara Calderín Sharp, Luis Rolando Hernández Armstrong, Aylin Venereo Sánchez. Hospital Clínico Quirúrgico "General Calixto García Íñiguez". La Habana, Cuba. 2020.

Figura 5: Anatomía ocular



Fuente: Tomada con fines académicos de Parle J.V., et al. *Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. Clin Endocrin (Oxf).*20018.

difusa, en ocasiones focal, con formación de centros germinales, fibrosis y atrofia del parénquima en grado variable, y cambios eosinofílicos en algunas células acinares (células de *Hürthle* o *Askanazi*). Otros estudios que ayudan al diagnóstico son: las determinaciones hormonales de función tiroidea, la gammagrafía del tiroides y la prueba de descarga de perclorato.(35-36-37)

Las localizaciones de tejido tiroideo ectópico más comunes han sido encontradas en la base de la lengua, región submandibular y ganglios cervicales. Se han descrito cuatro grupos de tiroides ectópicos a nivel del tracto aérodigestivo superior: lingual, sublingual, tirogloso e intralaringotraqueal; la lingual es la localización más frecuente.

El tejido tiroideo ectópico lateral localizado en el cuello representa 1-3 % de todos los tiroides ectópicos, el lingual 80-90 % y el del conducto tirogloso 5-15 %. El tejido tiroideo ectópico es susceptible de sufrir insuficiencia funcional (1 de cada 3 pacientes) y puede hacerse notorio y sintomático debido al crecimiento compensatorio. Debe considerarse el diagnóstico de tejido tiroideo ectópico en cualquier paciente joven (sobre todo en mujeres) con una masa cervical asintomática en la línea media o lateral (submandibular).

El tejido ectópico no siempre representa restos embriológicos. Otras posibilidades son implantes de fragmentos tiroideos resultado de una disrupción mecánica de la glándula, debido a procedimientos quirúrgicos o traumas bien por secuestro de un nódulo en una glándula complicada o por un proceso difuso como una tiroiditis o hiperplasia nodular.

El tratamiento depende de factores tales como el tamaño de la masa, síntomas locales, edad del paciente, estado funcional de la glándula tiroidea y complicaciones (ulceración, hemorragia y neoplasia). (38-39-40)

Afección ocular

La Orbitopatía Asociada a Tiroides (OAT) es la primera causa de patología orbitaria, con una incidencia que oscila entre el 50 y 60% de la consulta del cirujano de órbita.

La enfermedad ocular tiroidea puede ocurrir en pacientes que ya saben que tienen una enfermedad tiroidea o puede ser el primer signo de la enfermedad de Graves. Si bien la enfermedad ocular tiroidea a menudo ocurre en personas que viven con hipertiroidismo o la enfermedad de Graves, es una enfermedad distinta y es posible que el tratamiento del hipertiroidismo no resuelva los síntomas y signos oculares. En la "fase activa" de la enfermedad ocular tiroidea, los síntomas principales incluyen inflamación y aumento de la cantidad de tejido, músculos y grasa detrás del ojo (en la cuenca ósea del ojo), lo que hace que los globos oculares se abulten. Si el ojo se empuja lo suficiente hacia adelante, es posible que los párpados no se cierren correctamente al parpadear y dormir (15-16). La parte frontal del ojo, llamada córnea, puede quedar desprotegida, seca y dañada. Además, el agrandamiento de los tejidos y músculos del ojo puede impedir que funcione bien, lo que afecta la posición del ojo y los movimientos del ojo y conduce a la visión doble. En casos severos, la inflamación y el agrandamiento de los tejidos, músculos y grasa detrás del ojo comprime el nervio óptico, el nervio que conecta el ojo con el cerebro, causando pérdida de la visión. (16).

La edad de presentación de la Orbitopatía Asociada a Tiroides (OAT) tiene un pico bimodal de incidencia, a los

40-44 años y 60-64 años en mujeres y a los 45-49 años y 65-69 años en hombres.(17-18) La enfermedad es por lo general bilateral (85-95%) pero puede manifestarse de manera unilateral (5-15%). Y el 5% de los pacientes presentarán reactivación de la enfermedad inflamatoria orbitaria una vez que ha remitido el episodio inicial. (1) Los signos y síntomas más frecuentes y útiles para realizar el diagnóstico precoz son:

Signos: edema palpebral, edema periorbitario, quemosis, hiperemia, queratopatía, conjuntivitis crónica.(1)

Síntomas: dolor o «sensación» orbitaria, lagrimeo, fotofobia, sensación de cuerpo extraño, visión borrosa, dificultad de enfoque (diplopía) e incomodidad (dolor) al mover los ojos.(19-20)

El curso de la enfermedad puede dividirse en activa (dinámica) e inactiva (estática), los signos y síntomas de actividad incluyen: exoftalmos, inyección conjuntival, quemosis, diplopía, ulceración corneal, y raramente disminución de la agudeza visual por compresión del nervio óptico.

Los corticoesteroides son efectivos únicamente durante esta fase dinámica.(21) El diagnóstico de Orbitopatía Asociada a Tiroides (OAT) según *Bartley*, es considerado si existe retracción palpebral (arriba del margen superior corneoescleral en posición primaria sin contracción del musculo frontal) en asociación con disfunción tiroidea (aumento de tirotoxina libre, o TSH), exoftalmos (*Krahn or Hertel* > o igual de 20 mm), disfunción del nervio óptico (alteración al contraste, *Marcus Gunn* positivo), campimetría alterada o discromatopsia no atribuible a otra lesión), así como compromiso de músculos extraoculares.(22-23-24).

