



**Universidad**  
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

# **CAMBIOS EN LA FUNCIÓN VISUAL Y MOTILIDAD OCULAR EN ORBITOPATÍA TIROIDEA**

**Autora:**  
Raquel Per Galindo

**Directoras:**  
Laura Gil Arribas  
María Isabel Fuertes Lázaro



Facultad de Ciencias  
Grado en Óptica y Optometría  
Curso 2021-2022

# ÍNDICE

Abreviaturas.....	3
1. Introducción.....	4
1.1 Definición .....	4
1.2 Fisiopatología .....	4
1.3 Factores epidemiológicos.....	4
1.4 Signos y síntomas .....	5
1.4.1 Tejidos blandos orbitarios .....	5
1.4.2 Motilidad ocular y presión intraocular .....	5
1.4.3 Párpados.....	6
1.4.4 Exoftalmos o proptosis .....	6
1.4.5 Superficie ocular .....	7
1.5 Diagnóstico.....	7
1.6 Clasificación.....	8
1.7 Tratamiento.....	9
1.7.1 Glucocorticoides y fármacos inmunosupresores .....	9
1.7.2 Otros tratamientos .....	9
1.7.3 Cirugía.....	10
2. Hipótesis.....	10
3. Objetivos .....	10
4. Metodología.....	11
4.1 Análisis estadístico .....	12
5. Resultados.....	13
5.1 Descripción de variables cualitativas .....	13
5.2 Comparación de variables entre grupos en visita inicial.....	14
5.3 Comparación de variables entre grupos en visita final .....	17
5.4 Comparación por grupos en el seguimiento longitudinal.....	19
5.3 Correlación entre variables .....	19
5.5 Correlación por grupos en el seguimiento longitudinal.....	22
6. Discusión .....	22
7. Conclusiones .....	24
8. Bibliografía .....	24
9. Anexos.....	26

## Abreviaturas

<b>AV</b>	Agudeza visual
<b>CAS</b>	Signos de actividad clínica (Clinical Activity Score)
<b>CFNR</b>	Capa de fibras nerviosas retinianas
<b>DMR1</b>	Distancia margen al párpado superior
<b>DMR2</b>	Distancia margen al párpado inferior
<b>EUGOGO</b>	Declaración de Consenso del Grupo Europeo sobre Orbitopatía de Graves
<b>I1</b>	Inferior interno (a 3mm de la fóvea)
<b>I2</b>	Inferior externo (a 6mm de la fóvea)
<b>MOE</b>	Motilidad Ocular Extrínseca
<b>N</b>	Nasal
<b>N1</b>	Nasal interno (a 3mm de la fóvea)
<b>N2</b>	Nasal externo (a 6mm de la fóvea)
<b>NI</b>	Nasal inferior
<b>NS</b>	Nasal superior
<b>OCT</b>	Tomografía de coherencia óptica (Optic Coherence Tomography)
<b>OG</b>	Orbitopatía de Graves
<b>OT</b>	Orbitopatía tiroidea
<b>PIO</b>	Presión intraocular
<b>PMA</b>	Posición de supravversión de mirada
<b>PPM</b>	Posición primaria de mirada
<b>RI</b>	Recto inferior
<b>RM</b>	Recto medio
<b>S1</b>	Superior interno (a 3mm de la fóvea)
<b>S2</b>	Superior externo (a 6mm de la fóvea)
<b>Sign</b>	Significación estadística
<b>T</b>	Temporal
<b>T1</b>	Temporal interno (a 3mm de la fóvea)
<b>T2</b>	Temporal externo (a 6mm de la fóvea)
<b>T3</b>	Hormona T3 (hormona triyodotironina)
<b>T4</b>	Hormona T4 (hormona tiroxina)
<b>TI</b>	Temporal inferior
<b>TS</b>	Temporal superior
<b>TSH</b>	Hormona TSH (hormona estimulante del tiroides)
<b>TSI</b>	Anticuerpos TSI (Anticuerpos contra el receptor de TSH)

# 1. Introducción

## 1.1 Definición

La orbitopatía tiroidea (OT) es una enfermedad inflamatoria del sistema visual que afecta a los tejidos blandos orbitarios y periorbitarios. Es de origen autoinmune y suele acompañarse de alteraciones metabólicas de la glándula tiroidea. También es conocida como orbitopatía de Graves (OG) al ser frecuente su asociación con el hipertiroidismo de Graves <sup>1</sup>.

## 1.2 Fisiopatología

Consiste en una alteración autoinmune de naturaleza idiopática, que además es la causa más frecuente de enfermedad orbitaria en la actualidad. Principalmente afecta a pacientes con hipertiroidismo de Graves (debido a un exceso de tiroxina), aunque también es posible darse en otro tipo de pacientes<sup>1,2</sup>.

La enfermedad produce un aumento volumétrico de los músculos extraoculares, la grasa orbitaria y los tejidos blandos debido a una infiltración de células inmunes que se acumulan en estos tejidos, produciendo a su vez un mayor grado de presión y de volumen dentro de la órbita que, como resultado, ocasiona la proptosis característica<sup>1,2,3</sup>.

Podemos diferenciar entre dos fases de la OG<sup>4,5</sup>:

- **Fase activa:** Se manifiestan signos y síntomas de inflamación, como pueden ser el edema palpebral, restricción de la motilidad (con o sin diplopía), exoftalmos y disminución de la visión por una neuropatía compresiva avanzada.
- **Fase inactiva:** No presenta signos inflamatorios. Se caracteriza por la aparición de secuelas funcionales y estéticas producidas por el efecto de la fase activa.

## 1.3 Factores epidemiológicos

Se han identificado diversos factores relacionados con la enfermedad.

- **Factores genéticos**

Tanto la OG como el hipertiroidismo de Graves son más prevalentes en pacientes a partir de la cuarta década de vida y, especialmente, en mujeres en proporción 8:1 con respecto a los hombres. Sin embargo, son estos últimos quienes tienen más tendencia a padecer una evolución hacia cuadros más graves<sup>3</sup>.

Algunos estudios sugieren que existirían factores genéticos que produzcan mayor susceptibilidad a sufrir la enfermedad<sup>1,3</sup>. La OG también puede estar relacionada con otras enfermedades de etiología autoinmune como miastenia gravis, vitíligo y diabetes mellitus<sup>6</sup>.

- **Factores ambientales**

El principal factor de riesgo modificable en este aspecto es el tabaquismo<sup>1,3,7</sup>. Los fumadores activos tienen mayor probabilidad de desarrollar una OG más severa y sufrir una mala respuesta al tratamiento.

También hay estudios que confirman que el tratamiento de la OG mediante yodo radiactivo empeora la evolución de la enfermedad, debido a que el yodo es capaz de lesionar directamente la célula tiroidea y liberar antígenos al sistema inmunológico<sup>6,8</sup>.

- **Factores psicosociales**

Un estrés emocional continuo induce un estado de inmunosupresión que puede ser un antecedente crucial para el desarrollo de la enfermedad y su evolución hacia cuadros más graves<sup>1,3</sup>.

## 1.4 Signos y síntomas

El proceso inflamatorio provoca una serie de síntomas que suelen aparecer de manera gradual, progresiva e indolora. En la mayoría de los casos (85-95%) nos encontramos ante una retracción palpebral y exoftalmos bilaterales y asimétricos<sup>3</sup>. Sin embargo, cabe destacar que la OG puede variar mucho su presentación clínica en cada paciente (Figura 1 y 2).

Las formas de orbitopatía más graves aparecen entorno al 3-5% de los pacientes. Se caracteriza por cuadros de neuropatía óptica compresiva y perforación corneal por exposición de superficie mantenida, llegando incluso la pérdida de la integridad del globo ocular con afectación visual.

### 1.4.1 Tejidos blandos orbitarios

El aumento del volumen orbitario se debe a una reacción inflamatoria sobre el tejido graso y conectivo provocado como respuesta del sistema inmune<sup>1,2</sup>.

Este proceso puede ocasionar lagrimeo, edema palpebral, quemosis, molestias faciales y engrosamiento de la glándula lagrimal (debido a la afectación de los tejidos blandos)<sup>9, 10</sup>. Es posible que el paciente sienta dolor al realizar movimientos oculares en los ejes en los exista una restricción a la motilidad. La alteración de las partes blandas suele ser intermitente y variable en cuanto a su curso.

### 1.4.2 Motilidad ocular y presión intraocular

La función de los músculos extraoculares se verá afectada por el edema inflamatorio entre las fibras. Como consecuencia, sus diámetros se engrosarán, limitando su movilidad y provocando un estrabismo restrictivo en fases más avanzadas por la fibrosis muscular<sup>4</sup>.

Los músculos que más suelen verse afectados son el recto inferior y recto medio, produciendo defectos en la elevación y en la abducción, respectivamente (Figura 1).



Figura 1: En la imagen de la izquierda se aprecia un estrabismo restrictivo del recto inferior que genera una infradesviación en el ojo izquierdo, además de presentar retracción palpebral bilateral. La imagen de la derecha se corresponde con un estrabismo restrictivo del recto medio en el ojo izquierdo que produce una endotropía y también presenta un leve edema palpebral.

Fuente: Pérez Moreiras, JV. Coloma Bockos, JE. Prada Sánchez, MC. Orbitopatía tiroidea. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. Vol. 78 no.8 ago. 2003.

Podemos confirmarlo con una medida de la presión intraocular (PIO) en posición superior de mirada mediante el test de Braley. En esta situación el globo ocular se comprimirá debido a la acción del recto inferior inflamado y obtendremos un valor más elevado. Si el volumen es mayor en la zona posterior de la órbita, la PIO también será alta y habrá más riesgo de que se produzca una neuropatía óptica compresiva por el reducido espacio del ápex orbitario<sup>5</sup>.

Es frecuente encontrar un aumento significativo de la PIO tanto en posición primaria de mirada como en supraducción por la excesiva presión a la que se encuentran sometidas las venas episclerales, lo que dificulta el retorno venoso. Por ello, el uso de fármacos hipotensores no tendrá utilidad en esta situación y el tratamiento más adecuado será una cirugía de descompresión orbitaria<sup>1,4,11</sup>.

La compresión del nervio óptico puede originar una neuropatía óptica que aparece en torno al 7% de los pacientes con OG<sup>3</sup>. No es un fenómeno relacionado con el exoftalmos, puesto que en esos casos la

cavidad orbitaria se encuentra con menor volumen. Los daños que se produzcan en el nervio óptico provocarían cambios visuales como disminución repentina de la agudeza visual (AV) y la sensibilidad al contraste, defectos campimétricos, afectación en el reflejo pupilar aferente y alteraciones en la visión del color y percepción de la luz.

El paciente manifestará dolor retrobulbar espontáneo debido a la presión ejercida por el aumento de volumen, la diplopía vertical será de mayor intensidad por las mañanas durante el decúbito al encontrarse en una posición que fuerza la musculatura extraocular vertical. En algunos casos, el estrabismo restrictivo puede ser el único signo clínico de la OG, sobretodo en los pacientes más ancianos que podrían haber tenido previamente una orbitopatía subclínica no detectada<sup>1</sup>.

### 1.4.3 Párpados

La malposición de los párpados es la alteración más característica del paciente con OG y uno de sus signos más precoces. Sucede, aproximadamente, en el 50% de los casos<sup>1</sup>.

La retracción palpebral es un proceso que combina la hipertonicidad simpática del músculo de Müller en el párpado superior y los músculos retractores del párpado inferior. Como consecuencia, la zona de limbo corneal (que normalmente se encuentra cubierta 1 mm por el borde libre del párpado) queda al descubierto, dejando expuesta parte de la esclera y produciendo un aumento de la hendidura palpebral (Figura 2).

El grado de retracción se puede clasificar en leve (hasta el borde libre sobre el limbo esclero-corneal), moderado (de 2 a 4 mm de exposición escleral) y severo (más de 4mm).



*Figura 2: Orbitopatía tiroidea con signos de actividad inflamatoria que presenta exoftalmos y retracción palpebral del párpado inferior con exposición escleral. En el ojo derecho la retracción es de 6mm y en el OI de 4mm.*

*Fuente: Pérez Moreiras, JV. Coloma Bockos, JE. Prada Sánchez, MC. Orbitopatía tiroidea. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. Vol. 78 no.8 ago. 2003.*

La retracción suele persistir durante años y puede estabilizarse, desaparecer, mejorar ligeramente y, en un porcentaje de pacientes muy bajo, evolucionar hacia la ptosis palpebral. Este signo no es exclusivo de la OG por lo que es importante el diagnóstico diferencial con otros procesos neurológicos<sup>3</sup>.

