



República Dominicana
UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA – UNIBE
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina



Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN)
Hospital Escuela Jorge Abraham Hazoury Bahles
Departamento de oftalmología

TESIS DE POSTGRADO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
CIRUJANO OFTALMÓLOGO

Correlación entre el estadio de severidad clínica de la orbitopatía tiroidea en los pacientes diabéticos con su control metabólico en el departamento de Oftalmología Hospital Escuela Dr. Jorge Abraham Hazoury Bahles durante el periodo enero 2015 – mayo 2022.

Sustentante:

Dr. Handel Francisco Rodríguez Santos
Matricula 18-1339

Asesores:

Dr. Faroche Melgen (Clínico)
Dr. Ángel Campusano (Metodológico)

Los conceptos emitidos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad del sustentante de la misma.

Santo Domingo, República Dominicana
Junio 2022

Tabla de Contenido

Tabla de Contenido.....	4
Dedicatoria.....	7
Resumen.....	9
INTRODUCCIÓN.....	11
CAPITULO1. PROBLEMA.....	12
1.1.Planteamiento del problema.....	13
1.2. Preguntas de investigación.....	14
1.3. Objetivos.....	15
1.3.1. Objetivo General.....	15
1.3.2. Objetivo Específicos.....	15
1.4. Justificación.....	16
1.5. Limitaciones.....	16
CAPITULO 2. MARCO TEÓRICO.....	17
2.1. Antecedentes y Referencias.....	18
2.2. Marco Teórico Conceptual.....	21
2.2.1. Orbitopatía Tiroidea	21
2.2.2. Epidemiología	21
2.2.3. Fisiopatología.....	22
2.2.4. Antígenos implicados.....	22
2.2.4.1. Receptor de TSH (TSH-R)	22
2.2.4.2. Receptor de IGF-1 (IGF-1R).....	23
2.2.5.3. Tiroglobulina.....	23
2.2.5. Factores de riesgo	23
2.2.5.1 Predisposición genética.....	23
2.2.5.2 Factores epigenéticos.....	24
2.2.5.3 Factores ambientales	24
2.2.5.3.1 Infecciones.....	24

2.2.5.3.2 Estrés.....	24
2.2.5.4 Yodo y fármacos.....	24
2.2.5.5 Tabaco	25
2.2.5.6 Tratamiento con yodo radioactivo (131I).....	25
2.2.5.7 Diabetes.....	25
2.2.5 Clínica.....	26
2.2.5.1Retracción palpebral.....	26
2.2.5.2 Exoftalmos.....	27
2.2.5.3 Alteraciones de la motilidad ocular.....	28
2.2.5.4 Alteraciones de la glándula lagrimal y de superficie.....	28
2.2.5.5 Glaucoma y neuropatía óptica distiroidea.....	29
2.2.6 Pruebas complementarias.....	30
2.2.6.1 TAC orbitario.....	31
2.2.6.2 RMN orbitaria.....	31
2.2.6.3 Ecografía.....	31
2.2.6.4 Diagnóstico.....	32
2.2.7 Tratamiento de la orbitopatía.....	33
2.2.7.1 Tratamiento médico en fase activa.....	33
2.2.7.2 Selenio.....	33
2.2.7.3 Glucocorticoides intravenosos.....	34
2.2.7.4 Radioterapia orbitaria.....	35
2.2.7.5 Anticuerpos Monoclonales (Rituximab, Teprotumumab).....	35
2.2.7.6 Tratamiento quirúrgico urgente: descompresión orbitaria.....	35
2.2.7.8 Fase inactiva: rehabilitación quirúrgica.....	36
2.2.7.9 Descompresión orbitaria.....	36
2.2.7.10 Cirugía de los músculos extraoculares.....	37
2.2.7.11 Cirugía palpebral y periocular2.....	37

2.3 Contextualización.....	38
2.3.1. Reseña del sector.....	38
2.3.2. Reseña institucional.....	38
2.4. Aspectos sociales.....	39
2.5. Marco espacial.....	39
CAPITULO 3. DISEÑO METODOLÓGICO.....	40
3.1. Contexto.....	41
3.2. Tipo de estudio.....	42
3.3. Operacionalización de las variables.....	42
3.4. Instrumento de Recopilación de Datos.....	45
3.5. Población y Muestra.....	45
3.5.1. Población.....	45
3.5.2. Muestra.....	45
3.6. Criterios de Investigación.....	46
3.6.1. Criterios de inclusión.....	46
3.6.2. Criterios de exclusión.....	46
3.7. Procesamiento y análisis de datos	46
3.8. Consideraciones éticas.....	46
CAPITULO 4. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	47
4.1. Presentación de resultados.....	48
CAPITULO 5. DISCUSION.....	54
5.1. Discusión de los resultados.....	56
CAPITULO 6. CONCLUSIONES.....	59
6.1. Conclusiones.....	60
CAPITULO 7. RECOMENDACIONES.....	61
7.1. Recomendaciones.....	62
Fuentes Bibliográficas.....	63
Anexos.....	69

Agradecimientos y dedicatorias.

A Dios: Por darme la oportunidad de levantarme cada mañana, por haberme guiado a lo largo de este camino, por ser mi fortaleza en momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias, salud y felicidad.

A mi esposa Josefina Virginia Jiménez: por ser mi compañera, mi fuente de apoyo, por ser el motivo de levantarme y luchar cada mañana, me has hecho crecer, has estado ahí en cada momento, apoyándome, ayudándome, haciendo cosas que nadie haría por mí. Me has brindado nuestro más preciado tesoro, que es nuestra hermosa familia, **Amaia Adeline y Handel Felipe** que son el fruto de nuestro incondicional amor y que todos nuestros esfuerzos son encaminados a darles el mejor ejemplo de trabajo, honestidad y superación. Todos mis logros son tan suyos como míos. Los amo.

A mi madre Paula Santos Paulino: Las palabras se quedan cortas para expresar todo lo que te agradezco, aun envolviéndote el mundo en papel de regalo seria poco para lo que te mereces, para todo lo que has hecho por mí, empezando por traerme al mundo, brindarme ese amor tan grande, educación, dedicación, tu apoyo incondicional durante cada etapa de mi vida. Quiero que sepas que no hay ni habrá logros, decisiones ni pasos que dé en mi vida que no sean gracias a ti., gracias por todo mami. Te amo.

A mi padre Víctor Francisco Rodríguez (Fallecido): Aunque ya no estas junto a mí, gracias por ser ese ejemplo a seguir, por ser mi modelo de honestidad, sinceridad, rectitud, aplicación y miles de adjetivos que me demuestran lo brillante que siempre fuiste y tu trayectoria intachable de trabajo honesto de la cual quiero ser eco en mi vida.

A mi abuela Esperanza Paulino (Fallecida): Mama, aunque ya no estás conmigo gracias por desde pequeño instruirme por el buen camino, por todo el amor y porque siempre esperó lo mejor de mí. No existen elogios y buenas razones que usted no haya dado de mí. Gracias por esas oraciones en las que me incluía cada mañana que me protegen y me dan seguridad para seguir adelante y que sé que las sigue realizando desde el cielo. Aunque aquí sentimos el vacío de su ausencia terrenal, nuestro corazón está lleno de su recuerdo, enseñanzas y amor para siempre.

A mis tías Bartola, Rosa, Milagros, Marisol, Yovanny, Chavela: Cada una ha sido como una segunda madre para mí. Su apoyo, amor incondicional, sus consejos y sobre todo, la motivación que día a día me han dado en sus diferentes y peculiares maneras, han impactado mi vida, mi formación, mis propósitos, mis metas y mis sueños. Gracias por todo, las amo mis tías.

A Juan Acosta (Danny): Gracias por todo el cariño, atención y ayuda indispensable que durante todos estos años me has brindado, mi vida no me daría para agradecerte todas las cosas buenas que siempre hiciste por mí. Este logro también es tuyo, muchas gracias.

A mis amigos Alfredo Zapata, Ian Martínez: Mis hermanos, no hay palabras que puedan definir lo importante que su amistad es para mí, de las pocas cosas sagradas en mi vida, su amistad está incluida. Han sido parte importante de este proyecto brindándome su apoyo incondicional siempre. Gracias por cada risa, por cada momento compartido, por creer y siempre depositar toda su confianza en mí. Nuestra amistad es leal, duradera, incorruptible, desinteresada, es una fuente inagotable que no se cansa de traernos alegrías, y que con Dios delante seguirá así por siempre.

