

Frecuencia y características clínicas de la orbitopatía asociada al tiroides en pacientes hipertiroideos de reciente diagnóstico

Frequency and clinical characteristics of thyroid-associated orbitopathy in recently diagnosed hyperthyroid patients

Dra. Marelis Yanes Quesada,¹ Dra. Lisette Leal Curi,¹ MSc. Dra. Heydis Iglesias Marichal,¹ Dra. Lisbet Rodríguez Fernández,¹¹ Dra. Juana Elvira Maciques Rodríguez¹

¹Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). La Habana, Cuba.

¹¹Policlínico Docente "Carlos J. Finlay". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la orbitopatía asociada al tiroides es una complicación frecuente del hipertiroidismo.

Objetivo: describir la frecuencia y características de la orbitopatía asociada a la enfermedad autoinmune del tiroides, en pacientes con diagnóstico reciente de hipertiroidismo.

Métodos: estudio descriptivo transversal. A cada caso se le determinó al diagnóstico hormonas tiroideas, y anticuerpos antiperoxidasa. Se examinaron al diagnóstico para evaluar la presencia de orbitopatía, y se identificaron los síntomas y signos oculares presentes en los que la presentaron. Se compararon los resultados a través de estadística descriptiva, utilizando χ^2 . La significación estadística fue para una $p < 0,05$.

Resultados: el 70 % de los pacientes presentó orbitopatía tiroidea al diagnóstico. Predominó el sexo femenino y la raza blanca en el grupo de estudio. La forma leve inactiva prevaleció en los pacientes con orbitopatía, y ninguno presentó la forma severa de esta. El signo más frecuente fue la retracción palpebral, con 90,32 %. No hubo asociación estadística con la edad, el hábito de fumar, el color de piel, las hormonas tiroideas ni los anticuerpos.

Conclusiones: la orbitopatía es frecuente al diagnóstico del hipertiroidismo, la retracción palpebral es su signo más común, y no se asoció con los factores clínicos y bioquímicos estudiados.

Palabras clave: orbitopatía, enfermedad autoinmune, hipertiroidismo, enfermedad de Graves.

ABSTRACT

Introduction: thyroid-associated orbitopathy is a frequent complication of hyperthyroidism.

Objective: to describe the frequency and the characteristics of orbitopathy related to autoimmune disease of thyroids in patients who were recently diagnosed as hyperthyroidism cases.

Methods: cross-sectional descriptive study. Every case was detected thyroid hormones and antiperoxidase antibodies at time of diagnosis. They were examined to evaluate the possible presence of orbitopathy whose ocular symptoms and signs were identified in those who had it. The comparison of results was made through summary statistics by using chi-square test. The statistical significance was $p < 0.05$.

Results: seventy percent of patients had thyroid orbitopathy at the time of diagnosis. Females and Caucasians prevailed in the study group. The slight inactive form prevailed whereas the severe form was absent. The most common sign was palpebral retraction accounting for 90.32 %. There was no statistical association with age, smoking, race, thyroid hormone or antibody presence.

Conclusions: orbitopathy is common at time of diagnosis of hyperthyroidism, palpebral retraction is the commonest sign and it was not associated to the studied clinical and biochemical factors.

Keywords: orbitopathy, autoimmune disease, hyperthyroidism, Graves' disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Graves-Basedow, conocida también como bocio tóxico difuso, se caracteriza por la presencia de bocio difuso, tirotoxicosis y orbitopatía infiltrativa, ocasionalmente de dermatopatía y rara vez por acropaquia tiroidea.^{1,2}

La orbitopatía asociada a la enfermedad autoinmune del tiroides, u orbitopatía tiroidea (OT), constituye la manifestación autoinmune extratiroidea más frecuente. La forma clínica aparece aproximadamente en un 24-50 % de los pacientes, y la forma severa en un 3-5 % de los casos. El 90 % de los pacientes afectados con la enfermedad de Graves-Basedow tiene evidencia de orbitopatía, que puede corroborarse mediante tomografía computarizada y resonancia magnética.³⁻⁷