### 1.4.4 Exoftalmos o proptosis

Es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes, en torno al 40-65% de los casos lo presentan en algún momento<sup>4</sup>. La etiología más frecuente de un exoftalmos axial es la OG, pero sus causas pueden ser muy variadas y no se deben únicamente a esta enfermedad. Se produce por un desplazamiento hacia delante del globo ocular causado por el excesivo volumen de las estructuras intraorbitarias o de los músculos extraoculares. Generalmente suele ser bilateral y asimétrico, aunque en fases iniciales es posible encontrarlo de forma unilateral dependiendo del distinto volumen que hayan adquirido las estructuras comprometidas<sup>1,5</sup>.

Este aumento de volumen produce una sensación continua de presión o dolor espontáneo. En la forma severa producirá lagoftalmos, de manera que será imposible el cierre completo de los párpados y se favorecerá el daño de la superficie ocular.

### 1.4.5 Superficie ocular

La retracción palpebral, la disminución del parpadeo espontáneo, el exoftalmos y el posterior lagofthalmos provocan una exposición corneal que conlleva a su desecación, que a su vez puede derivar en distintas lesiones. La más frecuente de ellas es la queratitis punteada por exposición. En sus formas más graves podría formar úlceras, provocar defectos epiteliales e, incluso, llegar a perforaciones en los casos de orbitopatía más avanzados.

El aumento de las estructuras orbitarias y periorbitarias que rodean la glándula lagrimal la harán descender de su posición habitual. Además, la infiltración celular puede alterar su correcto funcionamiento que agrave aún más los daños en la superficie ocular<sup>1,4,5</sup>.

Podemos observar un engrosamiento de los vasos en las inserciones en la esclera visible a nivel subconjuntival y es característico encontrar una hiperemia difusa de la conjuntiva además de un aumento de la vasculatura subconjuntival por este motivo, siendo un signo claro de actividad inflamatoria. La dificultad del retorno venoso produce una acumulación de líquido que se evidencia como quemosis conjuntival<sup>11</sup>. El paciente experimentará picor, sensación de cuerpo extraño, epífora y fotofobia.

## 1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de esta enfermedad es multidisciplinar, es decir, precisa colaboración entre diversos profesionales sanitarios como oftalmólogos, endocrinos y radiólogos.

El papel del endocrino consistirá en diagnosticar la enfermedad de Graves como enfermedad autoinmune tiroidea, y en analizar los valores de las hormonas tiroideas e hipofisarias (TSH, T3 y T4) para saber si el sujeto es eutiroideo, hipotiroideo o hipertiroideo<sup>1, 11, 12</sup>. Además de estas medidas, también prescribirá tratamiento para normalizar la función tiroidea. Sin un buen control endocrino será mucho más difícil obtener mejoras oftalmológicas.

En caso de observar algún signo visual derivará al paciente al oftalmólogo, quien realizará las siguientes pruebas:

- **Anamnesis** con historia clínica y oftalmológica
- Prueba de **Agudeza Visual** con corrección óptica
- Exploración de **motilidad ocular** en busca de estrabismos restrictivos
- **Estudio de la fusión** con el test de filtro rojo
- Evaluar **retracción palpebral**
- Examen completo de la superficie ocular con **biomicroscopia** de polo anterior.
- **Tonometría** en posición primaria de mirada (ppm) y en supraducción (**test de Braley**). El resultado será positivo si la diferencia entre ambas posiciones es  $> 4\text{mmHg}$  mayor en la supraducción.
  - Examen del **fondo de ojo** bajo dilatación pupilar
  - **Exoftalmometría**, siendo positivo un valor  $\geq 21\text{mm}$  con una diferencia entre ambos ojos de  $\geq 2\text{mm}$
  - **Tomografía de coherencia óptica (OCT)**, aunque no se trate de una prueba imprescindible.

También se precisa la colaboración de radiólogos para el diagnóstico por imagen con la tomografía computarizada o resonancia magnética en los casos más complejos, mediante la cual se puede observar si existe o no el engrosamiento de los músculos rectos, la grasa orbitaria, el estiramiento del nervio óptico y el exoftalmos.

## 1.6 Clasificación

Existen diversos modos de clasificar la orbitopatía tiroidea. Actualmente, no hay un criterio de medida estándar así que la comparación entre ellos no es valorable.

La primera fue la **clasificación NO SPECS** (No physical signs or symptoms, Only signs, Soft tissue involvement, Proptosis, Extraocular muscle signs, Corneal involvement, and Sight loss), que evalúa la gravedad de la enfermedad mediante una lista de síntomas distintos y su severidad. Existen seis clases en las se multiplica la clase por la gravedad para obtener puntuación de severidad<sup>13</sup>.

Clase 0	Distiroidismo sin afectación oftalmológica
Clase 1	Signos de retracción palpebral y tortuosidad venosa. Sin síntomas.
Clase 2	Afectación en partes blandas con posible edema palpebral, disminución de la retropulsión ocular, hiperemia en conjuntiva y carúncula e hipertrofia de las glándulas lagrimales.
Clase 3	Presenta proptosis (mínima <21mm, moderada 24-27mm, severa >28mm)
Clase 4	Afectación de los músculos extraoculares con limitación de la motilidad (mínima en posiciones extremas, moderada en posición primaria y severa en oftalmoplejía)
Clase 5	Afectación corneal (leve si hay queratitis, moderada si hay úlcera, severa con necrosis y perforación)
Clase 6	Alteración del nervio óptico o disminución de la AV (leve con AV>0.3, moderada con AV >0.1, severa con AV<0,1)

En función de los valores totales obtenidos se clasifica la orbitopatía tiroidea en leve, moderada y severa. La principal desventaja de esta clasificación es que no permite diferenciar entre la fase activa y la inactiva ni tiene en cuenta la variación de los síntomas a lo largo del tiempo. Por ejemplo, puntúa de igual manera una proptosis residual en un paciente crónico que una proptosis aguda de pocas semanas de evolución.

Existe otra catalogación denominada **Clinical Activity Score (CAS)** enfocada a síntomas y signos agudos y su evolución, mediante los cuales se puede diferenciar entre la fase activa e inactiva de la enfermedad<sup>12</sup>. A nivel clínico es de especial importancia, ya que ambos tipos de pacientes requieren diferentes tratamientos. La clasificación consiste en siete síntomas y signos de inflamación a los que se les valora con un punto:

1	Dolor con sensación de opresión
2	Dolor al realizar movimientos oculares (lateral, superior, inferior)
3	Hiperemia palpebral
4	Hiperemia conjuntival
5	Edema conjuntival (quemosis)
6	Edema en la carúncula
7	Edema palpebral

La Declaración de Consenso del Grupo Europeo sobre Orbitopatía de Graves (EUGOGO) clasifica la enfermedad como activa si se obtiene una puntuación igual o mayor a 3 puntos en el CAS. A su vez, recomienda clasificar a los pacientes de la siguiente manera:

- **Incipiente:** En pacientes cuyas características de la OG tienen un impacto menor en su vida diaria, siendo insuficiente para justificar un tratamiento. Habitualmente presentan una pequeña retracción palpebral (1-2mm), afectación leve de los tejidos blandos, exoftalmía mínima entorno 21mm, ausencia de patología muscular y visión normal.



- **Moderada:** Se caracteriza por una retracción de 2-3mm, mayor afectación en los tejidos blandos, exoftalmía leve que puede asociar lagrimeo y queratopatía por exposición, alteración de la motilidad con diplopía (mayor durante la mañana) y cierto grado de edema en los párpados sin existir inflamación. También es posible que el nervio óptico esté comprimido y provoque una reducción de AV (el tratamiento para este tipo consiste en inmunosupresores si la enfermedad está en la fase activa o intervención quirúrgica si se encuentra en la inactiva).

- **Severa:** Es frecuente que se presente alguno de estos signos: edema palpebral, alteraciones musculares con diplopía y restricciones acompañadas de dolor, afectación en los tejidos blandos, hiperemia conjuntival, erosiones corneales, lagoftalmos, exoftalmos superior a 23mm, AV reducida por neuropatía compresiva y alteración del campo visual en los casos más graves.

## 1.7 Tratamiento

Antes de administrar un tratamiento para la OG es crucial asegurar que hay en marcha un control sistémico por parte de endocrinología. Es muy importante educar al paciente para que modifique ciertos aspectos de su vida que sean nocivos como el tabaco, ya que se ha demostrado que existe una relación directa entre el tabaquismo y las formas más graves de la enfermedad.

El tratamiento se impondrá según la severidad y actividad clínica que presente el paciente. Al desconocerse todavía ciertos aspectos de la patogenia de la OG, no es posible diseñar un tratamiento específico<sup>14,15,16</sup> (Anexo 1).

En las formas en las que la OG se encuentre estable y sin apenas sintomatología el principal objetivo será la protección del globo ocular. Se recomienda el uso de lubricantes tópicos como lágrimas artificiales para reducir la irritación ocular o pomadas nocturnas para tratar lagoftalmos incipientes. En el caso de que presente retracción palpebral se puede tratar con toxina botulínica o cirugía reparadora y si presenta estrabismo restrictivo con su consiguiente diplopía, lo mejor sería cirugía de estrabismo.

### 1.7.1 Glucocorticoides y fármacos inmunosupresores

En pacientes que presenten una OG moderada o severa se les administrará corticoides intravenosos en pauta protocolizada durante 12 semanas. Este tratamiento es la referencia en estos casos debido a su efecto antiinflamatorio y su capacidad inmunosupresora al ser administrada dosis altas. Habitualmente se consigue una gran mejoría a nivel de tejidos blandos, músculos extraoculares y neuropatía óptica, aunque no es tan significativo en casos de exoftalmos<sup>14</sup>.

Los glucocorticoides proporcionan una mejoría significativa en aproximadamente dos tercios de los casos. También se ha demostrado que son capaces de prevenir el empeoramiento de la OG en los pacientes previamente tratados con yodo radioactivo, pero debe tenerse en cuenta que provocan unos efectos secundarios que pueden acabar siendo significativos a nivel sistémico y que no es infrecuente que la orbitopatía se reactive al disminuir la dosis o al suspender el tratamiento<sup>14,16</sup>.

### 1.7.2 Otros tratamientos

En casos de pacientes con diplopía por estrabismo restrictivo que hayan tenido mala respuesta a los corticoides anteriormente, la alternativa a este tratamiento puede ser la radioterapia. Se estima que en torno a dos tercios de los pacientes logran alguna mejoría y además suelen presentar menores complicaciones<sup>4</sup>.

La toxina botulínica es otra alternativa menos invasiva a la cirugía para tratar la retracción palpebral y el estrabismo. A diferencia de la intervención quirúrgica, se emplea en la fase activa de la orbitopatía y se puede emplear en cualquier estadio, aunque se han obtenido mejores resultados en formas leves y moderadas que en las severas<sup>16</sup>.

En la actualidad se están implantando terapias biológicas fuera de indicación como son: Tocilizumab, Teprotumumab, Rituximab o Micofenolato como alternativa a los glucocorticoides intravenosos o por una mala respuesta a la radioterapia.

### **1.7.3 Cirugía**

El tratamiento quirúrgico consta de procedimientos que se realizarán de forma secuencial en caso de ser necesarias: descompresión orbitaria, cirugía de los músculos y cirugía de los párpados. La cirugía rehabilitadora se realizará cuando el paciente lleve, al menos, seis meses estables y sin presentar actividad clínica.

En situaciones de estrabismo restrictivo se llevará a cabo la cirugía de los músculos extraoculares tras haber asegurado que no ha habido cambios en la motilidad ocular durante, al menos, unos seis meses. Es una operación que presenta buenos resultados en más de un 75% de los casos, aunque a veces se precise más de una intervención. (Esa cifra es significativamente menor en pacientes intervenidos previamente de una cirugía descompresiva. Las posibles complicaciones son la retracción palpebral y el aumento del exoftalmos).

La cirugía descompresiva orbitaria urgente está indicada en casos de neuropatías ópticas compresivas, subluxaciones del globo ocular y úlceras corneales severas a causa del exoftalmos. Consiste en la extirpación parcial de una o más de las paredes óseas orbitarias. El grado de reducción de la protrusión ocular dependerá del número de paredes óseas extirpadas y del exoftalmos previo.