A mis compañeros de residencia Luis Segura, Cindhya Ventura, Massiel Ureña y Xochilt Velázquez. Han sido como una familia para mí, gracias por aceptar y afrontar con dedicación este reto que nos pusimos, y de cual hemos salido victoriosos. Dicen que la perfección no existe, pero Dios va hilvanando piezas para lograr químicas perfectas, y esta unión no fue una coincidencia. Estos años juntos han influido grandemente en nuestra formación, aportando conocimientos y experiencias de vida invaluable. Muchas gracias por todo. Los quiero.

Al Doctor Gerson Vizcaino y el Dr. Faroche Melgen, sus enseñanzas y su apoyo incondicional durante todo este trayecto han contribuido grandemente tanto en mi formación académica como en la toma de decisiones para lograr los objetivos que quiero para mi vida, han sido un gran ejemplo a seguir, siendo entes dignos de admiración. Les estaré eternamente agradecido.

Resumen

La orbitopatía tiroidea es una afección autoinmune que se asocia con mayor frecuencia a la enfermedad de Graves, siendo uno de los trastornos orbitarios del adulto más frecuente que tiene un importante impacto en la calidad de vida y puede poner en peligro la visión. Estudios recientes y reportes de casos han sugerido que la diabetes mellitus puede ser un factor de riesgo predictivo para el inicio, la progresión y la gravedad de la orbitopatía tiroidea. Se decide realizar este estudio con el fin de conocer la relación entre el estadio de severidad clínica de los pacientes diabéticos con orbitopatía tiroidea y su control metabólico.

Método: Se realizó un estudio retrospectivo correlacional de tipo cohorte que incluyó a todos los pacientes diagnosticados con orbitopatía tiroidea que acudieron a la consulta de oftalmología se dividió en dos grupos diabéticos y no diabéticos y se correlacionó el estadio de severidad clínica de la orbitopatía tiroidea con el control metabólico de los pacientes diabéticos.

Resultados: en la presente investigación se evaluaron y analizaron 32 pacientes, 15 diabéticos (47.36 %) y 17 (56.64) no diabéticos de los cuales la edad promedio fue de 46 años, el género más afectado fue el femenino con un 78.13%. El estadio de severidad clínica más frecuente presentado en nuestra muestra fue el leve con 16 casos para un 50% (DM 25 % vs NO DM 75%). Se encontró que la prevalencia del estadio de severidad clínica Severo (DM 66.6% vs NO DM 33.33%) y amenazante para la visión (DM 100 % vs NO DM 0.00%) fue mayor en pacientes diabéticos. Encontramos una correlación positiva entre los niveles de HbA1c y el estadio de severidad clínica (R 0.566 P = 0,001) al igual que el con el estadio de actividad clínica (0.373 P=0.036).

Discusión: La presencia de diabetes mellitus en pacientes con orbitopatía tiroidea puede ser un factor predictivo para el inicio, la progresión y la gravedad de esta. Existen diferencias significativas en las características clínicas de presentación entre los pacientes diabéticos y no diabéticos teniendo una mayor incidencia de proptosis, estrabismo y diplopía en aquellos pacientes diabéticos. Los niveles elevados de HbA1c en pacientes diabéticos predisponen a estadios de severidad y actividad clínica más graves de la orbitopatía tiroidea con la aparición de estadios clínicos activos moderados, severos y amenazantes para la visión. La aparición de neuropatía óptica compresiva como complicación de la orbitopatía tiroidea es más frecuente en pacientes diabéticos que tengan pobre control metabólico por lo que es crucial una detección temprana de la enfermedad para dar un tratamiento oportuno y evitar una ceguera irreversible por esta causa.

Palabras claves: Orbitopatía tiroidea, diabetes mellitus, estadio severidad clínica.

Summary

Thyroid orbitopathy is an autoimmune condition that is most frequently associated with Graves' disease, being one of the most frequent orbital disorders in adults that has a significant impact on quality of life and can endanger vision. Recent studies and case reports have suggested that diabetes mellitus may be a predictive risk factor for the onset, progression, and severity of thyroid orbitopathy. It was decided to carry out this study in order to know the relationship between the stage of clinical severity of diabetic patients with thyroid orbitopathy and their metabolic control.

Method: A retrospective correlational cohort study was carried out that included all patients diagnosed with thyroid orbitopathy who attended the ophthalmology consultation, divided into two diabetic and non-diabetic groups, the stage of clinical severity of thyroid orbitopathy was correlated with metabolic control of diabetic patients.

Results: in the present investigation, 32 patients were evaluated and analyzed, 15 diabetics (47.36%) and 17 (56.64) non-diabetics, of whom the average age was 46 years, the most affected gender was the female with 78.13%. The most frequent clinical severity stage presented in our sample was mild with 16 cases for 50% (DM 25% vs NO DM 75%). It was found that the prevalence of clinical severity stage Severe (DM 66.6% vs NO DM 33.33%) and vision threatening (DM 100% vs NO DM 0.00%) was higher in diabetic patients. We found a positive correlation between HbA1c levels and the stage of clinical severity (R 0.566 P = 0.001) as well as with the stage of clinical activity (0.373 P = 0.036).

Discussion: The presence of diabetes mellitus in patients with thyroid orbitopathy can be a predictive factor for its onset, progression and severity. There are significant differences in the clinical characteristics of presentation between diabetic and non-diabetic patients, with a higher incidence of proptosis, strabismus and diplopia in those diabetic patients. High levels of HbA1c predispose to more serious stages of severity and clinical activity of thyroid orbitopathy with the appearance of moderate, severe and vision-threatening active clinical stages. The appearance of compressive optic neuropathy as a complication of thyroid orbitopathy is more frequent in diabetic patients with poor metabolic control, so early detection of the disease is crucial to provide timely treatment and avoid irreversible blindness due to this cause.

Keywords: Thyroid orbitopathy, diabetes mellitus, clinical severity stage.

Introducción

La orbitopatía tiroidea es una afección autoinmune debilitante que se asocia a la enfermedad de Graves.¹ En su forma inicial, fase progresiva, se caracteriza por inflamación de la superficie ocular, inflamación del tejido periorbitario y expansión muscular y de la grasa retroorbitaria, como resultado, los pacientes a menudo se presentan con retracción palpebral, proptosis, edema de párpados, hiperemia, quemosis conjuntival, estrabismo y/o diplopía. Después de que la inflamación cede, los pacientes pueden experimentar alguna mejoría, pasando a una fase inactiva, pero los síntomas clínicos residuales y las alteraciones estéticas secundarias a la fibrosis en el área palpebral a menudo persisten.² La orbitopatía tiroidea se puede clasificar como leve, moderado, grave o que pone en peligro la visión dependiendo de la gravedad de la retracción del párpado, afectación de tejidos blandos, proptosis, diplopía, exposición corneal y el estado del nervio óptico.^{3,4} requiriendo intervención urgente cuando un paciente desarrolla neuropatía óptica compresiva y/o perforación corneal.

Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de orbitopatía tiroidea incluyen antecedentes de terapia con yodo radiactivo, desregulación de la tiroides, tabaquismo, alta concentraciones séricas del receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR) y deficiencia de vitamina D.⁵⁻¹⁰ La orbitopatía tiroidea es de 5 a 6 veces más frecuente en mujeres que en hombres, pero los hombres con enfermedad de Graves tienen más probabilidades de desarrollar orbitopatía tiroidea graves que sus contrapartes femeninas.^{11,12} Los factores de riesgo para una enfermedad más grave incluyen un mayor nivel de inmunoglobulina estimulante del autoanticuerpo TSHR, sexo masculino, edad avanzada y tabaquismo.^{9,12-16}

Estudios recientes y reportes de casos han sugerido que la diabetes también es un factor de riesgo para el desarrollo de orbitopatía tiroidea con características más graves de la enfermedad.^{14,17-19} Sin embargo, las diferencias entre pacientes con orbitopatía tiroideas con y sin diabetes aún no se han estudiado con detalle, y si existe alguna relación entre el control metabólico de los pacientes diabéticos, con el estadio de severidad clínica. Nos planteamos determinar la correlación entre el estadio de severidad clínica de la orbitopatía tiroidea en los pacientes diabéticos con su control metabólico a través de sus niveles de hemoglobina glucosilada en la consulta de oftalmología del Instituto Nacional de Diabetes Nutrición y Endocrinología INDEN.