Clasificación La actividad puede ser determinada con el *Clinical Activity Score* (CAS), que en la actualidad sigue siendo la escala más difundida por su uso clínico y sencillez. Los determinantes clínicos de actividad utilizados acorde a la clasificación de CAS son: Primera visita (puntuación 0/7): y sigue retomando las siguientes condiciones:

El tabaquismo es uno de los factores de riesgo con mayor influencia en la Orbitopatía Asociada a Tiroides.(OAT), relacionándose no solo con formas más agresivas de la enfermedad sino con menor respuesta al tratamiento y mayor tiempo de duración. La relación cigarrillo OAT está claramente identificada en la literatura.(25-39) La progresión de la OAT puede generar diversas complicaciones como queratopatía por exposición, miopatía restrictiva y neuropatía óptica, que ante un manejo inoportuno o la omisión diagnóstica puede conllevar a disfunción visual irreversible.(53-52)

Fisiopatológicamente en la orbitopatía se produce aumento de volumen de los músculos extraoculares, de la grasa y del tejido conectivo. Los músculos y la grasa están edematosos por aumento en la deposición de glucosaminoglucanos (GAG) y de la celularidad: linfocitos T CD4+, macrófagos y linfocitos B. La hipótesis patogenética actual se basa en la actividad de linfocitos T autorreactivos que reconocen a un antígeno que comparten la glándula tiroides y la órbita. Los linfocitos T CD4+ al reconocer el antígeno segregan citoquinas para amplificar la reacción inmunológica activando los linfocitos T CD8+. Las citoquinas estimulan a los fibroblastos para sintetizar y segregar GAG que atraen líquido en el espacio retroorbitario para producir edema periorbitario y muscular, lo que origina proptosis.

Se ha demostrado, in vitro, que la Interleukina 6 (IL-6), que se encuentra elevada en el suero de pacientes con enfermedad de Graves, es capaz de aumentar la expresión de receptores de TSH en los fibroblastos preadipociticos (11), siendo este receptor el autoantigeno responsable del hipertiroidismo en la enfermedad de *Graves* y el posible autoantigeno común entre la órbita y la glándula tiroides. Esta sobre

Tabla 3: Sintomatología de la enfermedad tiroidea ocular

SINTOMA	GUÍA CARDINAL
• Dolor retrobulbar espontáneo	Seguimiento (3 puntos adicionales, puntuación 0/10)
Dolor al intentar subir o bajar la mirada	
Enrojecimiento de los párpados	
Enrojecimiento de la conjuntiva	
Edema de carúncula o pliegues	
• Edema palpebral	
• Edema conjuntival (quemosis)	
• Incremento del exoftalmos 2 mm o más en los últimos 1-3 meses	Un CAS >3/7 es sugestivo de OAT activa, así mismo la clasificación de la EUGOGO 2016 ayuda además a determinar la severidad de la misma.
Descenso en la agudeza visual en los últimos 1-3 meses	
Descenso de la motilidad ocular en 8º o más en los últimos 1-3 meses	

Fuente: Tomada con fines académicos de Enfermedad Ocular Tiroidea, 2021 *Prevent Blindness*.

expresión del receptor de TSH ayudaría a perpetuar el mecanismo inflamatorio en la órbita. La reacción inmunológica de la orbitopatia tiroidea es una reacción de tipo II y tiene la característica de ser una respuesta de tipo celular en sus fases iniciales, la cual desaparece para dar paso a una reacción de tipo humoral en los estadios más avanzados de la enfermedad.(27-27-39)

La célula diana de la respuesta autoinmune en la Orbitopatía Tiroides (OAT) permanece aún desconocida, pero estudios recientes se orientan hacia el fibroblasto preadipocitico que puede diferenciarse en adipocito bajo estimulación, lo que aumenta el volumen del tejido graso de la órbita observado en la OT. Se ha observado que esta célula no solo muestra receptores de TSH sino que además es capaz, ante estimulación, de incrementar el número de estos receptores. Se sabe que las células afectadas son los fibroblastos, adipocitos y miocitos, aunque hoy en día está prácticamente descartado que el miocito sea la célula diana.

En los músculos extraoculares existen estructuras análogas al tejido conectivo o septos fibrosos que sostienen el tejido adiposo orbitario, este tejido en forma de endomisio, perimisio y epimisio parecen ser los sitios involucrados en la fibrosis y cicatrización que se produce en la OT y que es responsable del estrabismo restrictivo. Debido a que las fibras musculares están relativamente respetadas en la OT, se sugiere que es el tejido conectivo del músculo (de las mismas características del tejido conectivo graso orbitario) y no las fibras del músculo extraocular, el tejido diana de la enfermedad (5) con afectación múscular. La inflamación que se produce en los tejidos orbitarios (grasa y músculo) aumenta el edema y se traduce de manera clínica generando malestar, sensación de presión en la órbita, lagrimeo, escozor, inyección palpebral y conjuntival. La evolución de todo este proceso produce exoftalmos, alteración de la motilidad, fibrosis, congestión venosa, compresión en el ápex, e inclusive, neuropatía.(28-39).

En resumen, la OT es un desorden autoinmune desconocido, en el que el hipertiroidismo de la enfermedad de Graves está producido por la interacción de las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (TSI) con los receptores de TSH, en donde se sugiere que la presencia de un autoantígeno común a la glándula tiroidea y a los tejidos orbitarios sería el causante de los cambios inflamatorios producidos en la órbita. Existen factores que favorecen su aparición y evolución: genéticos, tabaquismo, tratamiento con iodo radiactivo, etc. Bajo un mecanismo fisiopatológico complejo, aparece edema en las áreas peribulbares y retrobulbares, afectando a los tejidos conjuntivo, adiposo y muscular. Existe infiltración de linfocitos T, B, macrófagos y mastocitos que producen alteraciones en la arquitectura muscular con su consiguiente desestructuración progresiva que evoluciona hacia la atrofia.