Estas dos cirugías pueden provocar una mala posición de los párpados, por lo que la cirugía palpebral siempre debe ser posterior a ambas. Sus indicaciones son la retracción palpebral que cause exposición corneal severa o alteración estética.

## **2. Hipótesis**

La presencia de orbitopatía tiroidea produce una afectación en la función visual y la motilidad ocular y ocasiona variaciones en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina y el área macular.

## **3. Objetivos**

- Evaluar la función visual y la motilidad ocular en pacientes con diagnóstico de OG.
- Comprobar si el tratamiento suministrado disminuye el valor del CAS. Analizar también si se aprecian diferencias significativas entre los tres grupos de tratamientos en estudio.
  - Estudiar el efecto producido en los pacientes tratados con Tocilizumab.
  - Analizar la afectación del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y el grosor macular en pacientes diagnosticados con OG.
    - Estudiar una posible correlación entre la variación del espesor de la CFNR y la mácula con respecto los valores obtenidos en las pruebas optométricas, el CAS y los niveles de hormonas T3, T4, TSH y de los anticuerpos TSI.

## 4. Metodología

Se evaluaron a 32 pacientes diagnosticados de OG, procedentes de las consultas de oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Todos ellos acudieron a una primera visita en la que se evaluó sus síntomas y signos consecuencia de la enfermedad y, en función de ello, se les dispensó uno de los tres tratamientos del estudio: medidas conservadoras, corticoides o Tocilizumab. Posteriormente hubo una segunda visita en la que se evaluaron los cambios producidos a nivel ocular tras haber recibido tratamiento.

Los resultados derivados de las pruebas clínicas y optométricas realizadas se recogieron en una base de datos de Microsoft Excel y se ordenaron por bloques:

### Bloque 1: Datos del paciente

En esta parte se registró el nombre del paciente, el número de su historia clínica, su edad, sexo, si era o no fumador, el tiempo transcurrido entre sus visitas y el tipo de tratamiento que se le suministró (medidas conservadoras, corticoides o Tocilizumab).

### Bloque 2: Pruebas optométricas y clínicas realizadas

Se realizaron diversas pruebas optométricas a nuestro grupo de pacientes:

- **Medición de AV** a través del optotipo ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) a 6 m en condiciones mesópicas con la graduación que portaba el paciente en el momento de la visita, que se entiende que es su mejor corrección óptica. Los resultados se obtuvieron de manera monocular en notación decimal.
- **Evaluación de la motilidad ocular extrínseca.** Se comprobó cómo eran los movimientos en cada posición de mirada y la coordinación que presentaban para ver la posible existencia de un estrabismo restrictivo. Se recogieron los datos referidos a la motilidad del recto medio (RM) y del recto inferior (RI) al ser los que más afectación sufren en esta enfermedad y se realizó la exploración con el **reflejo de Hirschberg** para cuantificarlo. También se realizó la **medición de la distancia del reflejo al margen al párpado superior (DRM1) y párpado inferior (DRM2)**.
- Con la biomicroscopía se comprobó el estado de las **estructuras del polo anterior del globo ocular**. En primer lugar, se realizó una exploración de los párpados comprobando el parpadeo y se procedió a valorar si existía edema palpebral o un lagofthalmos que pudiese provocar una sucesiva exposición corneal. Después se procedió a examinar la córnea y la conjuntiva para valorar una posible quemosis, hiperemia conjuntival, queratitis punteada u otros defectos que pudiesen haber surgido a causa de la exposición.
- Con el tonómetro Goldmann acoplado a la lámpara, se realizó la **medición de la PIO en posición primaria de mirada (ppm) y en supravisión (pma) correspondiendo con el test de Braley** que más tarde serviría para la cuantificación del CAS.
- Se llevó a cabo una **exoftalmometría con el exoftalmómetro de Hertel** para hacer una medición de la prominencia anterior del globo ocular desde el reborde orbitario lateral hasta la córnea.
- Se realizó una **exploración del fondo de ojo** mediante dilatación pupilar. Como variables del estudio se registraron la relación excavación/disco y la existencia de posibles alteraciones tales como posibles pliegues coroideos o ingurgitación vascular.
- Al finalizar estas pruebas, se hizo una **cuantificación del CAS** a través de los signos que presentaba el paciente.

### Bloque 3: Pruebas endocrinológicas

Todos los pacientes acudieron con una analítica previa y se recogieron los valores de las hormonas TSH (hormona estimulante del tiroides), T3 (hormona triyodotironina), T4 (hormona tiroxina) y la de anticuerpos TSI (anticuerpos contra el receptor de TSH) en las dos visitas.

### Bloque 4: Medida de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y espesor macular

El estudio de las estructuras neuro-retinianas se llevó a cabo con el sistema del SD-OCT Spectralis (Heidelberg), un tomógrafo de dominio espectral basado en el principio de interferometría de baja coherencia que se realiza a través de ondas de luz infrarroja que penetran en los tejidos, haciendo que se reflejen en estos. Como consecuencia, se producen interferencias que permiten obtener cortes tomográficos bidimensionales de la retina con una alta resolución y contraste que se aprecian en color o en escala de grises. Este sistema cuenta con un programa de alineación exacta con imágenes de referencia, por lo que es posible realizar un seguimiento de patologías.

Para la **medición de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)** se realizó el protocolo “**RNFL (Glaucoma)**”, que realiza un corte circular de 3,5 mm de diámetro alrededor del disco óptico. Se analizó el espesor de la CFNR partiendo del cuadrante temporal del nervio óptico siguiendo la dirección TSNIT (Temporal- Superior- Nasal- Inferior- Temporal) y se registró el espesor global y el de los seis sectores del disco óptico: Temporal (T), Temporal Superior (TS), Temporal Inferior (TI), Nasal (N), Nasal Superior (NS) y Nasal Inferior (NI). También se representa el valor promedio del espesor de la CFNR de forma global (Figura 3).

El **grosor macular** se obtuvo a través del protocolo “**Fast Macular**”, que consiste en la exploración del área macular en una región de 20º x 20º. Este protocolo hace una segmentación de la retina con la finalidad de aislar las capas formadas por los axones de las células ganglionares. Se calculó el espesor macular en la región de 1mm central y en los sectores nasal, superior, temporal e inferior medidos tanto a 3mm (N1, S1, T1, I1) como a 6mm (N2, S2, T2, I2) del centro correspondiente al área macular. A través de este sistema se obtuvo también el espesor macular central, el espesor máximo y el mínimo.

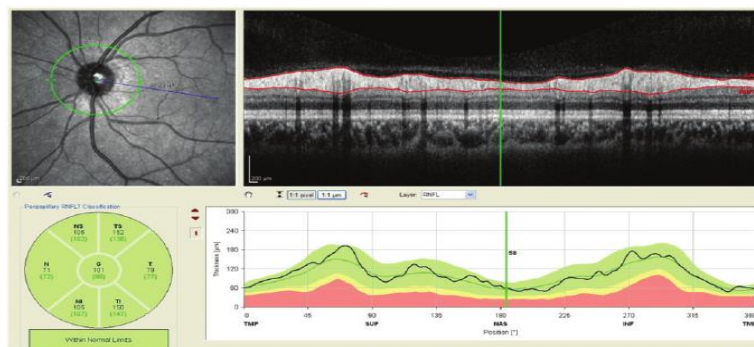


Figura 3: Información obtenida del protocolo RNFL (Glaucoma) del SD-OCT Spectralis utilizado en el estudio. En la parte izquierda puede verse una imagen del nervio óptico y la clasificación por sectores del espesor de la CFNR. En la parte derecha se aprecia una imagen tomográfica de la retina a partir de la cual se determinan los valores del espesor de la CFNR.

Fuente: Heidelberg Engineering. Spectralis OCT: Guía rápida (2005)

### 4.1 Análisis estadístico

Las variables del estudio se registraron en una base de datos del programa Microsoft Excel y posteriormente se importaron al programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS versión 20.0, SPSS Inc. Chicago, IL, EEUU) para el análisis estadístico.

Se realizó el **test de Kolmogórov-Smirnov** para comprobar el ajuste a la normalidad de las variables obtenidas. Dado que la mayoría de ellas sí lo hacía y que el tamaño de nuestra muestra era superior a 30,

decidimos emplear test paramétricos para el análisis del estudio. Se utilizó el **test de ANOVA** para la comparación de variables y el **test P de Pearson** para estudiar si existía alguna correlación entre ellas. Además, se realizó un **test Post Hoc de Scheffe** para conocer entre qué grupos se producían diferencias estadísticamente significativas al hacer la comparación entre las variables. Ambos test se utilizaron para medir las características de la población muestral tanto en la primera visita como en la segunda en cada uno de los tres grupos de estudio (pacientes con tratamiento conservador, en corticoides o con Tocilizumab).

En todos los análisis se consideró que las diferencias estadísticamente significativas corresponderían a un valor de significación de  $p \leq 0,05$ .

## 5. Resultados

Los resultados obtenidos en las variables cualitativas fueron expresados mediante frecuencias y porcentajes, mientras que en las variables cuantitativas se empleó la media y la desviación estándar.

### 5.1 Descripción de variables cualitativas

Se analizaron un total de 64 ojos que fueron examinados en las dos visitas realizadas por nuestros pacientes. El 75% de los pacientes fueron mujeres y el 25% restante hombres y presentaron una edad media de  $48,28 \pm 14,53$  años en la primera visita y de  $49,53 \pm 14,60$  años en la segunda. El 60% de los pacientes eran fumadores habituales o lo habían sido en el pasado frente al 40% de los pacientes no fumadores.

En la exploración realizada de la motilidad ocular del recto medio (RM) se encontró que la mayoría de los pacientes no presentaron desviaciones. La alteración más común que se halló fue endodesviación en el 7,8% de los casos (Figura 4). En lo que respecta a la motilidad ocular del recto inferior (RI), el 36% de los pacientes no tuvieron desviaciones, un 20% presentaron infradesviación y un 6% una infradesviación significativa (Figura 4).

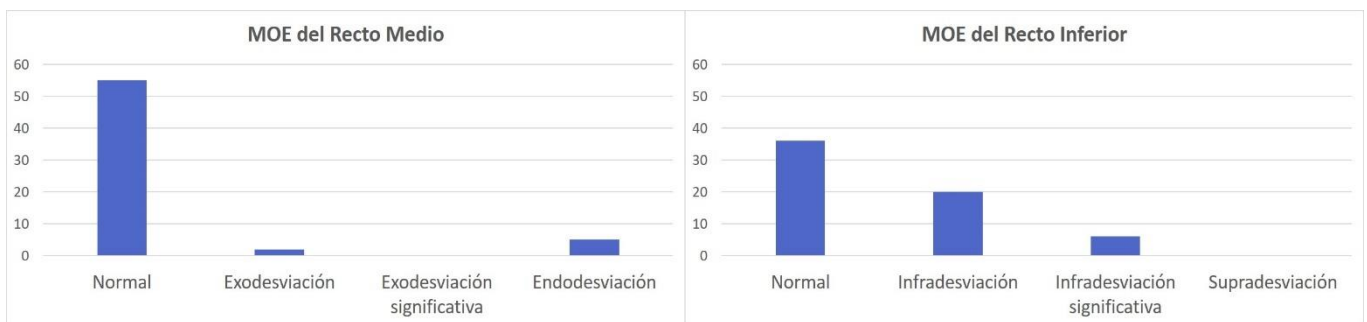


Figura 4: Resultados de las exploraciones de la motilidad ocular en pacientes diagnosticados con OG

De todos los pacientes el 37% recibió tratamiento de medidas conservadoras, el 25% fue tratado con corticoides y el 38% restante con Tocilizumab (Figura 5).

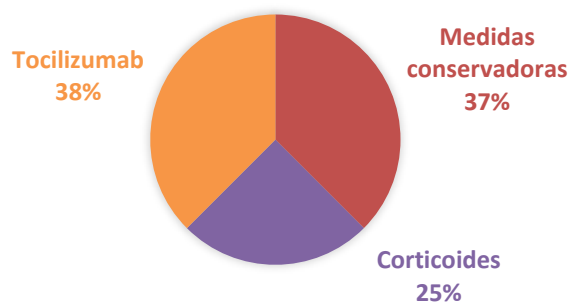


Figura 5: Proporción de tratamientos que fueron suministrados a los pacientes diagnosticados con OG.