CAPITULO 1. PROBLEMA

Capítulo 1. Problema

1.1 Planteamiento del problema

La orbitopatía tiroidea es una afección autoinmune que se asocia con mayor frecuencia a la enfermedad de Graves, siendo uno de los trastornos orbitarios del adulto más frecuente que tiene un importante impacto en la calidad de vida y puede poner en peligro la visión.¹⁴ se caracteriza por una respuesta inflamatoria inmunomediada que en la fase activa de la enfermedad se produce activación de fibroblastos, deposición de glucosaminoglucanos, colágeno, causando la expansión de tejidos blandos orbitarios y periorbitarios afectando tejido adiposo y músculos extraoculares, como resultado, los pacientes se presentan con exoftalmos, retracción palpebral, hiperemia conjuntival, estrabismo y diplopía³. La orbitopatía tiroidea se puede clasificar como leve, moderado, grave o que pone en peligro la visión dependiendo de la gravedad de sus signos y síntomas requiriendo intervención urgente cuando se desarrolla neuropatía óptica compresiva y/o perforación corneal ²⁻⁴

Los factores de riesgos conocidos para el desarrollo de la orbitopatía tiroidea incluyen desregulación tiroidea, antecedentes de terapia con yodo radiactivo, tabaquismo, deficiencia de vitamina D, alto consumo de tabaco y edad avanzada. Se presenta 5 a 6 veces más frecuente afectado el sexo femenino, pero en el sexo masculino las formas más graves de la enfermedad.⁵⁻¹²

Estudios recientes han sugerido que la diabetes mellitus también es un factor de riesgo para el desarrollo de orbitopatía tiroidea. La asociación entre la diabetes tipo 1 y la orbitopatía tiroidea no se ha dilucidado por completo, pero tienen etiologías relacionadas; ambas son enfermedades autoinmunes mediadas por células T, con susceptibilidad común en variantes genéticas que influyen a la presentación de antígenos, activación y diferenciación de estas.²⁰ Casos más graves de orbitopatía tiroidea se han observado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que es más prevalente y no tiene factor autoinmune asociado.²⁰ Se ha propuesto que la resistencia a la insulina de los pacientes diabéticos tipo 2 da como resultado hiperinsulinemia compensatoria, lo que conduce a una reducción en la proteína de unión del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1R) resultando en un aumento de la biodisponibilidad de este. Estos cambios amplifican la activación ya anormal de IGF-1R en la patogénesis de la orbitopatía tiroidea empeorando la proliferación de fibroblastos y

adipogénesis produciendo cuadros más severos de la enfermedad.²⁰ Además, las vasculopatías inducidas por diabetes y la retinopatía diabética predisponen a que los pacientes con orbitopatía tiroidea sean más susceptibles a neuropatías ópticas, como se ha sugerido en diversos estudios.¹⁹⁻²⁰ Sin embargo, existe poca información sobre las diferencias en las características clínicas entre los pacientes diabéticos y no diabéticos con orbitopatía tiroidea y si existe relación entre el estadio de severidad clínica y el control metabólico en estos pacientes.

Mediante la realización de este estudio se procura investigar la correlación entre el estadio de severidad en los signos y síntomas de la orbitopatía tiroidea en los pacientes diabéticos con su control metabólico a través de sus niveles de hemoglobina glucosilada, las características sociodemográficas y las diferencias en su presentación clínica entre los pacientes diabéticos y no diabéticos atendidos en la consulta de Oftalmología del Instituto Nacional de Diabetes Nutrición y Endocrinología INDEN

1.2 Preguntas de Investigación.

- 1- ¿Cuáles son las características sociodemográficas de nuestra población?
2. ¿Existe correlación entre el estadio severidad clínica de la orbitopatía tiroidea con el control metabólico en los pacientes con diabetes mellitus?
- 3- ¿Existe correlación entre la clasificación de actividad clínica de la orbitopatía tiroidea con el control metabólico en los pacientes con diabetes mellitus?
- 4- ¿Existe correlación entre los niveles de hormonas tiroideas con el nivel de hemoglobina glucosilada en los pacientes diabéticos con orbitopatía tiroidea?
- 5- ¿Cuáles son las diferencias en las características clínicas entre los pacientes diabéticos y no diabéticos con diagnóstico de orbitopatía tiroidea?
- 6- ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes presentadas en los pacientes diabéticos con orbitopatía tiroidea?
- 7- ¿Qué porcentaje de pacientes diabéticos con orbitopatía tiroidea necesitaron de tratamiento quirúrgico?

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo General

Determinar la correlación entre el estadio de severidad clínica de la orbitopatía tiroidea en los pacientes diabéticos con su control metabólico en el departamento de Oftalmología del Instituto Nacional de Diabetes Endocrinología y Nutrición (INDEN) durante el periodo enero 2015 – mayo 2022.

1.3.2. Objetivos Específicos

Identificar las características sociodemográficas de los pacientes que componen nuestra población.

Determinar el estado metabólico de los pacientes diabéticos con orbitopatía tiroidea a través de sus niveles de hemoglobina glucosilada.

Medir los niveles de las hormonas tiroideas de los pacientes diabéticos con orbitopatía tiroidea.

Identificar las diferencias en las características clínicas de los pacientes diabéticos y no diabéticos con orbitopatía tiroidea.

Definir el estadio de severidad clínica de los pacientes diabéticos con orbitopatía tiroidea.

Definir el estadio de actividad clínica de los pacientes diabéticos con orbitopatía tiroidea.

Determinar la complicación más frecuente presentada por los pacientes diabéticos con orbitopatía tiroidea.

Identificar la necesidad de implementar o no tratamiento quirúrgico en los pacientes diabéticos con orbitopatía tiroidea.

1.4. Justificación

Conociendo que la diabetes mellitus es una causa de morbilidad y mortalidad importante en República dominicana, principalmente en los pacientes con pobre control metabólico quienes tienen mayor incidencia en aparición de complicaciones y que la orbitopatía tiroidea aunque no es tan prevalente se manifiesta afectando importantemente la calidad de vida de los pacientes y es causa importante de pérdida de agudeza visual junto a secuelas estéticas que limitan el desarrollo de la vida normal de los individuos afectados por la misma. Es por esto importante definir si existe una relación de sinergismo entre estas patologías para poder dar un seguimiento y tratamiento integral multidisciplinario para evitar la pérdida visual y la

afectación psicológica del cambio de apariencia que produce la orbitopatía tiroidea. Por lo que nos planteamos determinar si la diabetes tiene un impacto en el desarrollo y la progresión de la orbitopatía tiroidea y si se puede utilizar como un factor predictivo del pronóstico. En este estudio determinamos la correlación entre el estadio de severidad clínica de la orbitopatía tiroidea en los pacientes diabéticos con su control metabólico en el departamento de Oftalmología del Instituto Nacional de Diabetes Endocrinología y Nutrición (INDEN) durante el periodo enero 2015 – mayo 2022.

1.5. Limitaciones

No hubo homogeneidad en la medición de los valores séricos de la HBA1c y las hormonas tiroideas ya que algunas de las pruebas en los expedientes fueron realizadas en laboratorios y equipos diferentes.

Los protocolos institucionales actualmente implementados para el cumplimiento ético, se tomaron un intervalo de tiempo mayor para las autorizaciones lo que pudo haber limitado el tiempo de estudio.