El mecanismo patogénico que causa la orbitopatía asociada a la enfermedad autoinmune del tiroides aún no está claro. El ácido ribonucleico (ARN), mensajero del receptor de hormona estimulante del tiroides (TSH) y las proteínas, se expresan en los fibroblastos y los adipocitos, así como en otras células. Sin embargo, en el

tejido retroorbitario, al parecer, se expresan más receptores para TSH que en otros sitios. Existe la hipótesis de que probablemente el sistema inmunológico reconoce un autoantígeno común para la glándula tiroidea, el tejido retroorbitario y el perimio de los músculos extraoculares, y que este podría ser el propio receptor de TSH, dando lugar a la producción de citocinas y factores de crecimiento, que incluyen el factor de necrosis tumoral α (TNF α), la interleucina 1 β (IL1 β) y el interferón γ (IFN γ), las cuales conllevan a la diferenciación de preadipocitos en adipocitos, que dan lugar al aumento de la masa grasa. Por otro lado, las citocinas estimulan la proliferación de fibroblastos, y por tanto, la producción de glucosaminoglucanos, que se depositan en la órbita, atraen agua por su naturaleza hidrofílica, y causan edema e incremento de volumen del contenido de esta zona del ojo. Otras citocinas involucradas en los fenómenos inflamatorios son la IL-6, la IL-4 y la IL-10, que, al parecer, están relacionadas con la remisión de la oftalmopatía de Graves.^{3,4,8-17}

La mayoría de los pacientes con títulos altos de anticuerpos contra el receptor de TSH tienen orbitopatía severa. En general, el nivel de anticuerpos se correlaciona con la severidad de la enfermedad ocular. Actualmente no hay evidencias convincentes de que los anticuerpos específicos jueguen un papel primario en la patogenia de la orbitopatía asociada a la enfermedad autoinmune del tiroides, probablemente su mayor papel esté relacionado con el inicio de la enfermedad.^{4,8}

Dado que la presencia de orbitopatía deteriora la calidad de vida de los pacientes con esta afección, se considera de mucha importancia su búsqueda activa desde el diagnóstico del hipertiroidismo, por lo que nuestro problema sería: ¿cuál es la frecuencia de la orbitopatía en pacientes con diagnóstico inicial de hipertiroidismo?, ¿cuáles son sus características clínicas? y ¿qué factores se asocian con su presencia? El objetivo es describir la frecuencia, características clínicas y factores que se asocian con la presencia de orbitopatía asociada a la enfermedad autoinmune del tiroides, en un grupo de pacientes con diagnóstico reciente de hipertiroidismo en el INEN.

MÉTODOS

Se realizó estudio descriptivo, transversal con pacientes atendidos en consultas de tiroides del INEN, con diagnóstico reciente de hipertiroidismo, cuyo diagnóstico se realizó por el cuadro clínico de tirotoxicosis, y las determinaciones hormonales de TSH y tirotrópina total (T₄).

A los pacientes seleccionados se les determinó el índice de tirotoxicosis. Se evaluó la OT según la Clasificación de la Asociación Americana de Tiroides de los Cambios Oculares (índice NOSPECS), validado internacionalmente, y se registraron todos los síntomas y signos oculares presentes cada mes. Se les determinó TSH y T₄, así como anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea humana (TPOAbs). Las muestras de sangre se obtuvieron en el Departamento de Pruebas Especiales de consulta externa del INEN.