## 5.2 Comparación de variables entre grupos en visita inicial

A continuación, se exponen los resultados de las pruebas realizadas en la primera visita a los pacientes diagnosticados con OG. Se dividen según el tratamiento que les fue suministrado posteriormente (medidas conservadoras, corticoides o Tocilizumab).

- **Pruebas optométricas y clínicas**

	Conservador	Corticoides	Tocilizumab	Sign ANOVA	Sign Post Hoc
<b>AV</b> (decimal)	0,91 ± 0,12	0,85 ± 0,15	0,82 ± 0,20	0,158	>0,05
<b>PIOppm</b> (mmHg)	16,79 ± 2,85	17,00 ± 2,82	19,54 ± 3,23	<b>0,004</b>	<b>0,009 1vs3</b> <b>0,038 2vs3</b>
<b>PIOpma</b> (mmHg)	18,22 ± 0,12	21,69 ± 5,35	23,86 ± 3,75	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,029 1vs2</b>
<b>Hertel</b> (mm)	21,83 ± 3,59	22,43 ± 3,67	23,25 ± 4,42	0,494	>0,05
<b>DMR1</b> (mm)	4,31 ± 1,81	6,50 ± 1,93	5,90 ± 2,26	<b>0,016</b>	<b>0,027 1vs2</b>
<b>DMR2</b> (mm)	5,50 ± 2,35	6,05 ± 1,16	5,72 ± 1,27	0,740	>0,05
<b>CAS</b>	1,00 ± 1,10	3,50 ± 1,54	5,00 ± 1,25	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001 1vs2</b> <b>&lt;0,001 1vs3</b> <b>0,003 2vs3</b>

Tabla 1: Media y desviación estándar de la medida de AV en notación decimal; medida de la PIO en mmHG en posición primaria de mirada y en supravisión; la distancia margen (en mm) al párpado superior (DMR1) y al párpado inferior (DMR2); exoftalmometría (en mm) con el exoftalmómetro de Hertel y valoración de los signos de actividad clínica (CAS) en la visita inicial. La comparación entre los grupos de tratamiento de medidas conservadoras, corticoides y Tocilizumab fue realizada mediante el test de ANOVA. Se resaltan en morado los valores de significación  $p \leq 0,05$ . Las diferencias entre grupos se hicieron con el test Post Hoc y se exponen las que resultaron ser estadísticamente significativas.

Podemos apreciar que, aunque la diferencia de AV entre los tres grupos de estudio no fue estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ), la AV en pacientes diagnosticados con OG no se encuentra reducida y se ajusta a la normalidad.

Los valores más altos de PIO se encontraron en el grupo de pacientes tratados con corticoides o Tocilizumab, que también son los que más tendencia tienen a dar un valor mayor de 4mmHg en supravisión significando un resultado positivo en el test de Braley (Figura 8). Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar estas variables entre los tres grupos, aunque no tiene justificación ni relevancia clínica.

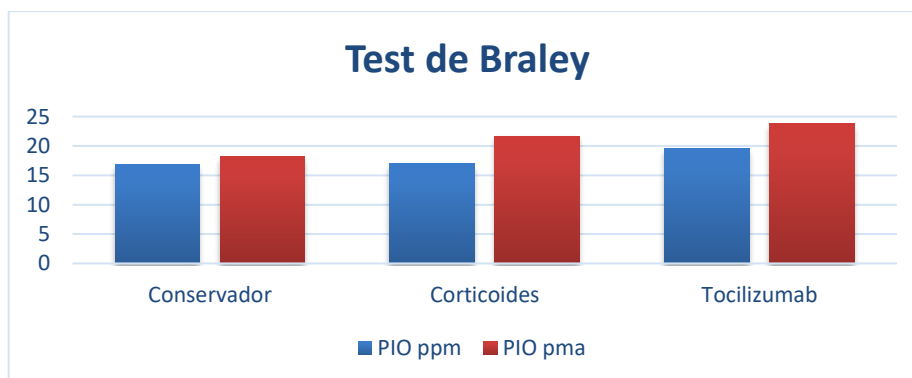


Figura 8: Representación de la comparación de los valores obtenidos de la PIO a través del tonómetro Goldmann para el grupo de medidas conservadoras, el grupo de corticoides y el grupo de Tocilizumab en la visita inicial en posición primaria de mirada y en supravisión.

También se realizó el test de Hirschberg y la medición de la distancia del reflejo al margen párpado superior (DMR1) y párpado inferior (DMR2). Vemos que el primer grupo de pacientes presentó medidas normales mientras que el resto las presentan más elevadas.

Las medidas de la exoftalmometría reflejaron proptosis mínimas en todos los grupos (valores inferiores a 21mm), pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Se observó que el grupo de medidas conservadoras presentó un valor bajo de CAS, por lo que precisarían un tratamiento de protección del globo ocular para evitar que los signos empeoren, como pueden ser el uso de lubricantes, lágrimas artificiales o la oclusión con gasas. En los pacientes en tratamiento con corticoides y Tocilizumab el valor del CAS es superior a 3, lo que, según la EUGOGO <sup>12,15</sup>, significa que la enfermedad se encuentra en su fase activa y es conveniente aplicar un tratamiento que reduzca su afectación. También se observó que la media de CAS de los pacientes de Tocilizumab es dos puntos superior a la de los pacientes con corticoides. La comparación de este método resultó ser estadísticamente significativa entre todos los grupos.

- **Hormonas tiroideas y anticuerpos**

	Conservador	Corticoides	Tocilizumab	Sign ANOVA	Sign Post Hoc
<b>TSH</b>	2,91 ± 4,75	4,54 ± 6,21	3,18 ± 6,92	0,682	>0,05
<b>T3</b>	3,94 ± 0,49	3,47 ± 0,06	4,01 ± 0,49	0,153	>0,05
<b>T4</b>	1,04 ± 0,30	0,71 ± 0,20	0,93 ± 0,32	<b>0,004</b>	<b>0,004 1vs2</b>
<b>TSI</b>	5,14 ± 4,39	9,36 ± 10,71	18,81 ± 28,15	<b>0,038</b>	<b>0,041 1vs3</b>

Tabla 2: Media y desviación estándar de los valores de las hormonas tiroideas TSH (hormona estimulante del tiroides), T3 (hormona triyodotironina), T4 (hormona tiroxina) y los anticuerpos TSI (anticuerpos contra el receptor de TSH) en la visita inicial. Se resaltan en morado los valores de significación  $p \leq 0,05$  con el test de ANOVA. Las diferencias entre grupos se realizaron con el test Post Hoc y se exponen las que fueron estadísticamente significativas.

Al estudiar los anticuerpos y hormonas tiroideas se encontró que el primer grupo presentó niveles más reducidos de las hormonas tiroideas TSH y los anticuerpos TSI, mientras que los valores más altos se concentraron en el grupo de Tocilizumab.

- **Medida de la CFNR**

Medida CFNR ( $\mu\text{m}$ )	Conservador	Corticoides	Tocilizumab	Sign ANOVA	Sign Post Hoc
<b>Global</b>	102,20 ± 14,31	106,44 ± 20,34	110,80 ± 15,48	0,271	>0,05
<b>T</b>	72,60 ± 13,42	71,00 ± 18,21	80,85 ± 14,67	0,117	>0,05
<b>TS</b>	142,50 ± 31,27	139,31 ± 41,18	155,25 ± 41,87	0,407	>0,05
<b>TI</b>	137,00 ± 30,28	147,06 ± 32,41	160,00 ± 31,79	0,077	>0,05
<b>N</b>	87,20 ± 28,08	87,75 ± 33,89	84,95 ± 39,29	0,965	>0,05
<b>NS</b>	109,85 ± 17,80	131,69 ± 40,22	117,50 ± 48,54	0,229	>0,05
<b>NI</b>	117,90 ± 25,46	115,50 ± 29,25	121,55 ± 31,18	0,815	>0,05

Tabla 3: Medida de la CFNR en  $\mu\text{m}$  en forma global y en los seis sectores del disco óptico (temporal, temporal superior, temporal inferior, nasal, nasal superior y nasal inferior) a través de la tomografía de coherencia óptica SD-OCT Spectralis con el protocolo "RNFL (Glaucoma)" en la visita inicial.

Los valores de valores de la CFNR global y por sectores entre los tres grupos de estudio fueron similares y ajustados a la normalidad (Figura 9). En ninguna variable se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,05$ ) entre grupos.

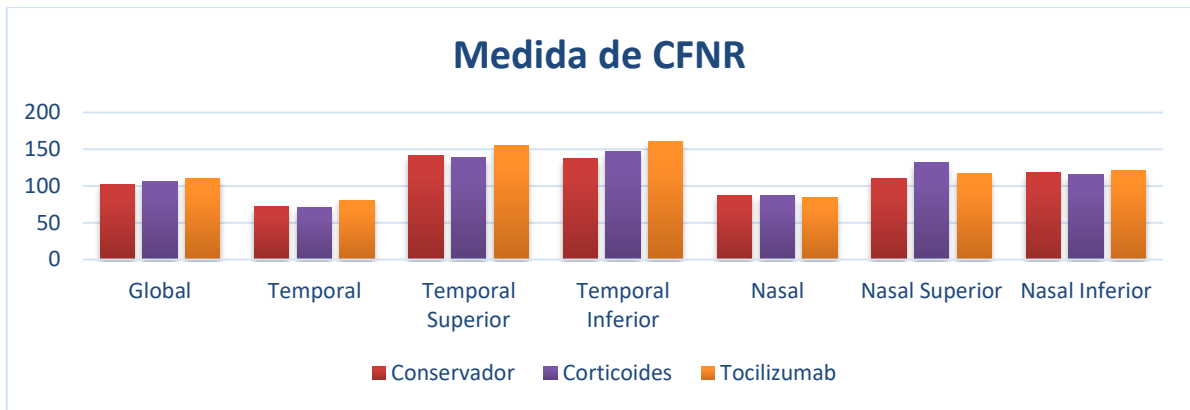


Figura 9: Comparación por sectores de la media de los parámetros de la CFNR obtenidos mediante OCT para los grupos tratados con medidas conservadoras, corticoides y Tocilizumab en la visita inicial.

- **Medida del espesor macular**

Espeor macular ( $\mu\text{m}$ )	Conservador	Corticoides	Tocilizumab	Sign ANOVA	Sign Post Hoc
<b>Fóvea</b>	269,56 $\pm$ 20,18	262,14 $\pm$ 17,85	296, 11 $\pm$ 30,42	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,010 1vs3</b> <b>0,001 2vs3</b>
<b>N1</b>	339,06 $\pm$ 18,27	329,64 $\pm$ 26,74	347,06 $\pm$ 23,63	0,116	>0,05
<b>N2</b>	317,50 $\pm$ 21,79	304,71 $\pm$ 27,50	315,44 $\pm$ 22,80	0,306	>0,05
<b>S1</b>	339,75 $\pm$ 20,25	331,64 $\pm$ 21,26	340,11 $\pm$ 14,58	0,382	>0,05
<b>S2</b>	298,87 $\pm$ 21,36	292,50 $\pm$ 15,04	310,06 $\pm$ 21,61	<b>0,048</b>	>0,05
<b>T1</b>	326,31 $\pm$ 17,95	314,36 $\pm$ 24,66	339,33 $\pm$ 29,76	<b>0,025</b>	<b>0,026 2vs3</b>
<b>T2</b>	286, 81 $\pm$ 18,29	280,07 $\pm$ 20,55	295,89 $\pm$ 19,08	0,077	>0,05
<b>I1</b>	338,19 $\pm$ 17,96	320,86 $\pm$ 29,27	338,56 $\pm$ 24,02	0,081	>0,05
<b>I2</b>	287,87 $\pm$ 18,31	278,50 $\pm$ 24,49	293,11 $\pm$ 19,28	0,148	>0,05
<b>Central</b>	235,94 $\pm$ 19,14	244,57 $\pm$ 29,93	262,06 $\pm$ 43,24	0,073	>0,05
<b>Mínimo</b>	228,31 $\pm$ 18,32	219,14 $\pm$ 16,96	236,50 $\pm$ 33,23	0,155	>0,05
<b>Máximo</b>	318,38 $\pm$ 20,02	317,29 $\pm$ 26,41	342,72 $\pm$ 43,91	<b>0,047</b>	>0,05

Tabla 4: Medida en  $\mu\text{m}$  del espesor macular mediante SD-OCT Spectralis con el protocolo "Fast Macular" en la visita inicial. Se expresan el espesor macular en la región de 1mm (Fóvea) y en los sectores nasal, superior, temporal e inferior medidos tanto a 3mm (N1, S1, T1, I1) como a 6mm (N2, S2, T2, I2) del centro del área macular. También se muestra el espesor macular central, el espesor máximo y el mínimo. Se resaltan en morado los valores de significación de  $p \leq 0,05$  con el test de ANOVA. Las diferencias entre grupos se realizaron con el test Post Hoc y se exponen las que son estadísticamente significativas.