La infiltración linfomonocitaria en el tejido conectivo da lugar a que los fibroblastos activados segreguen GAG, favoreciendo así el edema.(32). Como resultado final se produce una expansión del tejido graso y una restricción en los músculos que limita y reduce la motilidad. Se aumenta la presión retrobulbar induciendo exoftalmos, alteración del drenaje venoso, presión sobre el nervio óptico con posible neuropatía (defectos en el campo visual y alteración de visión de colores), edema periorbitario, congestión conjuntival (quemosis), alteración en los músculos extra oculares con diplopía y limitación del movimiento. La fibrosis actúa también sobre los párpados limitando la motilidad y causando

Figura 6: Signos palpebrales de la enfermedad tiroidea ocular. se observa **x**; Retracción palpebral superior en OI. Coexiste fibrosis del recto inferior con una retracción palpebral verdadera, que se comprueba en mirada inferior, ya que el párpado no desciende con la mirada produciendo el llamado "lid lag". Y Retracción palpebral superior secundaria a fibrosis de los rectos inferiores. En la mirada inferior los párpados tienen una excursión normal, lo que significa que la retracción superior no es causada por el complejo elevador del párpado superior **x** y **x** Retracción palpebral inferior con exposición escleral. Se observa el factor mecánico ejercido por el exoftalmos sobre el párpado inferior, siendo mayor en OD que en OI, lo que origina una retracción de 6 mm en OD y de 4 mm en OI. Orbitopatía con signos de actividad inflamatoria.

Fuente: Tomada con fines académicos de: Orbitopatía tiroidea (fisiopatología, diagnóstico y tratamiento), Pérez Moreiras JV, Coloma Bockos Je[2], Prada Sánchez Mc. 2013.

Figura 7: Marcado engrosamiento de la grasa suborbicular (SOOF) de la región subciliar temporal superior. Orbitopatía sin actividad inflamatoria evidente. Exoftalmos de 29 mm, presentaba luxación espontánea en mirada superior al quedar el ecuador del globo por detrás del párpado inferior. Actividad inflamatoria evidente.

Fuente: Tomada con fines académicos de: Orbitopatía tiroidea (fisiopatología, diagnóstico y tratamiento), Pérez Moreiras JV, Coloma Bockos Je2, Prada Sánchez Mc. 2013.

Figura 8: Endotropía e hipotropía en OI por fibrosis de los músculos rectos inferior y medio, en un paciente con orbitopatía no activa. RM, T1 donde se evidencia engrosamiento del vientre muscular sin alteración del tendón de inserción (cuadro inferior) y Estrabismo restrictivo. Marcada restricción de la mirada superior, OD es incapaz de elevarse y OI alcanza menos de 5º. En el recuadro inferior se observa la posición compensadora de la cabeza para evitar la diplopía. Y Quemosis marcada que sobrepasa el borde palpebral en la región temporal. Orbitopatía activa en paciente con vitíligo y neuropatía óptica asociada.

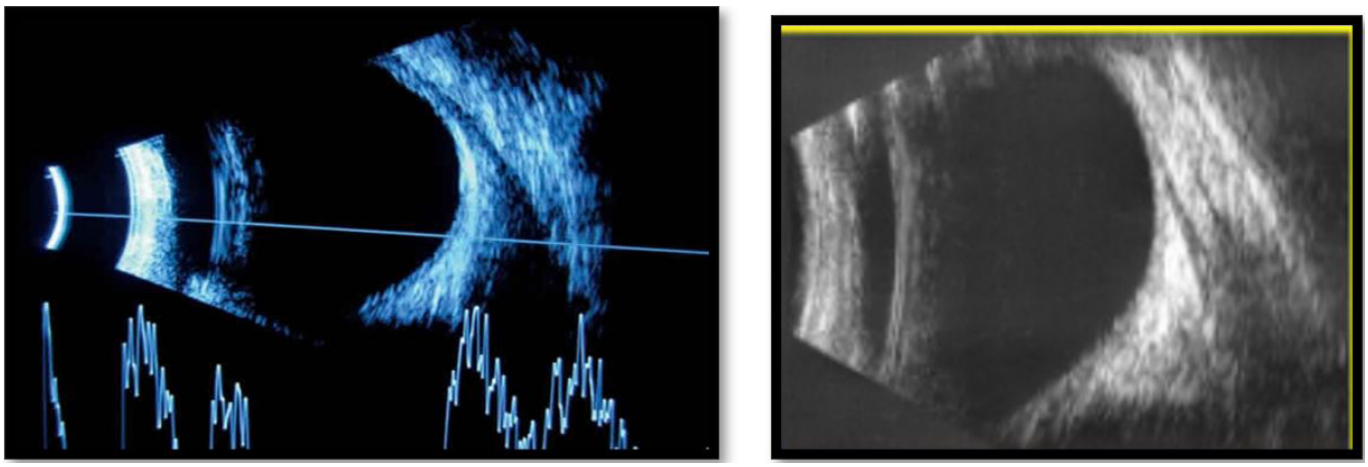
Fuente: Tomada con fines académicos de: Orbitopatía tiroidea (fisiopatología, diagnóstico y tratamiento), Pérez Moreiras JV, Coloma Bockos Je2, Prada Sánchez Mc. 2013.

retracción, que junto con el exoftalmos puede llevar a producir queratoplastia por exposición. Los linfocitos T infiltran los tejidos orbitarios en la fase incipiente y en la fase activa de la enfermedad produciendo los cambios inflamatorios iniciales, para luego dar paso a una reacción de tipo humoral, por lo que se reconocen dos fases inmunológicas en la enfermedad. (39-31-31-32).