Las determinaciones hormonales se realizaron utilizando *kits* diagnósticos proporcionados por el Centro Nacional de Isótopos (CENTIS), que se utilizan en el laboratorio del INEN:

- Determinación de tirotrópina humana (hTSH) en suero humano por método de inmunoradiometría (IRMA):

- Intervalo de referencia: 0,27-3,75 mUI/L
- Sensibilidad funcional: 0,03 mUI/L
- Determinación de T₄ total en suero humano:
 - Intervalo de referencia: 55-170 nmol/L
 - Sensibilidad funcional: < 7 nmol/L
- Determinación de autoanticuerpos TPOAbs en suero humano por radioinmunoensayo (RIA).
 - Intervalo de referencia: < 100 UI/L

RESULTADOS

En la tabla 1 se presentan las características generales de los pacientes en el momento del diagnóstico del hipertiroidismo, y se observa que la edad fue similar para los que no presentaban orbitopatía y los que sí la tenían, con una mediana de 47,5 y 45,5 años respectivamente. En ambos grupos hubo un predominio del sexo femenino -con 11 pacientes entre los que no tuvieron orbitopatía y 28 en los que sí la presentaban- y se aprecia una mayor frecuencia del color blanco de la piel en todos los pacientes, sin distinción en un grupo u otro; sin embargo, los pacientes de la raza negra (5) pertenecen al grupo de los que presentaron orbitopatía. El hábito de fumar fue más frecuente en pacientes con orbitopatía, con 15 pacientes en total. Los antecedentes patológicos personales de otra enfermedad autoinmune se comportaron de forma similar, con 2 pacientes en cada grupo. La mediana de anticuerpos TPOAbs fue positiva en los pacientes con y sin orbitopatía (mayor de 100 UI/L), aunque esa asociación no fue estadísticamente significativa. El valor de la mediana para la TSH fue el mismo en los 2 grupos (0,03 mU/L), y para la T₄ fue de 233,7 nmol/L en los que no tenían orbitopatía al inicio, y 218,53 nmol/L en los que sí la presentaban de forma similar, con 2 pacientes en cada grupo.

Tabla 1. Características generales y variables asociadas de los pacientes al diagnóstico del hipertiroidismo

Variables		Sin orbitopatía n= 13	Con orbitopatía n= 31	Valor de p
Edad (mediana)		47,5	45,5	0,24
Sexo	Femenino	11	28	0,46
	Masculino	2	3	
Color de la piel	Blanca	12	18	0,12
	Negra	0	5	
	Mestiza	1	8	
	Más de 1 caja/día	4	12	

Hábito de fumar	Menos de 1 caja/día	4	3	
	No fuma	5	16	
Antecedentes patológicos personales de otra enfermedad autoinmune	Sí	2	2	0,33
	No	11	29	
Anticuerpos anti peroxidasa (TPOAbs) (mediana UI/L)	-	353,25	116,15	0,11
Hormona estimulante del tiroides (TSH) (mediana mUI/L)	-	0,03	0,03	0,22
Tirotropina total (T ₄) (mediana nmol/L)	-	233,7	218,53	0,98

La figura muestra la frecuencia de orbitopatía al diagnóstico del hipertiroidismo. Se observa que el 70 % de los pacientes presentó orbitopatía tiroidea al inicio.

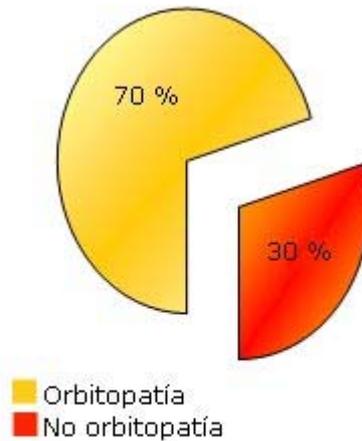


Fig. Frecuencia de orbitopatía al diagnóstico del hipertiroidismo.

La clasificación de la orbitopatía según grado y actividad clínica (tabla 2) mostró lo siguiente: había 31 pacientes con orbitopatía. La mayor parte mostró una orbitopatía leve inactiva, con un grupo inicialmente 28 casos, para un 90,32 %. Al momento del diagnóstico presentaban una orbitopatía moderada inactiva 3 pacientes, para un 9,68 %. No se encontró ningún paciente con orbitopatía severa.