Se observó que las medidas del espesor macular en los distintos sectores fueron similares entre los tres grupos de estudio (Figura 10). Solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el espesor foveal, en los sectores S2, T1 y en el espesor macular máximo.



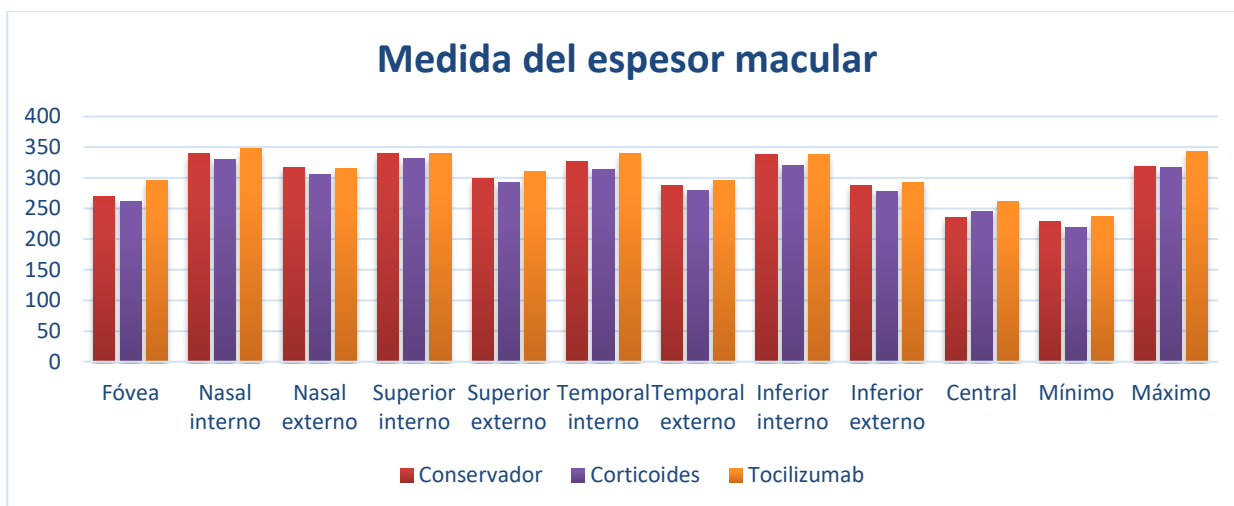


Figura 10: Comparación por sectores del espesor macular obtenido mediante OCT para los tres grupos de estudio tratados con medidas conservadoras, con corticoides o con Tocilizumab en la visita inicial.

### 5.3 Comparación de variables entre grupos en visita final

Se repitieron las mismas pruebas a los pacientes tras haber recibido tratamiento y se realizó un análisis comparativo similar al de la visita inicial. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- **Pruebas optométricas y clínicas**

	Conservador	Corticoides	Tocilizumab	Sign ANOVA	Sign Post Hoc
<b>AV (decimal)</b>	0,90 ± 0,18	0,82 ± 0,16	0,84 ± 0,20	0,416	>0,05
<b>PIO ppm (mmHg)</b>	17,21 ± 3,48	18,69 ± 3,42	18,29 ± 3,38	0,396	>0,05
<b>PIO pma (mmHg)</b>	18,00 ± 4,43	20,63 ± 4,96	21,29 ± 4,09	<b>0,034</b>	<b>0,044 1vs3</b>
<b>Hertel (mm)</b>	22,41 ± 3,47	21,57 ± 2,41	23,17 ± 2,46	0,256	>0,05
<b>DMR1 (mm)</b>	4,10 ± 1,25	5,50 ± 2,31	5,05 ± 1,36	<b>0,039</b>	>0,05
<b>DMR2 (mm)</b>	5,50 ± 1,50	6,00 ± 0,53	5,27 ± 0,82	0,317	>0,05
<b>CAS</b>	1,17 ± 1,16	1,63 ± 1,45	2,42 ± 1,58	<b>0,011</b>	<b>0,021 1vs3</b>

Tabla 5: Media y desviación estándar de la medida por grupos de AV en notación decimal, la medida de la PIO en mmHg en posición primaria de mirada y en supravisión; los valores de DRM1 y DRM2 en mm; la exoftalmometría con el exoftalmómetro de Hertel en mm y la valoración de los signos de actividad clínica (CAS) en la visita final. Se resaltan en morado los valores de significación  $p \leq 0,05$  con el test de ANOVA. Las diferencias entre grupos se realizaron con el test Post Hoc y se exponen las que resultaron ser estadísticamente significativas.

Se observó que la aplicación del tratamiento prácticamente no tuvo influencia en la AV, que se mantuvo en torno a valores normales en los tres grupos. Se encontró que tanto en los pacientes tratados con corticoides como en los tratados con Tocilizumab (que eran los que más tendencia presentaban a dar positivo en el test de Braley) hubo una reducción importante de la PIO en supravisión. Es notable señalar que se produjo una ligera reducción en la distancia margen del párpado superior e inferior en los grupos que presentaban mayores medidas. En la exoftalmometría de Hertel se produjo una reducción considerable en el grupo de corticoides, gracias a la cuál su media se ajusta más a los valores normales (menores de 21 mm) y no se apreció un cambio significativo en el grupo de Tocilizumab.

Los pacientes tratados con medidas conservadoras fueron los que menor variación de CAS presentaron, lo cual demuestra que su tratamiento tuvo el fin esperado y que no se incrementó la clínica que presentaban. También se produjo un descenso del CAS en el grupo de corticoides y Tocilizumab, siendo mayor en este último grupo, que a su vez fue el que mayor clínica presentó con anterioridad. Esta bajada parece indicar una señal de que la aplicación de tratamiento tuvo el efecto deseado de reducir la actividad clínica de la enfermedad.

- **Hormonas tiroideas y anticuerpos**

	Conservador	Corticoides	Tocilizumab	Sign ANOVA	Sign Post Hoc
<b>TSH</b>	2,34 ± 1,89	4,01 ± 2,27	4,35 ± 5,89	0,186	>0,05
<b>T3</b>	3,92 ± 0,68	3,19 ± 0,01	3,07 ± 0,01	0,151	>0,05
<b>T4</b>	0,93 ± 0,28	0,94 ± 0,18	1,08 ± 0,27	0,148	>0,05
<b>TSI</b>	5,21 ± 4,41	6,78 ± 12,62	4,68 ± 7,16	0,729	>0,05

Tabla 6: Media y desviación estándar de los valores de las hormonas tiroideas TSH (hormona estimulante del tiroides), T3 (hormona triyodotironina), T4 (hormona tiroxina) y los anticuerpos TSI (anticuerpos contra el receptor de TSH) en la visita final. Se expone la significación con el test de ANOVA y la comparación entre grupos realizada con el test Post Hoc.

Hubo un descenso en los niveles de hormonas tiroideas TSH, T3 y T4 y en los anticuerpos TSI. El grupo de pacientes tratados con Tocilizumab registró la mayor bajada de anticuerpos y también fue el único grupo que incrementó los niveles de la hormona TSH.

- **Medida de la CFNR**

Medida CFNR (µm)	Conservador	Corticoides	Tocilizumab	Sign ANOVA	Sign Post Hoc
<b>Global</b>	106,06 ± 6,87	102,63 ± 14,94	105,42 ± 21,69	0,822	>0,05
<b>T</b>	69,50 ± 13,57	72,25 ± 18,91	78,71 ± 16,22	0,195	>0,05
<b>TS</b>	143,25 ± 21,13	130,56 ± 27,52	158,17 ± 62,64	0,170	>0,05
<b>TI</b>	134,56 ± 22,54	136,88 ± 24,41	150,42 ± 25,81	0,092	>0,05
<b>N</b>	94,63 ± 22,45	82,94 ± 34,15	74,79 ± 18,11	0,056	>0,05
<b>NS</b>	116,56 ± 22,45	122,06 ± 40,79	114,58 ± 56,96	0,873	>0,05
<b>NI</b>	126,44 ± 23,18	121,38 ± 24,87	113,37 ± 27,85	0,281	>0,05

Tabla 7: Medida de la CFNR en µm en forma global y en los seis sectores del disco óptico (temporal, temporal superior, temporal inferior, nasal, nasal superior y nasal inferior) a través de la tomografía de coherencia óptica SD-OCT Spectralis con el protocolo "RNFL (Glaucoma)" en visita final. Se expone la significación con el test de ANOVA y la comparación entre grupos realizada con el test Post Hoc.

En líneas generales, se obtuvieron valores dentro de la normalidad y no se encontraron diferencias significativas al comparar entre grupos.

- **Medida del espesor macular**

Espesor macular (µm)	Conservador	Corticoides	Tocilizumab	Sign ANOVA	Sign Post Hoc
<b>Fóvea</b>	298,69 ± 124,28	278,69 ± 33,95	282,77 ± 20,14	0,698	>0,05
<b>N1</b>	352,13 ± 61,71	339,19 ± 24,49	347,23 ± 22,61	0,637	>0,05
<b>N2</b>	320,25 ± 26,16	311,00 ± 26,84	315,82 ± 18,88	0,546	>0,05
<b>S1</b>	338,13 ± 22,50	333,50 ± 24,68	343,95 ± 15,29	0,305	>0,05
<b>S2</b>	297,19 ± 15,66	298,06 ± 24,68	306,55 ± 14,85	0,228	>0,05
<b>T1</b>	344,88 ± 87,72	325,19 ± 25,63	334,23 ± 23,88	0,565	>0,05
<b>T2</b>	293,00 ± 51,64	285,56 ± 19,68	292,95 ± 14,41	0,732	>0,05
<b>I1</b>	338,19 ± 24,18	329,44 ± 18,97	340,41 ± 25,05	0,341	>0,05
<b>I2</b>	283,31 ± 15,41	281,44 ± 17,95	287,59 ± 17,83	0,528	>0,05
<b>Central</b>	262,81 ± 124,66	254,13 ± 50,05	236,14 ± 57,28	0,590	>0,05
<b>Mínimo</b>	234,94 ± 47,25	228,56 ± 28,01	227,45 ± 25,64	0,784	>0,05
<b>Máximo</b>	359,25 ± 163,24	333,19 ± 38,02	341,91 ± 31,50	0,722	>0,05

Tabla 8: Medida en µm del espesor macular mediante SD-OCT Spectralis con el protocolo "Fast Macular" en la visita final. Se expresan el espesor macular en la región de 1mm (Fóvea) y en los sectores nasal, superior, temporal e inferior medidos tanto a 3mm (interno: N1, S1, T1, I1) como a 6mm (externo: N2, S2, T2, I2) del centro del área macular. También se expone el espesor macular central, el espesor máximo y el mínimo. Se expone la significación con el test de ANOVA y la comparación entre grupos realizada con el test Post Hoc.

Al igual que el en caso del OCT de la CFNR, los valores maculares se ajustaron a la normalidad y no se obtuvieron diferencias significativas al comparar entre grupos.

## 5.4 Comparación por grupos en el seguimiento longitudinal

Para analizar el cambio surgido en la función visual de los pacientes diagnosticados con OG en el transcurso del tiempo, se creó una nueva variable llamada “cambio” que recogía la diferencia entre los valores recogidos en la segunda visita del paciente con respecto la primera. El tiempo medio entre las visitas fue de  $14,31 \pm 12,65$  meses. Para el análisis estadístico se volvió a emplear el test paramétrico de ANOVA y posteriormente se aplicó el test Post Hoc para la comparación entre grupos.

A continuación, se exponen solo las variables en las que hubo un cambio estadísticamente significativo.