En cuanto al diagnóstico es útil utilizar lo siguiente:

Ecografía: La ultrasonografía es una exploración de bajo coste económico, sin radiación ionizante y muy accesible al oftalmólogo, siendo un examen que se práctica de rutina a todos los pacientes con OT durante el primer examen clínico. Tiene las desventajas de que requiere experiencia (es mucho más fácil visualizar el engrosamiento muscular en TC o RMN) y de que no aporta buenas imágenes del tercio posterior de la órbita, por la pérdida de respuesta ecogénica que se va produciendo a través de los tejidos (atenuación). Permite una rápida exploración de la órbita para descartar la presencia de otro tipo de afectación orbitaria (miositis, tumor y otros) mostrando los cambios producidos en la grasa y músculos orbitarios. A nivel muscular se observa engrosamiento del músculo en su vientre mientras la inserción aparece normal . En el modo A se observan ecos de reflectividad baja, que indican inflamación en el músculo (es un signo de actividad), esta imagen es el resultado de interfases en el músculo originadas por el edema y células inflamatorias al separar las fibras musculares. En los casos no activos aparecen ecos de

Figura 9: Ecografía modo A y B (corte sagital). Engrosamiento del vientre muscular con tendón de inserción normal. Baja eflectividad interna en modo A (sugiere inflamación) y bordes hieprecogenicos compatibles con hipertrofia de musculos orbitales externos.



Fuente: Tomada con fines académicos de: Orbitopatía tiroidea (fisiopatología, diagnóstico y tratamiento), Pérez Moreiras JV, Coloma Bockos Je2, Prada Sánchez Mc. 2013.

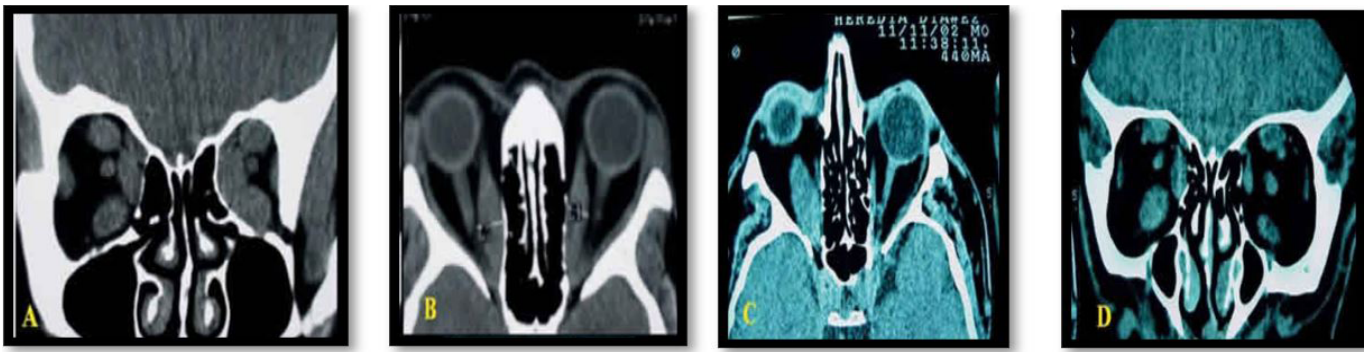
media-alta reflectividad en el vientre muscular con una estructura irregular del músculo.(39-40-41)

Además del engrosamiento muscular también se puede apreciar el incremento del volumen de grasa, que se traduce en una imagen ecográfica orbitaria mayor de lo normal. Cuando hay aumento de grasa, se incrementa el volumen de los espacios extracónico, intraconico y preseptal, que puede manifiestarse en los modos A y B. La infiltración celular en los tabiques conectivos de la grasa refuerza las interfases acústicas del tejido adiposo, que aparece más heterogéneo y con media-alta reflectividad.

No es infrecuente encontrarnos con una glándula lagrimal de mayor tamaño, o con una vena oftálmica superior más dilatada en casos de compresión posterior (síndrome de hacinamiento del ápex orbitario), en donde también se puede observar el ensanchamiento de las vainas del nervio (mayor presencia de líquido cefalorraquídeo) que sugiere neuropatía por compresión. Se ha llegado a detectar aumento del tamaño muscular en el 63% de pacientes con OT sin clínica oftalmológica, y con mucha frecuencia, bilateralidad en las formas clínicamente unilaterales. Mc Nutt y cols. han establecido el diámetro a partir del cual deben ser considerados patológicos cada uno de los músculos rectos: 5,2 mm para el medio, 5,1 mm para el lateral, 4,8 mm para el superior y 4,4 mm para el inferior, pero hay que tener en cuenta que estas mediciones pueden variar fácilmente con pequeños cambios en el ángulo del transductor. También se considera patológica una diferencia superior a 0,5 mm en el diámetro del mismo músculo en cada órbita.(39-41-43).

Tomografía computarizada: La tomografía computarizada (TC) revela las estructuras anatómicas de la órbita a través del análisis de las diferentes

Figura 10: Con 14. TC sin contraste. A: corte coronal, engrosamiento de los músculos rectos y oblicuos, en especial de los rectos medios e inferiores que parecen fusionarse en OI. B: corte axial, moldeamiento de la pared etmoidal OD (signo de Coca-Cola) por engrosamiento del recto medio, tendón normal. C: corte axial con mala técnica, recto inferior de OD semeja una masa en el suelo de la órbita. D: corte coronal, zonas hipodensas dentro del tejido muscular, en especial en los rectos superiores de AO y el recto inferior de OI.