Tabla 2. Clasificación de la orbitopatía según grado y actividad clínica

Categoría	Al diagnóstico (n= 31)	
	Frecuencia	%
Leve inactiva	28	90,32
Leve activa	0	0
Moderada inactiva	3	9,68
Moderada activa	0	0
Severa	0	0

La tabla 3 muestra las características clínicas de la orbitopatía asociada al tiroides en los pacientes estudiados. Es el signo más frecuente fue la retracción palpebral, con 90,32 %, seguido de la infiltración palpebral, con 32,26 %. La diplopía, el lagofthalmos y la queratitis se presentaron con una frecuencia similar de 6,45 %, mientras el exoftalmos y la hiperemia conjuntival solo se presentaron en un 3,23 % en el momento del diagnóstico. La quemosis conjuntival no se encontró en ningún paciente.

Tabla 3. Características clínicas de la orbitopatía asociada al tiroides

Signos	Al diagnóstico	
	No. (n= 31)	%
Retracción palpebral	28	90,32
Infiltración palpebral	10	32,26
Diplopía	2	6,45
Lagofthalmos	2	6,45
Queratitis	2	6,45
Exoftalmos	1	3,23
Hiperemia conjuntival	1	3,23
Quemosis conjuntival	0	0

DISCUSIÓN

La OT es la primera causa de enfermedad orbitaria, conocida también con el nombre de oftalmopatía de Graves (OG) por su asociación con la enfermedad de Graves. Se considera la manifestación extratiroidea más frecuente de esta

enfermedad, aunque puede presentarse en pacientes sin historia pasada o presente de hipertiroidismo (eutiroideos), en pacientes hipotiroideos y en la tiroiditis de Hashimoto.¹⁸ Debido a que la enfermedad involucra la órbita en su conjunto, hay autores que prefieren el término orbitopatía al de oftalmopatía, ya que refleja mejor la patogenia actual de la entidad.¹⁹

Alrededor del 10-20 % de los pacientes desarrollan trastornos oculares en los meses antes de volverse hipertiroideos, y entre el 10-15 % los presenta al mismo tiempo que la tirotoxicosis.^{20,21} Ocasionalmente la OT precede en varios años la disfunción tiroidea.²²

La OG puede ser clínicamente evidente en el 30-50 % de los pacientes, y asciende hasta el 80 % cuando se realizan estudios de imágenes de la órbita.²³⁻²⁵ En el estudio de Cáceres²⁶ la oftalmopatía se presentó en el 51 %, y en otra investigación revisada al respecto apareció en el 38,7 %.²⁷ Nuestros resultados mostraron una frecuencia superior (al inicio 70 %), lo que consideramos se deba a que se buscó esta afección de manera activa en todos los pacientes, aunque estuvieran asintomáticos.

Tal como se obtuvo en nuestro estudio, esta entidad es más frecuente en el sexo femenino. Los autores señalan aproximadamente una proporción de 3:1,²⁶ otros investigadores^{5,28,29} han planteado una incidencia de 5:1 y hasta de 8:1; sin embargo, la asociación con el sexo en ocasiones se comporta desde el punto de vista clínico y no con significación estadística, detalle que ocurrió en nuestra investigación. Las mujeres tienen 5 veces mayor probabilidad de estar afectadas por la OT que los hombres, pero esto básicamente refleja la elevada incidencia de la enfermedad de Graves en mujeres.^{5,30}

La edad de aparición de la OT presenta aparentemente un pico de incidencia, tanto en hombres como en mujeres, con grupos de edades de 40-44 años y 60-64 años en mujeres, y entre los 45-49 años y 65-69 años en hombres; pero el rango de edad puede oscilar entre los 25-65 años, y la edad media de presentación es ligeramente mayor en hombres que en mujeres,¹⁹ dato que se corresponde con nuestro resultados.

En cuanto al color de la piel, la literatura reporta un predominio de los individuos blancos,³¹⁻³³ resultado que coincide con los nuestros; sin embargo, cuando se presenta en los individuos con piel negra, es muy probable que se manifieste una orbitopatía severa.²⁶ Esta asociación no se reporta en otras publicaciones.³¹⁻³⁴

En esta investigación no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el hábito de fumar y la presencia de orbitopatía, aunque cabe señalar que predominaron los pacientes fumadores. Está descrito que el hábito de fumar es un factor de riesgo para el desarrollo de la OT.³⁴⁻⁴¹ Nuestro resultado se cree se deba a lo reducido del número de la muestra.