CAPITULO 2. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes y Referencias

En febrero de 2022 Patel, Vishal K. y colaboradores publicaron un artículo en la revista "Endocrine Practice" revista oficial de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y el Colegio Americano de Endocrinología titulado "Characteristics of Diabetic and Nondiabetic Patients With Thyroid Eye Disease in the United States: Un estudio retrospectivo con el propósito de examinar las características clínicas de la orbitopatía tiroidea en pacientes diabéticos y no diabéticos. Se identificaron un total de 51, 220 pacientes con orbitopatía tiroidea, de ellos, 2618 (5,1%) y 12 846 (25,1%) tenían DM tipo 1 y DM tipo 2, respectivamente. En pacientes con DM, el estrabismo (25,4%, 22,6% vs 19,9%) y la diplopía (38,6%, 37,9% vs 29,9%) ocurrió con más frecuencia frente a los no diabéticos pero la proptosis ocurrió con menos frecuencia (42,3 %, 46,3 % frente a 58,5 %; todos $P < 0,001$). La orbitopatía tiroidea muy severa que amenazaba la visión se produjo con mayor frecuencia en pacientes con DM debido a las tasas más altas de neuropatía ópticas compresivas.²⁰

En mayo de 2020 Ramamurthy, Lakshmi B., y colaboradores realizaron un estudio publicado en el Indian Journal of Ophthalmology llamado "Severity of thyroid eye disease and type-2 diabetes mellitus: Is there a correlation?" Con el objetivo de estudiar la correlación entre orbitopatía tiroidea (OT) y la diabetes mellitus tipo 2, realizando un estudio de corte transversal tipo cohorte enero de 2018 a diciembre de 2018. Un total de 105 pacientes fueron incluidos en el estudio. Resultando que la OT leve se presentó en 61 pacientes de los cuales 11 eran diabéticos, moderada en 26 pacientes (8 diabéticos), y severa en 18 pacientes (14 diabéticos). Entre los pacientes con OT, se observó que el porcentaje de pacientes diabéticos estaba en orden creciente hacia el espectro de gravedad de OT. Se encontró que la prevalencia de OT grave era mucho mayor en pacientes diabéticos, llegando al 77,77% de 18 pacientes. Se observó una correlación estadísticamente significativa ($P = 0,014$) entre OT grave y la diabetes mellitus tipo 2. Concluyendo que los pacientes diabéticos tipo 2 pueden tener más severidad en la presentación clínica de OT.¹⁴

En 2020 Rath, Suryasnata, y colaboradores publicaron un artículo en la revista "Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery" revista oficial de la Sociedad Americana de Cirugía Plástica y Reconstructiva Oftálmica, con el título "Sight-threatening thyroid eye disease: role of diabetes mellitus and interaction with other risk factors." Este fue un estudio retrospectivo de cohorte que incluyó a 202 pacientes consecutivos con orbitopatía tiroidea que se presentaron entre 2013 y 2019. con el objetivo de determinar si la diabetes mellitus (DM) es un factor de riesgo independiente en la orbitopatía tiroidea que amenaza la visión (ST-TED) y explorar la interacción de la DM con otros factores de riesgo conocidos en TED. La DM estuvo presente en 49 (24%) y una historia positiva de tabaquismo en 65 (32%) en pacientes con TED. Los riesgos proporcionales de Cox mostraron que la presencia de DM (hazard ratio [HR] 2,22; P = 0,02) y un historial positivo de tabaquismo (HR 3,62; P = 0,003) eran factores de riesgo significativos para el desarrollo de ST-TED. La DM aumentó el riesgo de desarrollar orbitopatía tiroidea que amenaza a la visión bilateral. (OR 4,14; P = 0,004).¹⁵

En noviembre 2019 Farag, Soma y colaboradores publicaron un estudio en la revista científica "Endocrine Abstracts" de la Sociedad Belga de Endocrinología, con el título "A link between thyroid eye disease (TED) and diabetes?." El objetivo del estudio era determinar si existe correlación entre los niveles glicémicos y la actividad/gravedad clínica de la orbitopatía tiroidea. Se realizó un estudio retrospectivo multicéntrico tipo cohortes de 236 pacientes entre 2012 y 2019. De 236 pacientes, el 14,0% tenía diabetes. La proporción de diabetes también aumentó con la actividad y la gravedad de la enfermedad, culminando en un 23,5 % en aquellos que presentaron neuropatía óptica compresiva. La mediana de hemoglobina glucosilada (HbA1c) en los 131/236 pacientes que tenían una HbA1c inicial fue de 39 mmol/mol equivalente a 5.7%. Para todo el grupo, hubo una tendencia hacia una correlación positiva entre HbA1c y el estadio de actividad clínica CAS ($r = 0,1684$, $P = 0,05$). La HbA1c fue significativamente más alta en pacientes con estadio de severidad clínica de moderada a grave o neuropatía óptica compresiva en comparación con aquellos con enfermedad más leve ($P = 0,0114$).¹⁷

En enero 2015, Le Moli, R., y colaboradores realizaron un estudio en Catania, Italia publicado en ELSEVIER con el título "Type 2 diabetic patients with Graves' disease have more frequent and severe Graves orbitopathy. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la asociación entre la enfermedad de graves (EG) y la orbitopatía tiroidea (OT) con diabetes autoinmune (T1DM) y no autoinmune (T2DM) y evaluar las características diabéticas que influyen en la prevalencia de estas. Este estudio retrospectivo evaluó 1211 pacientes con EG consecutivos (447 con OT y 77 con DM). Se llevó a cabo un estudio de casos y controles para evaluar la relación de la DM con la gravedad de la OT comparando pacientes con OT en una proporción de 1:2 con o sin DM. Se encontró una fuerte asociación entre EG y T1DM ($p < 0.01$) pero no DM2. En cambio, la presencia de OT se asoció fuertemente con T2DM ($p < 0.01$). La OT fue más grave con mayor frecuencia en pacientes con EG y DM2 (11/30 o 36,6 %) que en aquellos sin DM2 (1/60 o 1,7 %, $p < 0,05$). La DM2 fue el factor de riesgo más importante para OT grave (OR 34,1 vs. 4,4 $p < 0,049$ en fumadores de cigarrillos). Duración de la DM, obesidad y las complicaciones vasculares, fueron determinantes significativos de la gravedad de GO.¹⁹

En Mayo 2019 Eisa AH y colaboradores publicaron un estudio en el International Journal of Advances in Medicine titulado Thyroid hormones, blood glucose and glycosylated hemoglobin in healthy Sudanese subjects. Se realizó un estudio transversal tipo Cohorte entre septiembre de 2017 a noviembre de 2018, involucrando a 610 adultos de 20 años a 60 años seleccionados al azar. Se obtuvieron 5ml de sangre de cada paciente y se midió HbA1c y TSH, T4 y T3. El estudio mostró que el nivel medio de HbA1c es 4.8% mientras que los rangos de T3, T4 y TSH fueron 0.73-1.54 ng/ml, 4,1-10,6 ng/dl y 0,44-3,72 μ UI/ml respectivamente con una correlación significativamente positiva entre HbA1c y T3, T4 ($P=0.004$) y ($P=0.001$) respectivamente, mientras que la correlación entre HbA1c y TSH no fue estadísticamente significativa ($P= 0.217$) concluyendo que los niveles de HbA1c aumentan significativamente con el aumento niveles de T3 y T4. Esto puede indicar que el aumento en el nivel de la hormona tiroidea está fuertemente asociado con la hiperglucemia crónica en los pacientes con diabetes Mellitus tipo II.²¹

2.2. Marco Teórico Conceptual

2.2.1 Orbitopatía Tiroidea

La asociación entre la glándula tiroidea y las alteraciones oculares fueron descritas en el siglo XIX, con las aportaciones de Robert James Graves y Carl Adolph von Basedow, en honor a los cuales recibe su nombre.

La orbitopatía tiroidea también llamada orbitopatía de Graves es una enfermedad autoinmune que afecta el tejido adiposo orbitario y los músculos extraoculares, típicamente se asocia con la expansión de la órbita, exoftalmos, agrandamiento muscular y fibrosis.²² La enfermedad de Graves sucede por la existencia de anticuerpos IgG circulantes en sangre, que se unen al receptor tiroideo de la TSH (los llamados anticuerpos TSI o TRAb) y se comportan como estimulantes del tiroides²³⁻²⁴

2.2.2 Epidemiología

Su incidencia en países desarrollados como Estados Unidos se estima en aproximadamente 16/100.000 mujeres/año y 3/100.000 hombres/año.²² La orbitopatía tiroidea u orbitopatía de Graves (OG) es la manifestación extratiroidea más frecuente de la enfermedad de Graves, aunque también puede aparecer en pacientes eutiroideos, con historia de hipotiroidismo o tiroiditis de Hashimoto. En la mayoría de los pacientes hay una clara relación cronológica entre el inicio de la orbitopatía y el hipertiroidismo, de modo que en el 60-85% de los pacientes ambas entidades acontecen en un período máximo de 18 meses, independientemente de cuál sea el que suceda primero, aunque con frecuencia coinciden ambos. La remisión espontánea de la enfermedad se alcanza dentro de ese período.²⁵ Pese a ello, se han descrito casos de reactivación después de ciertos períodos de quiescencia, con una incidencia que oscila entre el 5-15%, y que se asocia a factores como la cirugía periocular, altos niveles de estrés, mal control del hipertiroidismo y el hábito tabáquico.