	Conservador	Corticoides	Tocilizumab	Sign ANOVA	Sign Post Hoc
<b>Cambio CAS</b>	$0,16 \pm 1,16$	$-1,87 \pm 1,40$	$-2,58 \pm 2,30$	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002 1vs2</b> <b>&lt;0,001 1vs3</b>
<b>Cambio T4</b>	$-0,06 \pm 0,193$	$0,23 \pm 0,28784$	$0,15 \pm 0,3803$	<b>0,008</b>	<b>0,014 1vs2</b>
<b>Cambio TSI</b>	$-0,30 \pm 2,0205$	$-2,57 \pm 2,3657$	$-15,44 \pm 26,680$	<b>0,010</b>	<b>0,017 1vs3</b>

Tabla 9: Resultados de los cambios producidos en el CAS, la hormona T4 y los anticuerpos TSI en el transcurso de las dos visitas tras la aplicación de tratamiento.

En las únicas variables en las que se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre la primera y la segunda visita fueron en el CAS, la hormona T4 y los anticuerpos TSI.

## 5.3 Correlación entre variables

Finalmente, se analizó la correlación entre las distintas variables empleadas en el estudio. Para ello, se empleó el test paramétrico de la P de Pearson manteniendo el nivel de significación de  $p \leq 0,05$ .

En primer lugar, se analizó la correlación del CAS, las variables optométricas (PIOppm, PIOpma, DRM1, DRM2 y exoftalmometría de Hertel), las hormonas tiroideas TSH y T4 y anticuerpos TSI.

		CAS	PIOppm	PIOpma	DRM1	DRM2	Hertel	TSH	T4	TSI
<b>CAS</b>	Corr. Pearson	1	0,303	0,489	0,322	0,148	0,243	-0,079	-0,336	0,266
	Sign		<b>0,015</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,026</b>	0,363	0,066	0,536	<b>0,009</b>	<b>0,037</b>
<b>PIOppm</b>	Corr. Pearson	0,303	1	0,619	-0,055	-0,215	0,105	-0,395	-0,009	0,091
	Sign	<b>0,015</b>		<b>&lt;0,001</b>	0,709	0,182	0,433	<b>0,001</b>	0,947	0,480
<b>PIOpma</b>	Corr. Pearson	0,489	0,619	1	0,151	-0,255	0,011	-0,054	-0,254	0,195
	Sign	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>		0,316	0,122	0,937	0,678	0,361	0,139
<b>DRM1</b>	Corr. Pearson	0,322	-0,055	0,151	1	0,205	-0,078	0,322	-0,486	0,169
	Sign	<b>0,026</b>	0,709	0,316		0,205	0,617	<b>0,026</b>	<b>0,001</b>	0,250
<b>DRM2</b>	Corr. Pearson	0,148	-0,215	-0,255	0,205	1	0,336	0,372	-0,081	-0,247
	Sign	0,363	0,182	0,122	0,205		<b>0,045</b>	<b>0,018</b>	0,627	0,124
<b>Hertel</b>	Corr. Pearson	0,105	0,011	0,243	-0,078	0,336	1	-0,032	0,180	0,032
	Sign	0,433	0,937	0,066	0,617	<b>0,045</b>		0,813	0,184	0,814
<b>TSH</b>	Corr. Pearson	-0,395	-0,054	-0,079	0,322	0,372	-0,032	1	-0,275	-0,072
	Sign	<b>0,001</b>	0,678	0,536	<b>0,026</b>	<b>0,018</b>	0,813		<b>0,034</b>	0,579
<b>T4</b>	Corr. Pearson	-0,336	-0,009	-0,254	-0,486	-0,081	0,180	-0,275	1	-0,360
	Sign	<b>0,009</b>	0,947	0,361	<b>0,001</b>	0,627	0,184	<b>0,034</b>		<b>0,005</b>
<b>TSI</b>	Corr. Pearson	0,266	0,091	0,195	0,169	-0,247	0,032	-0,072	-0,360	1
	Sign	<b>0,037</b>	0,480	0,139	0,250	0,124	0,814	0,579	<b>0,005</b>	

Tabla 10: Correlaciones entre el CAS, las variables optométricas (PIOppm, PIOpma, DRM1, DRM2 y exoftalmometría de Hertel), las hormonas tiroideas TSH y T4 y los anticuerpos TSI. Se resaltan en morado los valores de significación  $p \leq 0,05$ .

Comprobamos que la mayoría de las variables que mostraron un nivel de significación  $\leq 0,05$  corresponden a correlaciones leves. También se aprecia que el CAS presenta una baja correlación con los niveles de PIO en ppm y en pma, con el DRM1, con la hormona T4 y los anticuerpos TSI.

Seguidamente, se analizó la posible correlación entre los espesores por sectores de la CFNR y el espesor macular interno (a 3mm de la fovea correspondiendo con N1, S1, T1, I1) y externo (a 6mm de la fovea correspondiendo con N2, S2, T2, I2) entre el CAS, las variables optométricas que influyen en su cálculo, las hormonas tiroideas TSH, T4 y los anticuerpos TSI.

		CAS	PIOppm	PIOpma	DMR1	DMR2	Hertel	TSH	T4	TSI
<b>CFNR Global</b>	Corr.Pearson	0,138	0,050	0,190	0,342	0,289	0,013	0,419	0,009	-0,027
	Sign	0,312	0,715	0,173	<b>0,027</b>	0,087	0,927	<b>0,001</b>	0,951	0,841
<b>CFNR T</b>	Corr.Pearson	0,204	-0,016	0,025	0,206	-0,043	-0,120	0,122	-0,135	0,279
	Sign	0,132	0,907	0,861	0,190	0,803	0,398	0,372	0,329	<b>0,038</b>
<b>CFNR TS</b>	Corr.Pearson	0,123	-0,032	0,046	0,196	0,152	0,084	0,140	-0,067	0,152
	Sign	0,365	0,816	0,742	0,213	0,375	0,555	0,302	0,631	0,263
<b>CFNR TI</b>	Corr.Pearson	0,181	0,207	0,295	0,173	0,083	-0,001	0,182	-0,048	0,059
	Sign	0,182	0,127	<b>0,032</b>	0,274	0,630	0,993	0,178	0,729	0,666
<b>CFNR N</b>	Corr.Pearson	-0,184	0,001	0,126	0,216	0,327	-0,082	0,529	0,087	-0,150
	Sign	0,174	0,992	0,370	0,170	0,052	0,524	<b>0,001</b>	0,532	0,269
<b>CFNR NS</b>	Corr.Pearson	0,260	-0,189	-0,072	0,354	0,328	0,103	0,447	-0,176	-0,081
	Sign	0,053	0,163	0,611	<b>0,022</b>	0,051	0,469	<b>0,001</b>	0,203	0,551
<b>CFNR NI</b>	Corr.Pearson	-0,044	0,320	0,372	-0,101	0,056	0,118	-0,033	0,195	-0,239
	Sign	0,747	<b>0,016</b>	<b>0,006</b>	0,526	0,746	0,407	0,810	0,157	0,076
<b>Fóvea</b>	Corr.Pearson	0,315	0,375	0,335	0,002	0,163	0,460	-0,015	0,195	0,047
	Sign	<b>0,029</b>	<b>0,009</b>	<b>0,023</b>	0,993	0,372	<b>0,002</b>	0,920	0,193	0,750
<b>Mácula N1</b>	Corr.Pearson	0,166	0,155	0,280	0,237	0,307	0,335	0,122	0,285	0,168
	Sign	0,258	0,294	0,060	0,151	0,087	<b>0,026</b>	0,410	0,055	0,255
<b>Mácula N2</b>	Corr.Pearson	0,005	0,140	0,267	0,237	0,190	0,082	0,288	0,157	0,132
	Sign	0,973	0,342	0,073	0,151	0,298	0,599	<b>0,047</b>	0,298	0,372
<b>Mácula S1</b>	Corr.Pearson	0,053	0,205	0,429	0,028	0,006	0,150	-0,042	0,091	0,172
	Sign	0,722	0,163	<b>0,003</b>	0,867	0,973	0,330	0,778	0,548	0,242
<b>Mácula S2</b>	Corr.Pearson	0,163	0,428	0,449	0,085	-0,178	0,181	0,047	0,066	0,151
	Sign	0,268	<b>0,002</b>	<b>0,003</b>	0,613	0,330	0,240	0,753	0,663	0,307
<b>Mácula T1</b>	Corr.Pearson	0,168	0,252	0,319	0,066	0,060	0,354	-0,065	0,164	0,152
	Sign	0,255	0,082	<b>0,031</b>	0,692	0,743	<b>0,019</b>	0,663	0,275	0,302
<b>Mácula T2</b>	Corr.Pearson	0,127	0,232	0,317	0,155	0,073	0,201	0,105	0,051	0,176
	Sign	0,388	0,113	<b>0,032</b>	0,351	0,693	0,191	0,476	0,736	0,232
<b>Mácula I1</b>	Corr.Pearson	0,019	0,098	0,172	0,177	0,176	0,258	0,114	0,212	0,169
	Sign	0,900	0,508	0,252	0,288	0,334	0,091	0,442	0,157	0,251
<b>Mácula I2</b>	Corr.Pearson	0,053	0,173	0,319	0,116	0,269	0,116	0,168	0,120	0,046
	Sign	0,722	0,240	<b>0,031</b>	0,490	0,136	0,454	0,254	0,427	0,754
<b>Centro</b>	Corr.Pearson	0,271	0,084	0,107	0,081	0,121	0,312	0,258	0,021	-0,058
	Sign	0,062	0,568	0,478	0,631	0,509	<b>0,039</b>	0,077	0,892	0,696
<b>Mínimo central</b>	Corr.Pearson	-0,069	0,073	0,006	-0,268	0,013	0,053	0,060	0,071	-0,121
	Sign	0,641	0,620	0,969	0,103	0,942	0,732	0,686	0,637	0,413
<b>Máximo central</b>	Corr.Pearson	0,370	0,177	0,346	0,082	0,162	0,403	0,003	-0,007	0,151
	Sign	<b>0,010</b>	0,229	<b>0,019</b>	0,622	0,376	0,07	0,986	0,964	0,304

Tabla 11: Correlación entre los valores del espesor de la CFNR y el espesor macular registrados por sectores con respecto a las variables optométricas (PIO en ppm, PIO pma, DRM1, DRM2 y exoftalmometría de Hertel), el CAS, las hormonas tiroideas TSH y T4 y los anticuerpos TSI. Se resaltan en morado los valores de significación  $p \leq 0,05$ .

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de valores y las únicas que presentaron  $p \leq 0,05$  correspondieron a correlaciones leves con valores muy próximos a cero. Lo más llamativo es una correlación moderada de los niveles de la hormona TSH con respecto al espesor global, nasal y nasal superior de la CFNR.

A continuación, se realizó la correlación del espesor de la CFNR entre sus sectores y con los espesores macular en su parte interna y externa medidos con el OCT.