Los mecanismos por los cuales el tabaquismo afecta esta enfermedad son desconocidos. La nicotina aumenta la actividad del sistema nervioso simpático, afecta las células foliculares del tiroides, y aumentando la secreción de hormonas tiroideas.⁴² La OT se caracteriza por inflamación, producción excesiva de glucosaminoglucanos y adipogénesis en la órbita, que se favorece, por lo menos parcialmente, por la liberación de citoquinas inflamatorias. El tabaquismo tiene un efecto sobre el sistema inmune porque aumenta la producción de citoquinas proinflamatorias por las células mononucleares.⁴³⁻⁴⁶

En una investigación revisada se encontró que el 86,7 % de los casos tenía títulos elevados de autoanticuerpos anti-peroxidasa tiroidea, pues fue positivo en 52 de 60 pacientes. La media del valor de TPOAbs en nuestra investigación fue $264,31 \pm 47,4$ U/dL.²⁷ En este estudio también se encontró que la mayoría de los pacientes poseían títulos elevados de anticuerpos anti-TPO, aunque esa asociación tampoco fue estadísticamente significativa.

Se reporta que la disfunción tiroidea, tanto el hiper como el hipotiroidismo, puede influir negativamente sobre la OT.⁴⁷ Es de esperar que al diagnóstico, todos los pacientes presentaran niveles suprimidos de TSH y elevados de T₄, y por tanto, no hubo significación estadística al asociarlo con la presencia de OT.

La OT es una alteración frecuente, casi universal en su variante subclínica, pero en la mayor parte de los casos, leve.^{48,49} Los endocrinólogos acumulan una experiencia escasa en los casos graves que realmente requieren tratamiento específico. La mayoría de las veces, la clínica de la OT es leve o moderada, y solo 3 a 5 % de los pacientes desarrolla una oftalmopatía grave que puede llegar a poner en peligro la visión,³⁴ lo que coincide con nuestros resultados.

En la exploración los signos que se pueden encontrar son múltiples, desde la retracción palpebral hasta el más llamativo, que es la protrusión del globo ocular o exoftalmos, en que el globo ocular es empujado hacia delante por el contenido orbitario aumentado, gracias a lo cual se alivia la presión intraorbitaria. El exoftalmos suele ser bilateral y asimétrico, y en casos extremos se puede llegar a la subluxación del globo ocular. Otros posibles hallazgos exploratorios son la infiltración palpebral, el edema periorbitario, la hiperemia palpebral, la inyección conjuntival, el edema de la conjuntiva o quemosis, y el estrabismo debido a la disfunción de los músculos extraoculares. Como consecuencia del exoftalmos y la retracción palpebral puede presentarse lagofthalmos, o puede hallarse una queratitis como consecuencia de la exposición continua de la córnea, que puede llegar a producir úlceras corneales. El aumento de tejido graso que se produce en la órbita también puede manifestarse en las regiones periorbitaria y palpebral, y es muy característico de los pacientes con OT una hipertrofia de la grasa suborbitaria del párpado superior.⁵⁰

La retracción es el signo cardinal de afectación palpebral.^{17,19} Este fue el signo más frecuente encontrado en nuestro estudio. Se reconoce como uno de los más precoces en aparecer en la OT, y es motivo frecuente de la primera consulta o de preocupación del paciente;¹⁹ por tanto, es un resultado esperado, ya que en este trabajo se busca la entidad al momento del diagnóstico del hipertiroidismo. La frecuencia de los otros signos encontrados en los pacientes como la infiltración conjuntival, el exoftalmos y la hiperemia conjuntival, resultó menos frecuente, lo que se corresponde con lo encontrado en la literatura.^{17,19}