La severidad de la orbitopatía en pacientes con hipotiroidismo primario es tan grande o mayor que la observada en aquellos con hipertiroidismo de Graves²⁶. Generalmente es bilateral (85-95%), aunque también puede ser unilateral (5-15%) y afecta con mayor frecuencia a mujeres, con una proporción 2:1 o 4:1 según las series. Sin embargo, los casos más graves suelen

aparecer en varones mayores de 60 años.²⁷ Presenta dos picos de edad: en mujeres su aparición es más frecuente entre los 40-44 años y los 60-64 años, y en hombres entre los 45-49 años y los 65-69 años

Los pacientes también pueden desarrollar OG en ausencia de hipertiroidismo y no presentar nunca niveles circulantes altos de hormona tiroidea. Esto puede llegar a ocurrir hasta en el 5-10% de pacientes, pero, cuando son evaluados minuciosamente, a menudo podemos encontrar algunas características de enfermedad distiroidea.²⁸

2.2.3 Fisiopatología

Aunque en los últimos años se han producido avances en el conocimiento de la fisiopatología de la OG, esta continúa siendo, en parte, un enigma. Los linfocitos T y B se infiltran en la órbita y activan la célula diana de la respuesta inmune: el fibroblasto preadipocítico orbitario, que prolifera y segrega citoquinas inflamatorias (TNF alfa, IL-1 β , INF gamma, IL-6, IL-10 e IL-17) y glicosaminoglicanos (GAG), en concreto ácido hialurónico en el espacio intersticial.²⁶

Este proceso da lugar a un gradiente de presión osmótica que conduce a una mayor acumulación de líquido entre las fibras musculares. Algunos de estos fibroblastos se diferencian en adipocitos maduros, que ocasionan hiperplasia del tejido adiposo. Este ciclo se perpetúa y el edema prolongado conduce a atrofia, fibrosis y esclerosis de los músculos extraoculares.^{29,30}

2.2.4 Antígenos implicados

2.2.4.1 Receptor de TSH (TSH-R)

Numerosos estudios demuestran que el TSH-R se expresa en tejidos orbitarios de pacientes con OG, a diferencia de sujetos sanos, especialmente en las células fibroadiposas^{29,31}

En presencia de anticuerpos estimulantes del TSH-R (TSI o TRAb), los fibroblastos preadipocíticos muestran un aumento de liberación de AMP cíclico, lo que sugiere una activación de esta cascada, al igual que ocurre en las células tiroideas cuando el TSH-R es activado por la TSH¹¹. Además, los niveles de TRAb se correlacionan directamente con el

grado de actividad y severidad de la OG, y tienen más de un 95% de sensibilidad y especificidad para diagnosticar la enfermedad de Graves, predecir recaídas y valorar el mejor tratamiento de la enfermedad^{29,32,33}

2.2.4.2 Receptor de IGF-1 (IGF-1R)

Se ha objetivado que el IGF-1R está presente en los fibroblastos orbitarios de los pacientes con OG en mayor medida que en órbitas sanas^{29,35,36}. Además, el IGF1R está íntimamente relacionado con el TSH-R y ambos forman un complejo funcional, tanto en el tiroides como en la órbita, por lo que los anticuerpos contra el TSH-R se podrían ligar al IGF-1.³⁷

2.2.4.3 Tiroglobulina

Se ha objetivado esta proteína en el tejido fibroadiposo orbitario; sin embargo, no se conoce aún cómo reacciona el sistema inmunitario frente a ella, y en cualquier caso no parece ser el principal antígeno implicado, ya que el curso evolutivo de la OG no está influenciado por los niveles de anticuerpos antitiroglobulina (Ac anti-Tg)³⁸.

2.2.5 Factores de riesgo para el desarrollo y evolución de la Orbitopatía Tiroidea

2.2.5.1 Predisposición genética

Tanto la enfermedad de Graves como la OG son más prevalentes entre las mujeres caucásicas. La mayor incidencia de la enfermedad entre familiares y los estudios realizados en gemelos sugieren que deben existir factores genéticos que provocan mayor susceptibilidad.

Se ha investigado la prevalencia de signos oculares en parientes de primer y segundo grado de pacientes con enfermedad de Graves, OG y tiroiditis de Hashimoto. Se ha descubierto que el 33% de los familiares eutiroideos tenían signos de OG, lo cual va a favor de la existencia de factores genéticos predisponentes al desarrollo de la orbitopatía^{39,40}

2.2.5.2 Factores epigenéticos

En pacientes con enfermedad de Graves se ha objetivado la inactivación de más del 80% de uno de los cromosomas X cuando se comparan con sujetos sanos; aunque los mecanismos son de momento desconocidos, podrían explicar la mayor incidencia de dicha enfermedad y de OG entre las mujeres.^{29,31.}

2.2.5.3 Factores ambientales

2.2.5.3.1 Infecciones

Agentes infecciosos podrían estar implicados en el inicio de la respuesta inmune a antígenos propios mediante el efecto testigo o mimetismo molecular³². Se ha sugerido la asociación con infecciones por *Yersinia enterocolitica*, pero ningún estudio reunió los criterios para demostrarlo³³. También se ha podido inducir enfermedad tiroidea en animales de experimentación con ciertas infecciones víricas, y recientemente se ha descrito el desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con infección por el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1)²⁴.

2.2.5.3.2 Estrés

Existen datos que sugieren que el estrés emocional intenso induce un estado global de inmunosupresión por medio de mecanismos inespecíficos. Se ha observado que, en comparación con los controles, los pacientes con enfermedad de Graves tienen un antecedente de estrés significativo durante los 12 meses previos a la aparición de la enfermedad³⁵.

2.2.5.4 Yodo y fármacos

En personas susceptibles, el yodo y los fármacos que lo contienen, como la amiodarona, pueden precipitar la aparición o recurrencia de una enfermedad de Graves. El yodo también puede lesionar directamente la célula tiroidea y liberar antígenos al sistema inmunológico³⁵.

2.2.5.5 Tabaco

Los fumadores activos tienen un riesgo de desarrollar o empeorar una OG directamente proporcional a la cantidad de cigarrillos consumidos. La asociación entre fumar y la OG está bien establecida por múltiples estudios: los fumadores presentan manifestaciones más graves y responden peor a los tratamientos, de forma que al dejar de fumar disminuye el riesgo de desarrollar exoftalmos o diplopía. En consecuencia, a todos los pacientes con hipertiroidismo de Graves, independientemente de la presencia o ausencia de OG, se les debe recomendar que dejen de fumar³⁶.

2.2.5.6 Tratamiento con yodo radioactivo (131I)

La OG empeora en aproximadamente el 10-20% de los pacientes tratados con yodo radioactivo.²⁵

2.2.5.7 Diabetes

La diabetes ha emergido como un factor de riesgo de empeoramiento en la gravedad de la orbitopatía tiroidea, los mecanismos subyacentes aún no están claros pero pacientes con orbitopatía tiroidea, los fibrocitos positivos para TSHR e IGF-1R son creados en la médula ósea. Luego circulan en la sangre y eventualmente se depositan en la órbita, donde se diferencian en fibroblastos. Estos fibroblastos pueden diferenciarse aún más en adipocitos y miofibroblastos, lo que contribuye a la formación de grasa orbitaria, extraocular y expansión muscular. El IGF-1R está muy involucrado en la patogenia de TED y la inhibición de IGF-1R podría interrumpir la enfermedad. El TSHR y el IGF1R forman un complejo receptor físico y funcional, sinérgicamente regulando al alza las vías inflamatorias y la producción de hialuronato.²⁰

En pacientes con DM tipo 2, la resistencia a la insulina da como resultado hiperinsulinemia compensatoria, lo que conduce a una reducción en la proteína de unión del factor crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y un aumento posterior de su biodisponibilidad. Es razonable especular que, en conjunto, el aumento de IGF-1R asociado con los fibroblastos orbitales y el sistema inmunitario y el aumento de la biodisponibilidad de IGF-1 asociado a la hiperinsulinemia amplifican la activación ya anormal de IGF-1R involucrada en la patogénesis de la orbitopatía tiroidea. Además, la vasculopatía inducida por diabetes puede

provocar un compromiso del nervio óptico haciendo que los pacientes con DM tipo 2 sean más susceptibles a neuropatías ópticas compresivas.²⁰

2.2.5 Clínica

Cabe recordar que la OG puede variar mucho según su presentación clínica: desde unas leves molestias oculares hasta la ceguera causada por una úlcera corneal por exposición o por una neuropatía óptica compresiva.