Fuente: Tomada con fines académicos de: Orbitopatía tiroidea (fisiopatología, diagnóstico y tratamiento), Pérez Moreiras JV, Coloma Bockos Je[2], Prada Sánchez Mc. 2013.

densidades de los tejidos orbitarios. La grasa orbitaria tiene densidad negativa (–80 a –100 NHU), mientras que los músculos y el nervio óptico tienen densidad positiva (+20 a +45 NHU). Debido a esto, no es necesario utilizar habitualmente inyecciones de contraste en la exploración del exoftalmos endocrino, ya que la grasa sirve de contraste natural de fondo a los músculos, siendo estos los dos principales tejidos afectados en la OT. La inyección de contraste solo nos aporta la evidencia de mayor captación muscular por el incremento del flujo sanguíneo producto de la inflamación en los casos activos. El estudio de TC en la orbitopatía tiroidea se efectúa en cortes axiales cada 3-5 mm y coronales cada 5 mm, desde el párpado hasta el seno esfenoidal utilizando el plano de centrado de *Salvolini-Cabanis*.(39-41)

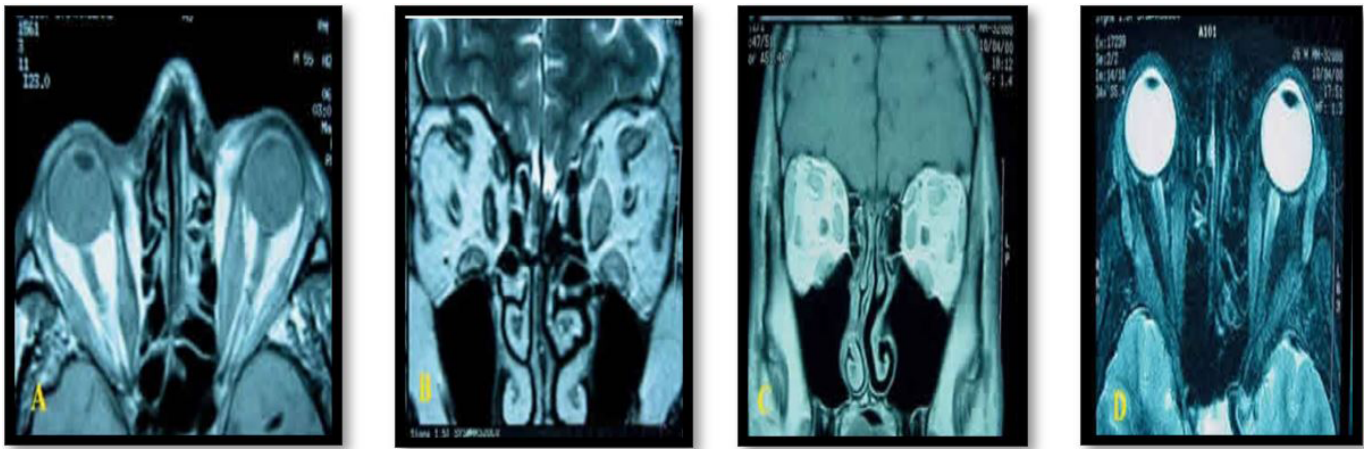
Los hallazgos que aparecen en la TC son característicos: exoftalmos, engrosamiento del vientre muscular con inserción tendinosa normal, incremento de volumen de grasa y rectificación del nervio óptico. En algunos casos de OT aparece una imagen de efecto de masa difusa en el espacio intracónico (+20 +50 NHU) por la inflamación subaguda en la grasa orbitaria, lo que a veces no es fácil de diferenciar con imágenes de inflamaciones inespecíficas o linfomas. Los cortes axiales y coronales del ápex muestran muy claramente la compresión del nervio óptico a nivel del vértice orbitario por el engrosamiento muscular cuando existe un síndrome de hacinamiento. La TC es también de gran valor ya que nos proporciona el detalle óseo y de los senos paranasales, imágenes de gran valor para la realización de los procedimientos quirúrgicos de descompresión. En algunos casos, en OT de larga evolución puede observarse el abombamiento óseo de las paredes etmoidales, produciendo la llamada imagen o signo de la botella de Coca-Cola.

Si el retorno venoso está comprometido, la vena oftálmica superior muestra un diámetro superior al normal en cortes axiales y coronales, en algunos casos, en nuestra experiencia, luego de varios años de evolución, el cuadro de engrosamiento de los músculos puede conducir a la atrofia de estos. Cuando la musculatura presenta cambios de tipo fibróticos y atróficos, generalmente en casos crónicos, es posible ver imágenes hipodensas (oscuras) dentro de la masa muscular, lo que indica la presencia de tejido graso dentro del músculo.(39). Cuando el estudio de la órbita no está bien centrado puede aparecer una imagen de masa en el tercio posterior del músculo recto inferior que puede simular un tumor en el suelo y vértice, de ahí la importancia que tiene hacer sistemáticamente un buen centrado utilizando el plano neuro-ocular de *Cabanis*.(39).

En los casos evaluados, casi el 90% de los pacientes tiroideos estudiados en la TC muestran anormalidades. El 75% tienen afectación muscular, con mayor incidencia en el recto inferior y después en el recto interno. No es infrecuente el engrosamiento del bloque que corresponde al músculo recto superior y elevador del párpado (17-18). En un estudio efectuado por *Enzmann* (1979) en 116 pacientes, el músculo recto inferior aparecía afectado en el 80% de los casos, el recto interno en el 75% y los rectos superior y lateral en el 50%. En menor proporción y más difícil de observar está el músculo oblicuo. En los exoftalmos clínicamente unilaterales, la TC mostraba signos de bilateralidad en el 50% de los casos, mientras que *Trokel y Hilal* (1979) encontraban un 95% de bilateralidad en pacientes con clínica unilateral.

En el estudio de *Van der Gaag* (1996), la TC demuestra

Figura 11: RM. A: protónico axial, engrosamiento del vientre de ambos rectos medios. B: T2 coronal, engrosamiento muscular asimétrico con mayor afección de recto medio e inferior de OI. C: T1 coronal, discreto engrosamiento muscular con aumento del tejido graso. D: T2 axial, gran exoftalmos con rectificación del nervio óptico AO.