Dado que está demostrado que la OT es una condición frecuente al inicio del hipertiroidismo y su forma de presentación más frecuente es la leve inactiva -que puede escapar a la vista del clínico y el endocrinólogo- se considera de suma importancia que todos los pacientes con diagnóstico reciente de hipertiroidismo sean valorados de inmediato por el servicio de oftalmología, en aras de un mejor pronóstico y calidad de vida para ellos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farreras Valenti P, Rozman C. Medicina Interna. Enfermedades del Tiroides. Madrid: Ed. Harcourt. 16^o edición; 2008. p. 157-79.
2. Navarro Despaigne D. Epidemiología de las enfermedades del tiroides en Cuba. Rev Cubana Endocrinol. 2004;15:12-4.
3. Piantanida E, Tanda ML, Lai A, Sassi L, Bartalena L. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in the XXI century. J Endocrinol Invest. 2013;16:1-3.
4. Bartalena L, Wiersinga WM, Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: state of the art and perspectives. J Endocrinol Invest. 2004;27:295-301.
5. Girgis C, Champion B, Wall J. Current concepts in Graves disease. Ther Adv Endocrinol Metab. 2011;2:135-44.
6. Ponce de León Suárez EF, Rodríguez Cabrera L, Tovilla Canales JL, Soto Abreu NV, Quiroz González MA. Características clínicas y tomográficas en pacientes con orbitopatía tiroidea. Rev Mex Oftalmol. 2008;82:281-3.
7. Cappelli C, Pirola I, De Martino E. The role of imaging in Graves' disease: a cost-effectiveness analysis. Eur J Radiol. 2008;65:99-103.
8. Bahn R, Burch H, Cooper D, Garber J, Greenle C, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologist. Endocr Pract. 2011;7:1-46.
9. Alves M, Neves C, Carvalho D, Medina JL. Thyroid associated orbitopathy. Acta Med Port. 2011;24(6):1041-50.
10. Ponto KA, Kahaly GJ. Autoimmune thyrotoxicosis: diagnostic challenges. Am J Med. 2012;125(9):S1.
11. Hamédani M, Obéric A. Thyroid associated orbitopathy: from diagnosis to treatment. Rev Med Suisse. 2013;9(368):66-71.
12. Hiromatsu Y, Kaku H, Miyake I, Murayama S, Soejima E. Role of cytokines in the pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. Thyroid. 2002;12:217-21.
13. Bednarczuk T, Hiromatsu Y, Inoue Y, Yamamoto K, Wall JR, Nauman J, et al. T-cell-mediated immunity in thyroid-associated ophthalmopathy. Thyroid. 2002;12:209-15.
14. Smith TJ. Orbital fibroblasts exhibit a novel pattern of responses to proinflammatory cytokines: potential basis for the pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. Thyroid. 2002;12:197-203.
15. Jang SY, Shin DY, Lee EJ, Choi YJ, Lee SY, Yoon JS. Correlation between THS receptor antibody assay and clinical manifestations of Graves'orbitopathy. Yonsei Med J. 2013 Jul 1;54(4):1033-9.

16. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Eng J Med*. 2010;362:726-38.
17. Infante Amorós A, Turcios Tristá SE. Hipertiroidismo. *Rev Cubana Endocrinol*. 2012;23(3):1-7.
18. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002;12:855-60.
19. Maciques Rodríguez JE, Cáceres Toledo M. Orbitopatía tiroidea. *Rev Cubana Endocrinol*. 2012;23(3):2-5.
20. Wiersinga WM. Management of Graves' ophthalmopathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3:396-404.
21. Kendall-Taylor P. Natural history. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, eds. *Graves' orbitopathy. A multidisciplinary approach*. Basel: Karger; 2010. p. 96-9.
22. Perros P, Neoh C, Dickinson J. Thyroid eye disease. *BMJ*. 2009;338:560-91.
23. Weetman A. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2000;(3):1236-48.
24. Khoo TK, Bahn RS. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of autoantibodies. *Thyroid*. 2007;17:1013-7.
25. Bartalena L. The Dilemma of How to Manage Graves' Hyperthyroidism in Patients with Associated Orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:592-9.
26. Cáceres Toledo M, Márquez Fernández M, Caballero Regueira J, Caballero Pinelo L. Oftalmopatía tiroidea. Variantes terapéuticas. *Rev Cubana Oftalmol*. 2004;17:11-9.
27. Cieza Diaz D, Centeno Clemente C, Pinto Valdivia M. Características clínicas, perfil hormonal y marcadores de autoinmunidad en pacientes con enfermedad de Graves. *Rev Med Hered*. 2008;19:45-9.
28. Zegada JA. Uso de Triamcinolona en Orbitopatía Tiroidea. *Gac Med Bol*. 2009;32(2):2-5.
29. Sánchez Povis JE, Sandoval Okuma JC, Contreras Carreño SE, Cabello Morales E. Tratamiento de la Enfermedad de Graves Basedow con metimazol o yodo radioactivo: experiencia en el Servicio de Endocrinología del HNAL. *Rev Med Herediana*. 2006;17(1):2-7.
30. Cawood T, Moriarty P, O'Shea D. Recent developments in thyroid eye disease. *BMJ*. 2004;329:385-92.
31. Gorman CA. The measurement of change in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 1998;8:539-43.
32. Marrero Rodríguez MT, Rodríguez González JC, Alaves Martín E. Evolución oftalmológica en pacientes hipertiroideos tratados con yodo radiactivo. *Rev Cubana Endocrinol*. 2005;16(2):1-3.

33. Barttley GB, Fatuorechi V, Kardmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity GA, et al. The treatment of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol*. 1996;12:200-8.
34. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev*. 2000;21:168-99.
35. Wiersinga WM. Smoking And Thyroid. *Clinical Endocrinology*. 2013;79(Issue 2):145-51.
36. Wiersinga WM. Graves' orbitopathy: management of difficult cases. 2012;16(Suppl 2):150-2.
37. Czarnywojtek A, Zgorzalewicz-Stachowiak M, Stangierski A, Florek E, Zdanowska J, Katarzyna H, et al. Thyroid associated orbitopathy—medication, radioiodine or operation? *Clinical Endocrinology*. 2012;69(10):1140-3.
38. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2002;146:153-61.
39. Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs. lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol*. 1996;45:477-81.
40. Shine B, Fells P, Edwards OM. Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. *Lancet*. 1990;335:1261-3.
41. Traisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3700-7.
42. Utiger RD. Effects of smoking on thyroid function. *Eur J Endocrinol*. 1998;138:368-9.
43. Carle A, Bulow Pedersen I, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, et al. Smoking cessation is followed by a sharp but transient rise in the incidence of overt autoimmune hypothyroidism -a population-based, case-control study. *Clinical Endocrinology*. 2012;77:764-72.
44. Ryder MI, Saghizadeh M, Ding Y. Effects of tobacco smoke on the secretion of interleukin-1 beta, tumor necrosis factor-alpha, and transforming growth factor-beta from peripheral blood mononuclear cells. *Oral Microbiol Immunol*. 2002;17:331-6.
45. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*. 2010;34:258-65.
46. Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: a novel explanation of the biological link. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:59-64
47. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A, Van der Gaag R, et al. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med*. 1990;150:1088-101.

48. Ponto KA, Merkesdal S, Hommel G, Pitz S, Pfeiffer N, Kahaly GJ. Public health relevance of Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan;98(1): 145-52.
49. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev.* 1993;14: 747-93.
50. Aguirre Sánchez-Covisa MA. Tratamiento de la oftalmopatía tiroidea. *Endocrinol Nutr.* 2006;53:550-8.

Recibido: 24 de abril de 2013.
Aprobado: 8 de junio de 2013.

Marelis Yanes Quesada. Instituto Nacional de Endocrinología. Calle Zapata y D, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba. Correo electrónico: ileydis@infomed.sld.cu