		CFNR						
		Global	T	TS	TI	N	NS	NI
<b>CFNR</b>	Corr.Pearson	1	0,555	0,491	0,813	0,600	0,601	0,354
	Sign		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,007
<b>Global</b>	Corr.Pearson	0,555	1	0,463	0,579	0,015	0,304	-2,67
	Sign	<0,001		<0,001	<0,001	0,913	0,023	0,047
<b>CFNR T</b>	Corr.Pearson	0,491	0,463	1	0,363	-0,240	0,608	-0,110
	Sign	<0,001	<0,001		0,006	0,075	<0,001	0,419
<b>CFNR TS</b>	Corr.Pearson	0,813	0,015	0,363	1	0,411	0,291	0,276
	Sign	<0,001	0,913	0,006		0,002	0,029	0,040
<b>CFNR TI</b>	Corr.Pearson	0,600	0,304	-0,240	0,411	1	0,039	0,482
	Sign	<0,001	0,023	0,075	0,002		0,776	<0,001
<b>CFNR N</b>	Corr.Pearson	0,601	-0,267	0,608	0,291	0,039	1	-0,094
	Sign	<0,001	0,047	<0,001	0,029	0,776		0,490
<b>CFNR NS</b>	Corr.Pearson	0,354	-0,061	-0,110	0,276	0,482	-0,094	1
	Sign	0,007	0,681	0,419	0,040	<0,001	0,490	
<b>CFNR NI</b>	Corr.Pearson	0,287	0,219	-0,034	0,271	0,297	-0,002	0,435
	Sign	0,048	0,135	0,821	0,062	0,040	0,991	0,002
<b>Fóvea</b>	Corr.Pearson	0,512	0,241	-0,024	0,443	0,459	0,096	0,378
	Sign	<0,001	0,099	0,872	0,002	0,001	0,518	0,008
<b>Mácula N1</b>	Corr.Pearson	0,602	0,162	-0,014	0,469	0,589	0,187	0,398
	Sign	<0,001	0,271	0,924	0,001	<0,001	0,204	0,005
<b>Mácula N2</b>	Corr.Pearson	0,228	0,122	-0,020	0,292	0,201	-0,090	0,287
	Sign	0,120	0,410	0,894	0,044	0,171	0,543	0,048
<b>Mácula S1</b>	Corr.Pearson	0,313	0,189	0,110	0,340	0,201	0,085	0,353
	Sign	0,030	0,197	0,457	0,018	0,171	0,564	0,014
<b>Mácula S2</b>	Corr.Pearson	0,342	0,256	0,086	0,389	0,180	0,016	0,428
	Sign	0,017	0,080	0,559	0,006	0,221	0,914	0,002
<b>Mácula T1</b>	Corr.Pearson	0,362	0,250	0,148	0,350	0,159	0,183	0,284
	Sign	0,011	0,087	0,316	0,015	0,279	0,213	0,050
<b>Mácula T2</b>	Corr.Pearson	0,435	0,194	0,118	0,406	0,294	0,102	0,342
	Sign	0,002	0,186	0,423	0,004	0,042	0,490	0,018
<b>Mácula I1</b>	Corr.Pearson	0,556	-0,165	0,206	0,502	0,354	0,287	0,396
	Sign	<0,001	0,263	0,161	<0,001	0,014	0,048	0,005
<b>Mácula I2</b>	Corr.Pearson	0,260	-0,165	0,026	0,032	0,274	0,228	0,326
	Sign	0,075	0,263	0,861	0,829	0,060	0,119	0,024
<b>Centro</b>	Corr.Pearson	-0,072	-0,193	-0,057	-0,113	0,115	-0,194	0,175
	Sign	0,627	0,188	0,700	0,443	0,436	0,186	0,233
<b>Mínimo central</b>	Corr.Pearson	0,024	-0,046	0,255	-0,104	-0,177	0,242	0,049
	Sign	0,872	0,757	0,080	0,483	0,230	0,097	0,743

Tabla 12: Correlaciones entre los espesores de la CFNR por sectores entre sí y con los espesores de la mácula medidos con el OCT. Se resaltan en morado los valores de significación  $p \leq 0,05$ .

Vemos que hay valores estadísticamente significativos con  $p \leq 0,05$  entre varias variables, aunque la mayor parte corresponden con correlaciones leves o moderadas.

Se realizó la misma correlación entre los espesores de la mácula tanto a nivel interno como externo entre sí mismos y con los espesores por sectores de la CFNR.

## Mácula

	Fóvea	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2	Centro	Min	Max	
Fóvea	Cor.Pears	1	0,551	0,326	0,397	0,546	0,623	0,474	0,330	0,321	0,718	0,527	0,587
	Sign		<0,001	0,024	0,005	<0,001	<0,001	0,001	0,022	0,026	<0,001	<0,001	<0,001
N1	Cor.Pears	0,551	1	0,847	0,691	0,421	0,678	0,615	0,839	0,636	0,213	-0,063	0,409
	Sign	<0,001		<0,001	<0,001	0,003	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,146	0,672	0,004
N2	Cor.Pears	0,326	0,847	1	0,697	0,555	0,533	0,581	0,757	0,651	0,143	-0,176	0,231
	Sign	0,024	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,331	0,231	0,115
S1	Cor.Pears	0,397	0,691	0,697	1	0,611	0,705	0,695	0,679	0,547	0,036	0,037	0,472
	Sign	0,005	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,811	0,801	0,001
S2	Cor.Pears	0,546	0,421	0,55	0,611	1	0,442	0,595	0,299	0,382	0,426	0,150	0,348
	Sign	<0,001	0,003	<0,001	<0,001		0,002	<0,001	0,039	0,007	0,003	0,309	0,015
T1	Cor.Pears	0,623	0,678	0,533	0,705	0,442	1	0,854	0,817	0,695	0,267	0,152	0,565
	Sign	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,002		<0,001	<0,001	<0,001	0,067	0,303	<0,001
T2	Cor.Pears	0,474	0,615	0,581	0,695	0,595	0,854	1	0,759	0,767	0,253	0,063	0,556
	Sign	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	0,083	0,671	<0,001
I1	Cor.Pears	0,330	0,839	0,757	0,679	0,299	0,817	0,759	1	0,776	0,020	-0,131	0,407
	Sign	0,022	<0,001	<0,001	<0,001	0,039	<0,001	<0,001		<0,001	0,895	0,374	0,004
I2	Cor.Pears	0,321	0,636	0,651	0,547	0,382	0,695	0,767	0,776	1	0,151	-0,163	0,358
	Sign	0,026	<0,001	<0,001	<0,001	0,007	<0,001	<0,001	<0,001		0,307	0,269	0,012
Centro	Cor.Pears	0,718	0,213	0,143	0,036	0,426	0,267	0,253	0,020	0,151	1	0,463	0,467
	Sign	<0,001	0,146	0,331	0,811	0,003	0,067	0,083	0,895	0,307		0,001	0,001
Min	Cor.Pears	0,527	-0,063	-0,176	0,037	0,150	0,152	0,063	-0,131	-0,163	0,463	1	0,317
	Sign	<0,001	0,672	0,231	0,801	0,309	0,303	0,671	0,374	0,269	0,001		0,028
Max	Cor.Pears	0,587	0,409	0,231	0,472	0,348	0,565	0,556	0,407	0,358	0,467	0,317	1
	Sign	<0,001	0,004	0,115	0,001	0,015	<0,001	<0,001	0,004	0,012	0,001	0,028	

Tabla 13: Correlaciones entre los espesores de la mácula por sectores entre sí y con los espesores de la CFNR. Se resaltan en morado los valores de significación  $p \leq 0,05$ .

Observamos que muchas variables presentaron un valor de significación estadística  $p \leq 0,05$  y que se corresponden a correlaciones leves o moderadas entre algunos sectores.

### 5.5 Correlación por grupos en el seguimiento longitudinal

También se analizaron las correlaciones del cambio sufrido entre visitas en cada grupo de tratamiento. Las correlaciones que se obtuvieron de dicho estudio fueron aisladas, leves y sin ninguna justificación clínica, de modo que no se exponen en el presente trabajo al considerarse que son tablas muy extensas que no aportan datos relevantes ni de interés.

## 6. Discusión

La orbitopatía tiroidea o de Graves es una enfermedad de carácter autoinmune asociada mayoritariamente a pacientes con hipertiroidismo y que presenta signos muy característicos en su conjunto. En el presente estudio se evaluó la función visual, la motilidad ocular y las estructuras neuro retinianas mediante OCT en diferentes grupos de pacientes diagnosticados con OG, según el tratamiento que recibieron (medidas conservadoras, corticoides o Tocilizumab), y se cuantificó la variabilidad de su enfermedad en un determinado espacio de tiempo.

En la muestra de datos se obtuvo que la mayor parte de nuestros pacientes eran de mediana edad, que había más proporción de mujeres frente a hombres y que la mayor parte eran fumadores o lo habían sido en el pasado, lo que concuerda con lo expuesto en la guía práctica de la OG de 2021 de la EUGOGO<sup>15</sup>, sobre qué tipo de pacientes son más propensos a sufrir esta enfermedad.

Los datos obtenidos durante el estudio confirman que la mayor parte de nuestros pacientes redujeron su actividad clínica con la aplicación de tratamiento. La AV no se vio comprometida, mientras que la PIO descendió en los grupos de pacientes que presentaban valores más altos y tenían más tendencia a dar

positivo en el test de Braley. Al igual que se redujo la distancia margen reflejo al párpado superior e inferior en los grupos de tratamiento que presentaban valores más altos, consiguiendo que esos nuevos valores se ajustasen más a la normalidad.

Acorde a los datos obtenidos en el presente trabajo y a recientes estudios relacionados <sup>16,17</sup>, se puede asegurar que la OG provoca una afectación del sistema visual dependiendo de su grado de severidad. Además, es importante tener en cuenta que esta enfermedad también produce un deterioro de la calidad de vida en los pacientes que la sufren. Dado que todavía se desconoce cuál es su patogenia exacta y qué fármacos podrían emplearse para evitar su aparición, la mejor medida al respecto es tratar de evitar su progresión hacia cuadros más graves. Así pues, es necesario tanto la suspensión del tabaco por parte del paciente, como el manejo adecuado de la disfunción tiroidea por parte del profesional oftalmólogo y endocrino.

También se comprobó en estudios recientes <sup>18,19</sup> que la hormona TSH puede desempeñar un papel considerable en la inmunopatogénesis de la enfermedad. Por ello, la medición de los anticuerpos TSI que actúan contra el receptor de TSH es recomendable para un diagnóstico rápido y diferencial de la enfermedad y para suministrar un tratamiento correcto a este tipo de pacientes.

En cuanto a las diferencias de tratamiento, se confirmó que las medidas conservadoras fueron las adecuadas para frenar la actividad clínica en los pacientes con menor CAS, al mismo tiempo que los corticoides y el Tocilizumab produjeron un descenso de la misma en pacientes con actividad clínica moderada a severa.

Esta mejora correspondiente al grupo tratado con Tocilizumab concuerda con la que hallaron recientes investigadores españoles <sup>20</sup> en pacientes con resistencia previa a los corticoides, que presentaban una actividad clínica moderada o severa y que logró que casi la totalidad de ellos redujeran al menos dos puntos su CAS al recibir una dosis mensual de este fármaco durante cuatro meses. Más estudios del mismo ámbito <sup>21, 22</sup> también comprobaron que el Tocilizumab provocaba una mejoría en los pacientes a los que se les fue suministrado. La guía práctica de la OG de 2021 de la EUGOGO <sup>15</sup> llegó a las mismas conclusiones que estos estudios al afirmar que el Tocilizumab es la gran esperanza de tratamiento para pacientes que presenten actividad inflamatoria moderada o grave y que hayan mostrado resistencia a corticoides o radioterapia. No obstante, todas las fuentes citadas remarcaron la necesidad de más estudios controlados que evalúen la efectividad y la seguridad de este fármaco antes de establecerlo como el tratamiento de referencia.

Entretanto, en la medida del espesor de la CFNR y el espesor macular a través del OCT se obtuvo que nuestros pacientes presentaban valores normales desde el inicio y que la aplicación del tratamiento contra la OG no les provocó cambios significativos. Algunos estudios <sup>6</sup> han postulado que la OCT puede ser determinante para el diagnóstico precoz de neuropatías ópticas en este tipo de pacientes. Sin embargo, en la actualidad no existe ningún estudio que monitorice la variación del espesor de la CFNR y el espesor macular en pacientes diagnosticados con OG.

Tampoco se halló ningún tipo de correlación entre el espesor de CFNR y el espesor macular con respecto a las pruebas optométricas que se realizaron a los pacientes, y su medida de las hormonas tiroideas y los anticuerpos que más influyen en la enfermedad, ni ninguna correlación de estas variables entre sí.

Estos resultados pueden ser debidos, en parte, a las limitaciones con las que contaba nuestro estudio, dado que la muestra de pacientes con OG no era demasiado amplia y al estar dividida entre tres grupos el tamaño muestral de cada uno de los ellos resultó ser pequeño (entre 8 y 12 pacientes por grupo). Esto

ha podido provocar que haya datos dispares en los grupos de estudio y que algunos de los cambios analizados sean inconexos, sin justificación clínica y que aporten resultados aislados.

Para poder contar con datos de mayor fiabilidad, lo idóneo hubiese sido seleccionar una muestra mayor de pacientes diagnosticados con OG y realizarles un seguimiento progresivo para comprobar su evolución a más largo plazo. Esto no ha sido posible por el tiempo limitado con el que hemos contado para la realización de este estudio y por no existir una consulta monográfica de esta patología.