Fuente: Tomada con fines académicos de: Orbitopatía tiroidea (fisiopatología, diagnóstico y tratamiento), Pérez Moreiras JV, Coloma Bockos Je[2], Prada Sánchez Mc. 2013.

que el aumento de volumen en la órbita se debe en un 45% de los casos a los músculos, tejido conjuntivo y grasa intraorbitaria; sólo a los músculos en un 20%, a la grasa en un 28% y refleja como normales un 4%. En algunos estudios coronales de TC aparece una banda blanquecina curva hiperintensa en la proximidad de la inserción de los músculos superiores, que va desde el músculo oblicuo mayor, pasa por el elevador y se extiende hacia el recto lateral que corresponde al músculo tensor intermuscular.(39).

Resonancia magnética (RM): Es un estudio radiológico que no se utiliza rutinariamente, ya que presenta un elevado coste económico y aporta pocas ventajas respecto a la TC en cuanto al diagnóstico de la orbitopatía tiroidea. Se observan los mismos hallazgos morfológicos que en la TC, evidenciándose exoftalmos, engrosamiento de los músculos con aumento de su porción ventral, aumento del tejido graso, dilatación de la vena oftálmica superior, aumento difuso del tamaño de la glándula lagrimal y muestra las alteraciones en los diámetros de nervio óptico como dilatación de sus vaina cuando este presenta compresión o rectificación del mismo(39-44)

Recientemente se ha descrito la utilidad de practicar RM en imágenes ponderadas de T_2 para medir la actividad inflamatoria (el tiempo de relajación en T_2 es más largo, lo que sugiere el tratamiento con esteroides a dosis altas), pero su uso es más académico que práctico. Con la RM se puede valorar la actividad de la enfermedad porque está relacionada con la presencia de edema o de fibrosis en los músculos. En fase activa se observa hiperseñal, mayor celularidad (edema-agua), y en fase inactiva hay hiposeñal (fibrosis residual).(39).

Cabanis confirma la importancia que tiene para evaluar el tratamiento con esteroides al descubrir en T_1 la presencia de lesiones endomusculares precoces (áreas de hiperseñal en medio de la Iso-hiposeñal normal del músculo en T_1, que en la evolución se agrandan concéntricamente y corresponden a edema que precede a la degeneración grasa que a su vez camina hacia la atrofia) (17). En T_2, la aparición de zonas de hiperseñal en el músculo se interpreta como una infiltración edematosa con acumulación de mucopolisacáridos (signo de actividad inflamatoria). También aporta el estudio de *Gemen-RM*, en el que analiza la grasa, exoftalmos, músculos, etmoides y nervio óptico con una valoración de 0 a 66 según la intensidad de los síntomas, así como la actividad. (39)

La Resonancia Magnética RM, tiene la desventaja de no mostrar en detalle el tejido óseo, con lo que es

Tabla 4: Tratamiento integral de la enfermedad tiroidea ocular

ORBITOPATIA	MANEJO
Clínicamente inactivas, con ligeros o mínimos cambios pálpebro-orbitarios puede realizarse tratamiento sintomático, según las molestias que refiera el paciente	Retracción palpebral: ß-bloqueantes (guanetidina) o toxina botulínica. • Fotofobia, lagrimeo: Gafas de sol. • Sensación de cuerpo extraño: Lágrima artificial. • Lagoftalmos: Uso de gel (oclusión nocturna). • Diplopía: Prismas. Descompresión orbitaria (Ósea y Grasa). — Estrabismo Restrictivo. — Cirugía palpebral (retracción). — Blefaroplastia-Lipectomía periorbitaria.
Activa (en fase inflamatoria) deberán ser tratados con medicación antiinflamatoria como son:	Esteroides (V.O o I.V). • Radioterapia. • Inmunosupresores: • Ciclosporina (3-5mg/kg/día). • Azatioprina (2 mg/kg/día). • Ciclofosfamida (2 mg/kg/día). • Metotrexate (20 mg/semana). 2. Tratamientos en fase de estudio: • Somatostatina y análogos. • Inmunoglobulinas iv. • Complementos minerales antioxidantes. • Colchicina.
No activa (en fase no inflamatoria) deberán ser tratados quirúrgicamente (de ser necesario) según la rehabilitación requerida	Descompresión orbitaria. • Retracción palpebral. • Estrabismo. • Lipectomía periorbitaria. • Blefaroplastia.
Compromiso importante de la función visual por neuropatía óptica compresiva o por riesgo de perforación corneal deberán ser tratados como urgencia médico-quirúrgica	Agresivo tratamiento médico. • Cortisona I.V (pulsos o bolos) / Radioterapia. • Descompresión orbitaria de urgencia (asociada a tratamiento médico agresivo).

Fuente: Tomada con fines académicos de: Orbitopatía tiroidea (fisiopatología, diagnóstico y tratamiento), Pérez Moreiras JV, Coloma Bockos Je[2], Prada Sánchez Mc. 2013.

menos útil que la TC para planear y valorar las decisiones quirúrgicas de tipo descompresivo, aun así es el estudio de rutina indicado por algunos especialistas en órbita, para evaluar la OT; no se considera su uso de manera rutinaria porque va a mostrar la expresión de los signos y síntomas que se evidencian en la anamnesis y exploración (39-44)

En cuanto al tratamiento se debe priorizar la alteración de la cotidianidad del paciente y a su vez personalización de cada caso particular.

Conclusiones

Las alteraciones funcionales de la glándula tiroides repercuten directamente en los sistemas orgánicos de los pacientes siendo la de mayor envergadura a nivel ocular, ocasionando alteración de calidad de vida y perdida de esta por exposición a infecciones de manera permanente. Así mismo las ayudas diagnosticas de mayor auge en este momento son la ecografía y la resonancia en cuanto al diagnóstico seguimiento y manejo oportuno de la enfermedad tiroideo ocular.