Las alteraciones palpebrales y perioculares que podemos encontrar en la OG comprenden:

- Retracción palpebral
- Edema palpebral y periorbitario
- Entropión palpebral inferior
- Ptosis
- Arrugas glabellares prominentes
- Edema malar
- Hipertrofia de la grasa orbitaria retroorbicular (ROOF)
- Hipertrofia de la grasa orbitaria suborbicular (SOOF)

2.2.5.1 Retracción palpebral

La retracción palpebral es, sin duda alguna, el signo más frecuente y característico en los pacientes con OG, hasta el punto de cuestionarnos el diagnóstico si no estuviera presente. Cuando la altura palpebral se desplaza hacia la zona externa se denomina flare lateral, y es un hallazgo muy característico en la OG.

La retracción suele ocurrir en aproximadamente el 50% de los pacientes con OG, tanto en el párpado superior, más frecuente por su laxitud y contenido graso, como en el inferior. Sin embargo, el grado de retracción palpebral no tiene relación con la proptosis ni con la gravedad del proceso.

La fisiopatología de la retracción palpebral no está del todo clara, aunque se considera que puede estar causada por varios mecanismos:

- Hiperactividad del músculo de Müller secundaria a la hiperestimulación simpática: es actualmente la patogenia más conocida causante de la retracción.
- Fibrosis de los retractores de los párpados.
- Fibrosis del músculo recto inferior.
- Incremento del tono y la acción del complejo compuesto por el músculo recto superior y el músculo elevador del párpado superior compensatorio a la fibrosis del músculo recto inferior para tratar de mantener el ojo en posición primaria.

De todos modos, la retracción del párpado superior no es un signo exclusivo de la OG y es fundamental descartar otras causas, tales como neurogénicas, miogénicas, mecánicas, yatrogénicas, postraumáticas, postinflamatorias o incluso congénitas.³⁷

2.2.5.2 Exoftalmos

El exoftalmos es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes, entre un 40-65% de los pacientes con OG lo presentan en algún momento de su enfermedad, y suele ser axial, tanto unilateral como bilateral. La etiología más frecuente de un exoftalmos axial en la actualidad sigue siendo la OG. Sin embargo, las causas de exoftalmos axial pueden ser muy variadas y su hallazgo aislado no debe interpretarse como diagnóstico de OG.

El aumento del volumen de las estructuras intraorbitarias en la OG es el causante del exoftalmos. Para la medición del exoftalmos, clásicamente empleamos la exoftalmometría Hertel, por su accesibilidad y fácil uso en la práctica clínica diaria. No obstante, presenta algunas limitaciones, ya que pueden existir diferencias interindividuales significativas, por lo que se recomienda monitorizar los cambios producidos en un paciente siempre por parte del mismo observador y con el mismo dispositivo.

2.2.5.3 Alteraciones de la motilidad ocular

En la OG el estrabismo aparece en un 40% de los casos y está causado por la afectación de la musculatura extraocular, bien por la fase inflamatoria aguda o por el componente fibrótico residual. Pueden verse afectados uno o varios músculos extraoculares, siendo el patrón de afectación bilateral pero asimétrico.

El músculo más frecuentemente afectado es el recto inferior, seguido del recto medio generalmente. El recto lateral es un músculo que queda afectado /excepcionalmente. El cuadro clínico más característico es el estrabismo vertical, con limitación de la elevación por afectación del recto inferior, y también la endotropía, con limitación unilateral o bilateral de la abducción por fibrosis de rectos medios.

En cualquier paciente debemos explorar, fundamentalmente, la fusión, la motilidad (ángulo de desviación, ciclodesviación y ducciones) y el campo visual binocular. Dependiendo del grado de estabilidad y del momento evolutivo de la OG, emplearemos oclusiones, prismas, toxina botulínica o cirugía, que acaba siendo necesaria aproximadamente en el 20% de los pacientes con diplopía sintomática.

El EUGOGO recomienda una evaluación ortóptica protocolizada y estandarizada en los pacientes con OG y diplopía.³⁸

2.2.5.4 Alteraciones de la glándula lagrimal y de superficie

Las alteraciones orbitarias y palpebrales de los pacientes con OG también originan cambios en la superficie ocular que pueden llegar a ser muy sintomáticos. Frecuentemente son infravaloradas en la práctica clínica diaria, pese a que pueden conllevar gravedad y suelen ser las manifestaciones más molestas para los pacientes:

- Queratitis por exposición secundaria a proptosis, aumento de la hendidura palpebral por la retracción palpebral y lagofthalmos nocturno.
- Irritación mecánica de la córnea y la conjuntiva.

- Alteraciones de la película lagrimal (hiperosmolaridad, evaporación aumentada, disminución del contenido lipídico).
- Quemosis, hiperemia en las inserciones musculares e hipertrofia de carúncula.

En la órbita lateral, la glándula lagrimal tiende a descender de su localización habitual y puede llegar a protruir a través del párpado retraído en la OG, lo que no debe ser confundido con un prolapso graso, que no existe en esta zona.

2.2.5.5 Glaucoma y neuropatía óptica distiroidea.

En los pacientes con OG moderada/grave, la elevación de la presión intraocular (PIO) es un hallazgo significativamente más frecuente que en la población general. Sin embargo, la prevalencia de glaucoma en pacientes con OG es similar. Resulta fundamental conocer la asociación de un mayor aumento de la PIO al realizar la medición en supravversión, el llamado test de Braley, evaluando de modo indirecto el compromiso del recto inferior (principal mecanismo que ocasiona el aumento de la PIO en estos pacientes). Este test debe ser considerado orientativo, ya que cambios de 4-6 mmHg pueden ser normales.

Valores de PIO elevados no se relacionan con el grado de actividad de la OG, aunque sí conllevan mayor gravedad. Para el tratamiento hipotensor debemos tener en cuenta que es preferible no usar análogos de prostaglandinas en la fase activa de la enfermedad.

La afectación del nervio óptico en pacientes con neuropatía óptica distiroidea (NOD) se puede producir hasta en un 8% de los pacientes, tal y como se describe en algunas series³⁹.

Se trata de una de las complicaciones más graves y con mayor repercusión visual, ya que es la causa más frecuente de pérdida de agudeza visual irreversible en estos pacientes. En cuanto a su patogenia, el aumento de volumen del tejido conectivo orbitario produce un incremento de presión en la cavidad orbitaria, lo que causa:

- Compresión directa sobre el nervio óptico.
- Compresión sobre la vascularización, que produce estasis venosa y neuropatía isquémica.

También ocurren fenómenos isquémicos del nervio óptico por elongación prolongada del mismo en pacientes con exoftalmía significativa. En algunos casos, incluso puede existir una compresión del ápex en pacientes sin proptosis debido a rigidez del septum orbitario.

Hasta hace pocos años, la NOD era una entidad infradiagnosticada por no existir un consenso sobre los criterios diagnósticos, debido a su patogenia de origen multifactorial y su gran variabilidad de presentación. Sin embargo, EUGOGO plantea algunos hallazgos clínicos para su diagnóstico precoz que pueden resultar de utilidad.^{40,41}

Hallazgos clínicos para el diagnóstico precoz de NOD, EUGOGO			
AV < 0,67	80% NOD	Edema de papila	56% NOD
Ishihara alterado	77% NOD	DPAR	45% NOD
Supraducción < 30 °	71% NOD	PEV alterados	73% NOD
Alteraciones campimétricas	71% NOD	Proptosis > 21 mm	62% NOD

2.2.5.6 Pruebas complementarias

Es importante señalar la importancia de mantener una estrecha y fluida relación entre los distintos especialistas, ya que cada uno de ellos desempeña un papel clave en la enfermedad de Graves.