## 7. Conclusiones

- La orbitopatía de Graves provoca una afectación en la función visual principalmente dando un aumento de la PIO en supravisión y un incremento tanto en la exoftalmometría como en la distancia del reflejo al margen del párpado superior e inferior. También se ve afectada la motilidad ocular, siendo los músculos de mayor afectación el recto medio y el recto inferior. La AV no se ve comprometida en esta enfermedad.
  - El tratamiento suministrado a cada tipo de pacientes tuvo el efecto deseado. El grupo de medidas conservadoras no incrementó su actividad clínica mientras que los grupos tratados con corticoides y con Tocilizumab sufrieron un descenso del CAS.
  - El Tocilizumab es un fármaco eficaz contra la OG en pacientes que presentasen un CAS moderado o severo con resistencia previa a corticoides.
  - El espesor de la CFNR y el espesor macular no se ven afectados por la enfermedad ni por la aplicación de tratamiento.
  - No hay una correlación clara entre ninguna de las variables de estudio. Se precisaría un número más amplio de pacientes en cada grupo y un seguimiento a más largo plazo para obtener datos más fiables y comprobar si presentan una justificación clínica que los avale.

## 8. Bibliografía

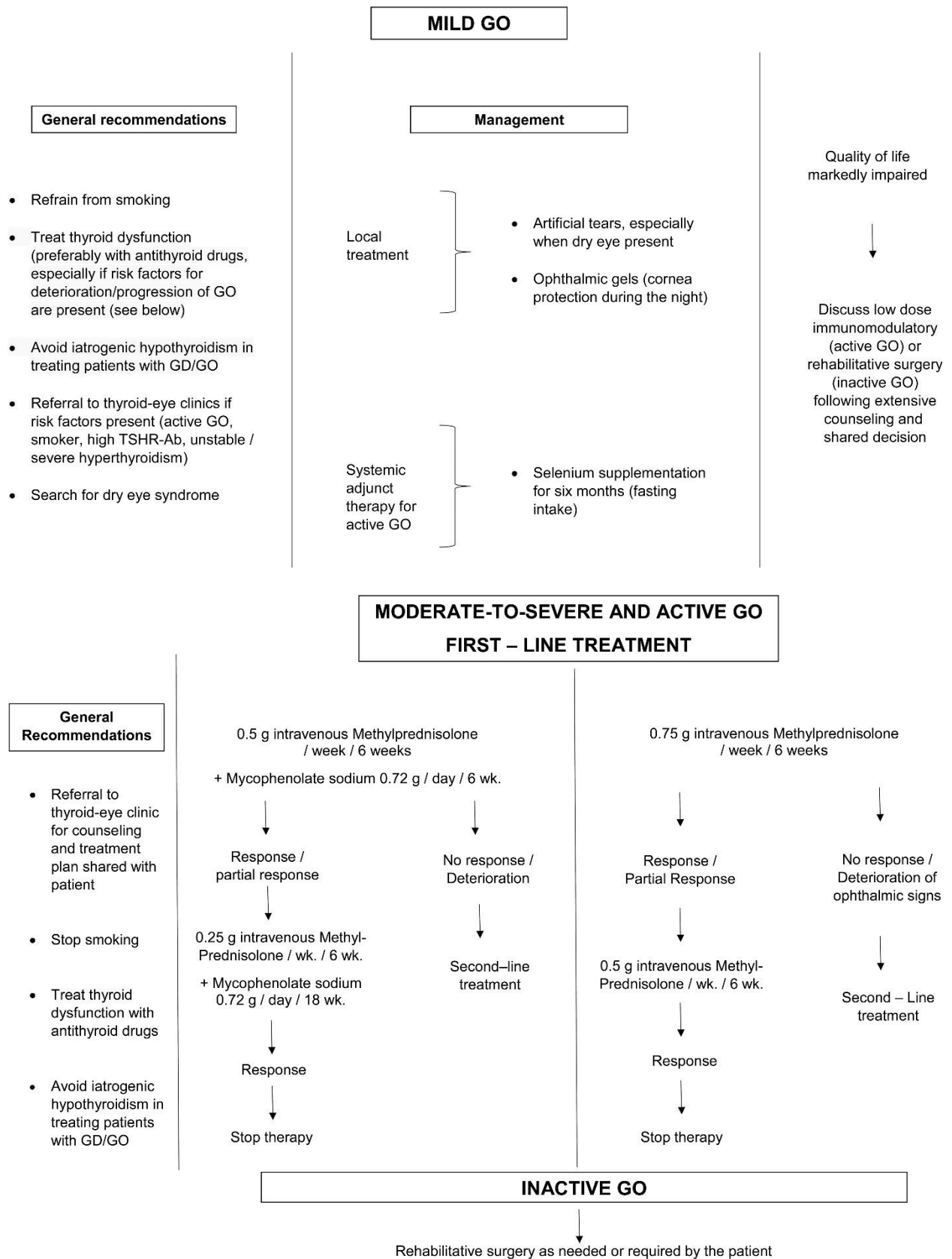
1. Martínez Gutiérrez, J. *Enfermedad de Graves-Basedow. Estudio de la orbitopatía en cirugía oculoplástica: Anticuerpos antitiroideos y otros marcadores inflamatorios*. Tesis doctoral. Universidad autónoma de Madrid, departamento de cirugía. Año 2007.
2. Pérez Moreiras, JV. Coloma Bockos, JE. Prada Sánchez, MC. *Orbitopatía tiroidea. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. Vol. 78 no.8 ago. 2003.
3. Abenza Baeza, S. Pastor Bernier, JC. Fernández Romero, N. García Gallardo, N. Casas Fernández, A. Marín Sánchez, JM. Elvira Cruñaes, JC. *Actualización en orbitopatía de Graves*. Laboratorios Thea de superficie ocular. Vol. 058. Mar 2017. ISSN 2444-7986.
4. Acosta Acosta, B. Rodríguez Gil, R. Nieto Hornes, J. Alfonso Rodríguez, A. Delgado Miranda, L. *Protocolo en la orbitopatía tiroidea*. Sociedad Canaria de Oftalmología. 2012. 023; 3-8
5. Cáceres Toledo, M. *Resultados del tratamiento de la orbitopatía tiroidea y factores que influyen sobre la respuesta terapéutica*. Tesis doctoral. Universidad de ciencias médicas de La Habana, Cuba. Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Hermanos Ameijeiras. Año 2012.
6. Rodríguez González, M.N. *Evaluación funcional y estructural del nervio óptico en Orbitopatía de Graves mediante potenciales evocados visuales multifocales, tomografía de coherencia óptica y resonancia nuclear magnética*. Tesis doctoral. Universidad de Alcalá, Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía. Madrid 2010.
7. Tellez, M. Cooper, J. Edmonds, C. *Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin*. 1992. Clinical endocrinology. 36 (3), 291-294.



8. Wang, Y. Smith, TJ. *Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy*. Invest Ophthalmol. 2014 Mar (3); 1735-1748.
9. Bartalena, L. Baldeschi, L. Dickinson, A. Eckstein, A. Kendall, P. Marcocci, C, etc. *Declaración de consenso del Grupo europeo sobre la orbitopatía de Graves (EUGOGO) sobre el tratamiento de la orbitopatía de Graves*. Editorial Elsevier. Endocrinología y nutrición. Oct 2008. Vol 55- Num 8. 356-356.
10. Maciques Rodríguez, JE. Cáceres Toledo, M. *Orbitopatía tiroidea*. Revista cubana de Endocrinología. Año 2012. 23 (3); 225-233.
11. Barrio, J. Sabater, A. Bonet, E. Velázquez, A. Galofré, JC. *Graves' Ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO Classification, Assessment and Management*. Journal of Ophthalmopathy. Vol 2015, ID: 249125, 16 pages, 2015.
12. Aguirre Sánchez-Covisa, M. *Tratamiento de la oftalmopatía tiroidea*. Editorial Elsevier. Sección de Endocrinología y Nutrición del Hospital General de Ciudad Real. Nov 2006. Vol 53, No 9. Páginas 550-558. Doi: 10.1016/S1575.
13. González-García, A. Sales-Sanz, M. *Tratamiento de la oftalmopatía de Graves*. Editorial Elsevier. Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Mayo 2020. Vol 07. No 031. Doi: 10.1016/j.medcli-2020.07. 031.
14. Galbán Lueje, TM. León Veitía, LG. *Orbitopatía tiroidea. Un enigma fisiopatológico y un dilema terapéutico*. Acta Médica del Centro, revista del Hospital Clínico Arnaldo Milán Castro, Cuba. Volumen 8, número 4. Año 2014.
15. Bartalena, L., Kahaly, G. J., Baldeschi, L., Dayan, C. M., Eckstein, A., Marcocci, C., Marinò, M., Vaidya, B., Wiersinga, W. M., & EUGOGO (2021). *The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy*. European journal of endocrinology, 185(4), G43–G67.
16. Soledad Hidalgo, V. *Patogenia y tratamiento médico de la orbitopatía de Graves*. Editorial Elsevier. Oftalmología. Nov 2010. Vol 21. Núm 6. Pags 930-934. DOI: 10.1016/S0716-8640(10)70617-9.
17. Kotwal, A. Stan, M. *Current and Future Treatments for Graves' Disease and Graves' Ophthalmopathy*. Horm Metab Res. Dec 2018. Vol 50(12). Pags: 871-886. ISSN 0018-5043. DOI: 10.1055/a-0739-8134.
18. Kahaly, G.J. Diana, T. Olivo, P.D. *TSH Receptor Antibodies: relevance and utility*. Endocrine practice: oficial journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. Enero 2020. 26 (1). Pags 97-106. DOI: 10.4158/EP-2019-0363.
19. Lacheta, D. Miskiewicz, P. Gluszko, A. Nowicka, G. Struga, M. Kantor I. Poslednik, KB. Mirza, S. Szczepanski, MJ. *Immunological Aspects of Graves Ophthalmopathy*. Res Int. 12 Nov 2019. DOI: 10.1155/2019/7453260.
20. Pérez-Moreiras, J.V. Gómez-Reino, J. Maneiro, J.R. Pérez-Pampin, E. Romo López, A. Rodríguez Álvarez, F.M. Castillo Laguarda, J.M. Del Estad Cabello, A. Gessa Sorroche, M. España Gregori, E. Salez-Sanz, M. *Tocilizumab in Graves Orbitopathy Study Group: Efficacy of Tocilizumab in patients with moderate to severe corticosteroid resistant Graves Orbitopathy*. A randomized Clinical Trial. American journal of ophtalmology. 195. 181-190. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.07.038.
21. Pérez-Moreiras, J.V.; Varela-Agra, M.; Prada-Sánchez, M.C.; Prada-Ramallal, G. *Steroid-Resistant Graves' Orbitopathy Treated with Tocilizumab in Real-World Clinical Practice: A 9-Year Single-Center Experience*. J. Clin. Med. 2021, 10, 706.
22. Pascual-Camps I, Molina-Pallete R, Bort-Martí MA, Todolí J, España-Gregori E. *Tocilizumab as first treatment option in optic neuropathy secondary to Graves' orbitopathy*. 2018 Dec;37(6):450-453.

## 9. Anexos

Anexo 1: Esquemas de tratamiento de la OG extraídos de *The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy*<sup>15</sup>.


**MODERATE-TO-SEVERE AND ACTIVE GO  
FIRST – LINE TREATMENT**

**General Recommendations**

- Referral to thyroid-eye clinic for counseling and treatment plan shared with patient
- Stop smoking
- Treat thyroid dysfunction with antithyroid drugs
- Avoid iatrogenic hypothyroidism in treating patients with GD/GO

0.5 g intravenous Methylprednisolone / week / 6 weeks

+ Mycophenolate sodium 0.72 g / day / 6 wk.

↓

Response / partial response

↓

0.25 g intravenous Methyl-Prednisolone / wk. / 6 wk.

+ Mycophenolate sodium 0.72 g / day / 18 wk.

↓

Response

↓

Stop therapy

No response / Deterioration

↓

Second-line treatment

0.75 g intravenous Methylprednisolone / week / 6 weeks

↓

Response / Partial Response

↓

0.5 g intravenous Methyl-Prednisolone / wk. / 6 wk.

↓

Response

↓

Stop therapy

No response / Deterioration of ophthalmic signs

↓

Second – Line treatment

**INACTIVE GO**

**MODERATE-TO-SEVERE AND ACTIVE GO  
SECOND – LINE TREATMENTS**

**General  
Recommendations**

- Referral to thyroid-eye clinic for counseling and treatment plan shared with patient
- Stop smoking
- Treat thyroid dysfunction with antithyroid drugs
- Avoid iatrogenic hypothyroidism in treating patients with GD/GO