Finalmente, cualquier aumento de volumen del cuello, indoloro, con manifestaciones clínicas de disfagia, se impone un estudio clínico detallado y preciso, con ultrasonido y citología, para descartar las posiciones aberrantes de la glándula tiroides o cualquier tumoración que en su metástasis acabe la vida del paciente.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas

Protección de personas y animales

Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así. como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos

Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación

No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial Conflicto de Interés(es)

Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

Bibliografía

1. Cooper D.S., Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet, 379 (2020), pp. 1142-1154.
2. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., *et al*. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III).J Clin Endocrinol Metab, 87 (2020), pp. 489-499.
3. Vadiveloo T., Donnan P.T., Cochrane L., Lee G.P. The thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. J Clin Endocrinol, 96 (2020), pp. 59-61.
4. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med, 160 (2020), pp. 526-534.
5. Cappola A.R., Fried L.P., Arnold A.M., et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. JAMA, 295 (2020), pp. 1033-1041.
6. Panatalone K.M., et al. Approach to a low TSH level: patience is a virtue. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 77 (2020), pp. 803-811.
7. Martino E., Bartalena L., Bogazzi F., Braverman L.E., et al. The effects of amiodarona on the thyroid. Endocrine Reviews, 22 (2020), pp. 240-254.
8. Flynn R.W., Bonelle S.R., Jung R.T., Mac Donald T.M., Morris A.D., Leese G.P. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbility from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. J Clin Endocrinol Metab, 95 (2020), pp. 186-193.
9. Sgarbi JA, Villaca F, Garbelini B, Villar HE, Romaldini JH. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism on clinical and heart abnormalities. J Clin Endocrinol Metab 2020; 1672-77.
10. Bondi B., Palmieri E.A., Fazio S., et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and midled-aged patients. J Clin Endocrinol Metab, 85 (2020), pp. 4701-4705
11. Völzke H., Robinson D.M., Schminke U., et al. Thyroid function and carotid wall thickness. J Clin Endocrinol Metab, 89 (2020), pp. 2145-2149
12. Dörr M., Empen K., Robinson D.M., Wallaschofski H., Felix S.B., Völzke H..The association of thyroid function with carotid plaque burden and strokes in a population-based simple from a previous iodine-deficient área. Eur J Endocrinol, 159 (2020), pp. 145-152.
13. Tseng F.Y., Lin C.C., Lee L.T., Li T.C., Sung P.K., Huang K.C. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risks for all-cause and cardiovascular mortality in adults. J Am Coll Cardiol, 60 (2020), pp. 730-737.
14. Bauer D.C., Ettinger B., Nevitt M.C., Stone K.L., et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. Ann InternMed, 134 (2020), pp. 561-568.