El diagnóstico de la OG se basa fundamentalmente en una historia clínica detallada que evidencie los síntomas (dolor al mover los ojos, diplopía, presión detrás de los ojos, lagrimeo, fotofobia, sensación de cuerpo extraño) y signos de sospecha (edema palpebral y periorbitario, quemosis, epiteliopatía), aunque no existen signos específicos de dicha enfermedad orbitaria.

Los estudios de laboratorio, con la determinación de hormonas tiroideas e hipofisarias sugestivas de autoinmunidad tiroidea, son clave para el diagnóstico, aunque su negatividad no descarta la enfermedad, tal y como hemos señalado anteriormente.

También son de gran utilidad algunos exámenes y pruebas complementarias como la exoftalmometría Hertel, la polarimetría GDX, Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) de la capa de fibras nerviosas o la realización de campos visuales (CV) en búsqueda de daño campimétrico sospechoso.

Las pruebas de imagen (TAC o RMN) no son obligatorias, pero resultan útiles en casos muy asimétricos, en pacientes sin disfunción tiroidea, cuando sospechamos la existencia de NOD y para la planificación quirúrgica previa a la descompresión orbitaria.

2.2.5.7 TAC orbitario

Aporta datos muy útiles como el engrosamiento de los vientres musculares con respecto de la inserción tendinosa, el aumento de volumen de la grasa intraconal y extraconal y signos de NOD. Incluso se ha utilizado para evaluar el grado de proptosis y su seguimiento.

2.2.5.8 RMN orbitaria

Ofrece mayor resolución de los tejidos blandos y aporta datos más detallados que el TAC sobre la actividad inflamatoria; sin embargo, resulta muy costosa. Su uso debe ser circunscrito a la evaluación de la actividad inflamatoria en casos de dudosa actividad, la valoración detallada del grado de compromiso del nervio óptico en casos de sospecha de NOD y para completar el diagnóstico diferencial de orbitopatías de otra causa.

2.2.5.9 Ecografía

En desuso por sus limitaciones para la evaluación del ápex orbitario en casos de NOD y por tratarse de una técnica muy explorador-dependiente. No obstante, recientes estudios avalan el uso de eco-Doppler, ya que demuestran que una disminución de la velocidad de flujo en la vena oftálmica superior es característica de la fase activa de esta patología. Del mismo modo, la falta de flujo, o incluso el flujo inverso, es un factor de riesgo de NOD.⁴²

2.2.6 Diagnóstico

La OG, en sus primeras fases, tiende hacia un deterioro progresivo en cuanto a gravedad asociada a actividad inflamatoria, después alcanza una fase de meseta de estabilización del cuadro y finalmente acaba produciéndose una fase crónica, en la cual el fenómeno inflamatorio va dejando paso a cambios //fibróticos y donde se va produciendo una mejoría paulatina de la gravedad, a la que se van estabilizando las manifestaciones clínicas. La selección del tratamiento más apropiado para cada paciente depende de la actividad y la gravedad de los cambios oculares.

La actividad puede ser determinada con la escala de actividad clínica Clinical Activity Score (CAS), por lo que sigue siendo en la actualidad la escala más difundida para uso clínico por su sencillez y practicidad.³⁸

Evaluación de la actividad de la OG mediante la <i>Clinical Activity Score</i> (CAS)	
PRIMERA VISITA (PUNTUACIÓN 0/7)	SEGUIMIENTO (3 PUNTOS ADICIONALES, PUNTUACIÓN 0/10)
1 Dolor retrobulbar espontáneo	8 Incremento de la proptosis en 2 mm o más en los últimos 1-3 meses
2 Dolor al intentar subir o bajar la mirada	9 Descenso en la agudeza visual en los últimos 1-3 meses
3 Enrojecimiento de los párpados	10 Descenso de la motilidad ocular en 8 ° o más en los últimos 1-3 meses
4 Enrojecimiento de conjuntiva	
5 Edema de carúncula o pliegues	
6 Edema palpebral	
7 Edema conjuntival (quemosis)	

Un CAS 3/7 es sugestivo de OG activa, aunque éste no deja de ser un punto de corte arbitrario y puede haber excepciones.³⁸

La severidad se clasifica como leve, moderada/severa y amenazante para la visión (o muy severa³⁸)

Evaluación de la gravedad según EUGOGO 2016		
OG LEVE	OG MODERADA/SEVERA	OG MUY SEVERA
<p>Menor impacto en la vida diaria, insuficientes para justificar un tratamiento inmunosupresor o quirúrgico</p> <p>Presentan uno o más de los siguientes signos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retracción palpebral leve <2 mm • Escasa afectación de los tejidos blandos • Exoftalmos <3 mm por encima de la normalidad para la raza y el género • Diplopía intermitente • Exposición corneal con buen control mediante lubricantes tópicos 	<p>Sin amenaza para la visión, cuya enfermedad ocular tiene un impacto suficiente en la vida diaria para justificar los riesgos de inmunosupresión (si está activa) o intervención quirúrgica (si está inactiva)</p> <p>Por lo general, tienen dos o más de los siguientes signos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retracción palpebral ≥ 2 mm • Afectación moderada o severa de los tejidos blandos • Exoftalmos ≥ 3 mm por encima de lo normal para la raza y el sexo • Diplopía constante o muy frecuente 	<p>Amenazante para la visión.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuropatía óptica compresiva • Perforación corneal

2.2.7 Tratamiento de la orbitopatía

Todos los pacientes con OG, independientemente del grado de actividad y severidad, se beneficiarán de un tratamiento tópico de lubricación ocular, que deberá ser más frecuente y con mayor viscosidad dependiendo de los síntomas y signos que se presenten, desde lágrimas artificiales o geles sin conservantes a pomadas, incluso oclusiones nocturnas si fuera necesario.

2.2.7.1 Tratamiento médico en fase activa

2.2.7.2 Selenio

El selenio (Se) es un oligoelemento esencial necesario para el correcto funcionamiento del sistema inmunológico y desempeña un papel clave en la fisiología tiroidea. Se incorpora a las denominadas selenoproteínas, que incluyen varias enzimas funcionalmente activas en la glándula tiroidea y ejercen funciones de oxidorreductasa, regulando las concentraciones de hormona tiroidea.⁴¹ En la actualidad, el uso del Se es ampliamente considerado en la práctica clínica diaria y es a menudo utilizado o sugerido más allá de lo que es apoyado por la medicina basada en la evidencia. La dosis más ampliamente utilizada es de 200 g/ día repartidos en dos tomas, aunque no hay resultados concluyentes en estudios aleatorizados controlados y donde se midan previamente concentraciones de Se en sangre.⁴³

2.2.7.3 Glucocorticoides intravenosos

El objetivo principal del tratamiento de la orbitopatía es frenar la progresión de la enfermedad disminuyendo la inflamación orbitaria y acortando el período de actividad, para que se llegue a la fase inactiva con las menores secuelas posibles. La administración de glucocorticoides intravenosos en infusiones a altas dosis durante 12 semanas constituye el tratamiento de primera línea para la orbitopatía de Graves activa moderada y severa, y es más eficaz y segura que en pauta oral, tanto por su capacidad antiinflamatoria e inmunosupresora como por la menor cantidad de efectos secundarios⁴⁴.

Según las recomendaciones del grupo EUGOGO, la pauta más extendida consiste en 500 mg de metilprednisolona por semana durante 6 semanas, seguida de 250 mg por semana durante 6 semanas más, con una dosis acumulativa de 4,5 g. Nunca se deben exceder los 8 g acumulados en la vía intravenosa por el riesgo de efectos secundarios graves sistémicos.⁴⁶

2.2.7.4 Radioterapia orbitaria

El grupo EUGOGO recomienda el tratamiento con radioterapia orbitaria combinado con corticoides orales en la orbitopatía activa moderada o grave en pacientes con diplopía o alteraciones de la motilidad ocular. Esta combinación es superior en eficacia a la radioterapia de forma aislada, y además previene la exacerbación transitoria de los signos inflamatorios orbitarios de la radioterapia⁴⁷.

No se recomienda el uso de radioterapia orbitaria en menores de 35 años por el riesgo de desarrollar cáncer en el futuro; tampoco en pacientes con retinopatía diabética o diabéticos con alto riesgo de desarrollarla, debido a la probabilidad de daño retiniano por la radiación (fig. 14).