15. Somwaru L.L., Rariy C.M., Arnold A.M., Cappola A.R. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. JCEM, 97 (2020), pp. 1962-1969.
16. Pearce E.N. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. Endocrinol Metab, 97 (2020), pp. 326-333.
17. Kiss E.G., Jakab E.G., Edes I.L. Thyroid hormone induced alteration in phospholambam protein expression: Regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca2+ trasport and myocardial relaxation. Circ. Res., 75 (2020), pp. 245-251.
18. Mansourian A.R. Metabolic pathways of tetraiodothyronine (T4) and triidothyronine (T3) production by thyroid gland: A review of articles.Pak. J. Biol. Sci., 14 (2020), pp. 1-12.
19. Ojamaa K., Klein I., Sabet A., Steinberg S.F. Metabolism, 49 (2020), pp. 275-279.
20. Ojamaa K, Lowenstein E, Klein I and Sellke FW. Anesthesia Analgesia 1997; 85: 734-738.6
21. Park K.W., Dai H.B., Ojamaa K., Lowenstein E., Klein I., Sellke F.W. Anesthesia Analgesia, 85 (2020), pp. 734-738.
22. Lervasi G., Pingitore A., Landi P., Raciti M., Ripoli A. Low-T3 syndrome: A strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. Circulation, 107 (2020), pp. 708-713.
23. Hak A.E., Pols H.A.P., Visser T.J., Drexhage H.A., Hofman A., Witteman J.C.M. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for aterosclerosis and myocardial infarction in elderly women. The Rotterdam study. Ann Intern. Med., 132 (2019), pp. 270-278.
24. Imaizumi M., Akahoshi M., Ichimaru S., Nakashima E., Hida A. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 89 (2019), pp. 3365-3370.
25. Kventny J., Heldgaard P.E., Bladbjerg E.M., Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low grade inflamation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years.Clin Endocrinol, 61 (2019), pp. 232-238.
26. Volzke H.C., Schwahn C., Wallaschfski H., Dorr M. The association of thyroid dysfunction with all cause and circulatory mortality: Is there a causal relationship? J Clin Endocrinol Metab, 92 (2019), pp. 2421-2429.
27. Dorr M., Voolzke H..Minerva Cardiovascular morbidity and mortality in thyroid dysfunction. Minerva Endocrinol, 30 (2019), pp. 199-216.
28. Wartofsky L.Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: Focus on lipids and new emerging risk factors. What is the evidence? Thyroid, 17 (2019), pp. 1075-1084.
29. Biondi B., Cooper D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. EndocrRev, 29 (2019), pp. 76-131.
30. Duntas L.H., Mantzou E., Koutras D.A. Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. Thyroid, 12 (2019), pp. 1003-1007.
31. Bengel F.M., Nekolla S.G., Ibrahim T., Weniger C., Ziegler S.L., Schwaiger M. Effect of thyroid hormones on cardiac function, geometry and oxidative metabolism assessed noninvasivaly by positrón emission tomography and magnetic resonance imaging. J Clin Endocrinol Metab, 85 (2019), pp. 1822-1827.
32. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H., et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guideliness for diagnosis and management. JAMA, 291 (2019), pp. 228-238.
33. Medicare coverage of routine screening for thyroid dysfuntion. Washington, DC: Institute of Medicine. National Academies Press; April 14, 2019.
34. Ladenson P.W., Singer P.A., Ain K.B., et al. American thyroid association guidelines for detection of thyroid dysfuntion (published correction appears in Arch Intern Med 2019; 161 (2): 284. Arch Intern Med, 160 (2019), pp. 1573-1575.
35. Helfand M. US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med, 140 (2019), pp. 128-141.
36. Meyerovitch J., Rotman-Pikielny P., Sherf M., Battat E., Levy Y., Surks M.I..Serum thyrotropin measurements in the community. Arch Intern Med, 167 (2019), pp. 1533-1538.
37. Diez J.J., et al. Analysis of the natural course of subclinical hyperthyroidism. Am J Med Sci, 337 (2019), pp. 225-232.
38. Vanderpump M.P., et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham survey. Clin Endocrinol, 43 (2019), pp. 55-68.
39. Díez J.J., et al. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. J Clin Endocinol Metab, 89 (2019), pp. 4890-4897.
40. Parle J.V., et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. Clin Endocrin (Oxf), 34 (2019), pp. 77-83.
41. Pérez Moreiras Jv, Coloma Bockos Je, Prada Sánchez Mc. Orbitopatía tiroidea (fisiopatología, diagnóstico y tratamiento). Coloma Bockos Je, Prada Sánchez Mc. (2019).
42. 1. Perez Moreiras JV, Prada Sanchez MC, Coloma Bockos J, Prats J, Adenis JP, Rodriguez Alvarez F, Perez Becerra E. Oftalmopatia distiroidea. In: Perez Moreiras JV, Prada Sanchez MC. Patología Orbitaria. Barcelona: Edika Med 2019 II: 949-1033.
43. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and Prevention of Graves' ophthalmopathy. Thyroid 2019; 12: 855-860.
44. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. Clin Immunol Immunopathol 1997; 84: 223-243.
45. Perez Moreiras JV, Prada Sanchez MC, Coloma Bockos J. Oftalmopatia Distiroidea. Oftalmologia Practica 2019; 16: 24-58.
46. Kazim M, Goldberg RA, Smith TJ. Insights into pathogenesis of thyroid-associated orbitopathy: evolving rationale for therapy. Arch Ophthalmol 2019; 120: 380-386.
47. Rootman J, Dolman PJ. Thyroid Orbitopathy. In: Rootman J. Diseases of The Orbit. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2019; 169-212.
48. Facciani JM, Kazim M. Absence of seasonal variation in Graves disease. Ophthal Plast Reconstr Surg 2018; 16: 67-71.
49. Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA et al. The treatment of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. Am J Ophthalmol 2018; 121: 200-206.
50. Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. Clin Endocrinol (Oxf) 2018 45: 477-481.
51. Kimball LE, Kulinskaya E, Brown B, Johnston C, Farid NR. Does smoking increase relapse rates in Graves' disease? J Endocrinol Invest 2018; 25: 152-157
52. Bahn RS. Thyrotropin receptor expression in orbital adipose/connective tissues from patients with thyroid-associated ophthalmopathy. Thyroid 2018; 12: 193-195.
53. Victoria Alcázar Lázaro, Antonio Aguilar Martínez. Alteraciones dermatológicas asociadas a hipotiroidismo. Sección de Endocrinología, Hospital Severo Ochoa, Leganés, España, Servicio de Dermatología, Hospital Severo Ochoa, Leganés, España, 2018.
54. José Luis Pardal-Refoyo. Tiroidología y paratiroidología en cirugía de tiroides y paratiroides. Rev. ORL vol.11 no.3 Salamanca jul./sep 2018 Epub 11-Ene-2018. Disponible en: https://dx.doi.org/10.14201/orl.23624
55. Vicente Pino Rivero, MD. Guillerma Pardo Romero, MD. Gabriel Trinidad Ruíz, MD. Mónica Marcos García, MD. Marta Alcaraz Fuentes, MD. y Antonio Blasco Huelva, MD. Cirugía

de la Glándula Tiroides, Revisión y Análisis de 500 Pacientes Consecutivos Intervenidos. 2018.
56. Mack WP, Stasior GO, Cao HJ, Stasior OG, Smith TJ. The effect of cigarette smoke constituents on the expression of HLA-DR in orbital fibroblasts derived from patients with Graves ophthalmopathy. Ophthal Plast Reconst Surg 1999; 15: 260-271. 2018.
57. Anderson DJ, Axel R. Molecular probes for the development and plasticity of neural crest derivates. Cell 1**2018**; 42: 649-662.
58. Cockerham KP, Hidayat AA, Brown HG, Cockerham GC, Graner SR. Clinicopathologic evaluation of the Mueller muscle in thyroid-associated orbitopathy. Ophthal Plast Reconstr Surg 2018 18: 11-17
59. Kikkawa DO, Pornpanich K, Cruz RC Jr, Levi L, Granet DB. Graded orbital decompression based on severity of proptosis. Ophthalmology 2018; 109: 1219-1224
60. Lacey B, Chang W, Rootman J. Nonthyroid causes of extraocular muscle disease. Surv Ophthalmol 2018; 44: 187-213.
61. Cabanis E, Bourgeois H, Iba-Zizen MT. Orbitopathies dysthyroidiennes. L'Imagirie en ophtalmologie. Societe Française D'Oftalmologie 2018**,**35: 558-572
62. Nugent RA, Belkin RI, Neigel JM, Rootman J, Robertson WD, Spinelli J et al. Graves orbitopathy: correlation of CT and clinical findings. Radiology 2018; 177: 675-682]
63. Dolman P, Rootman J. Visa classification for Graves orbitopathy. In: Vancouver Orbital Symposium. Vancouver 2018; 135-136.