2.2.7.5 Anticuerpos Monoclonales (Rituximab, Tocilizumab, Teprotumumab)

Rituximab (RTX): anticuerpo monoclonal anti-CD 20 de los linfocitos B, que se ha asociado a respuestas muy alentadoras en el tratamiento de pacientes con orbitopatía activa moderada a severa que no responden a glucocorticoides intravenosos⁴⁸. Las dosis estándar de RTX, en la OG ha consistido en 2 infusiones IV de 1 gramo separadas por 2 semanas, aunque recientemente se ha demostrado eficacia con una única dosis de 500 mg⁵². El RTX disminuye los niveles de TRAb, mejora el índice CAS y las alteraciones musculares, aunque no se han observado diferencias en cuanto a la proptosis.^{48,49,50-53}

Tocilizumab (TCZ): los resultados de los ensayos controlados aleatorios que investigan la eficacia de tocilizumab, anticuerpo del receptor de interleucina-6, y del teprotumumab, anticuerpo del receptor de IGF-1, han arrojado resultados prometedores. Los enfoques que se dirigen al mecanismo causal de la orbitopatía de Graves (anticuerpos o antagonistas que bloquean los receptores de la TSH).⁵⁴

2.2.7.6 Tratamiento quirúrgico urgente: descompresión orbitaria

Indicaciones:

- NOD
- Queratopatía grave
- Subluxación del globo ocular
- Pliegues coroideos
- Oscurecimiento de visión con cambios posturales

Cuando en un paciente con OG moderada o severa se pone en riesgo la visión, se procederá a realizar una descompresión orbitaria urgente, con el objetivo de disminuir la presión intraorbitaria. Se trata de un procedimiento muy efectivo en la mejoría de la AV y el exoftalmos.⁵⁴⁻⁵⁵ La orbitopatía tiroidea puede conducir a una variedad de manifestaciones clínicas, que incluyen proptosis, queratopatía por exposición, estrabismo restrictivo, retracción palpebral y neuropatía óptica por compresión. Cuando el objetivo de la descompresión orbitaria es liberar la presión en el ápex orbitario, en casos de NOD la

descompresión de la pared medial es la mejor opción. La vía de abordaje puede ser transcaruncular (la más usada por oftalmólogos), por pliegue palpebral superior, endonasal o coronal⁵⁶.

2.2.7.8 Fase inactiva: rehabilitación quirúrgica

La rehabilitación quirúrgica engloba todos los procedimientos orientados a devolver al paciente tiroideo un aceptable aspecto estético junto con un equilibrio psicológico y una calidad de vida similar a la que presentaba antes de la orbitopatía⁵⁸. La rehabilitación debe seguir los siguientes pasos:

2.2.7.9 Descompresión orbitaria

Para proceder a realizar una descompresión orbitaria rehabilitadora con fines estéticos o de mejoría de los síntomas, el paciente debe permanecer estable, tanto de sus niveles hormonales como de la actividad orbitaria, al menos durante 6 meses.

Indicaciones de descompresión orbitaria rehabilitadora:

- Exoftalmos desfigurante
- Retracción palpebral severa
- Diplopía
- Síntomas oculares por exposición que no mejoran con tratamiento conservador

Existen multitud de vías de abordaje en la descompresión orbitaria ósea. La tendencia actual es realizar procedimientos mínimamente invasivos, en los que el abordaje no deje cicatriz o sea mínima, con bajo porcentaje de complicaciones y posoperatorio más confortable.

Actualmente, la descompresión balanceada de las paredes medial y lateral ha ganado popularidad debido a que parece disminuir la aparición de estrabismo posoperatorio⁵⁹⁻⁶¹. La descompresión total de la pared lateral profunda, asociada o no a lipectomía, suele ser la opción preferida por muchos cirujanos; además, existen evidencias científicas para ser considerada como primera elección por su gran eficacia en reducir el exoftalmos y su menor

índice de diplopía postoperatoria y estrabismo, sobre todo en ojos con endotropías de base (desviación medial)⁶².

2.2.7.10 Cirugía de los músculos extraoculares

La cirugía del estrabismo busca, en primer lugar, restaurar la fusión en posición primaria para evitar la diplopía en la mirada hacia abajo y posteriormente corregir las incoherencias residuales. Esto se logra mediante la extensión de las recesiones de los músculos rectos extraoculares y de las miopexias retroecuatoriales.³⁸

La toxina botulínica puede considerarse un tratamiento complementario o alternativo a la cirugía del estrabismo en algunos casos de miopatía restrictiva en OG. Los mejores candidatos para la inyección de la toxina son pacientes con endotropía, pequeño ángulo de desviación horizontal y vertical y de extorsión.⁶⁵⁻⁶⁶

2.2.7.11 Cirugía palpebral y periocular

El tratamiento de la retracción palpebral en la OG consiste en cirugías de recesión de los músculos retractores, que pueden asociar o no espaciadores en el párpado superior, pero que resultan casi imprescindibles en el párpado inferior. Se pueden realizar Müllerectomía, resección transconjuntival en bloque del músculo elevador del párpado, blefarotomía transcutánea y el uso de espaciadores en la retracción del párpado inferior.

2.3. Contextualización

2.3.1. Reseña sector

El primer nombre que recibió este sector fue la Esperanza, propiedad de la familia Trujillo donde el Jardín Botánico funcionaba como un campo de entrenamiento militar y policial y como depósito de material bélico que necesitaban los militares y policías. Luego de la muerte de Trujillo, el Dr. Joaquín Balaguer lo llamo La Esperanza y para los años 1970 la constructora Bisonó se encargó de preparar los terrenos para la construcción del sector de Los Ríos.

En el año de 1972 se funda en ese sector el Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN) actualmente nombrado como Hospital Escuela Jorge Abraham Hazoury Bahlés en honor a su fundador.

2.3.2 Reseña institucional

La investigación se llevó a cabo el Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN) un centro especializado en diabetes, ubicado en los Ríos Santo Domingo. Es un organismo sin fines de lucro que brinda servicios de salud y orienta sobre la prevención educativa de la diabetes, orientada sobre todo a pacientes de escasos recursos.

El 26 de octubre de 1972 fue creado por el Hospital Jorge Abraham Hazoury Bahlés el Patronato de Lucha Contra la Diabetes para la defensa y protección de los diabéticos.

El 30 de noviembre de ese mismo año surge el INDEN que cuenta con un Hospital Escuela para Diabéticos donde los pacientes son atendidos por médicos diabetólogos, nutricionistas y endocrinólogos.

En el año 1988 el Dr. Hazoury Bahlés funda la residencia de Diabetología y Nutrición y en el año de 1991 la residencia de Oftalmología. Este centro tiene habilitada y equipada las áreas de ginecología, neurología, cardiología, gastroenterología, nefrología, cirugía general, endocrinología, psicología y oftalmología. En el año 2004 el Hospital Escuela paso a llevar el nombre del Doctor Hazoury Bahlés en reconocimiento de sus años de lucha contra la diabetes.

Valores:

1. Integridad: Compromiso actuar con ética, honradez, responsabilidad y lealtad.
2. Servicio al paciente: Demostrar sensibilidad con el paciente y responder proactivamente para satisfacer sus necesidades
3. Trabajo en equipo: Trabajar activamente para el logro de una meta en común, en beneficio de nuestros usuarios.
4. Compromiso con la comunidad: Contribuir con las necesidades en salud de la población mediante la educación continua.

Misión: promover y preservar la salud del pueblo dominicano a través de la atención medica eficiente y adecuada calidad.

2.3.3 Aspectos Sociales

El Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN), se enfoca en brindar atención especializada, multidisciplinaria y de alta calidad a todos los pacientes que acuden a la institución, sin embargo, está destinado mayoritariamente a los pacientes de escasos recursos. Cuenta con un departamento de trabajo social, donde se ofrece ayuda en los gastos asistenciales a los pacientes que lo necesitan, también hay disponibilidad de los medicamentos de bajo costo en la farmacia de la institución.

2.3.4 Marco Espacial

El Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN) está ubicado en la calle paseo del Yaque, sector Los Ríos, Santo Domingo, República Dominicana.

El hospital tiene los límites siguientes:

Norte: limitado por la calle Majoma y esta próximo al Instituto Dominicano de Cardiología.

Sur: limitado por la calle Paseo del Yaque

Este: limitado por la calle Paseo del Yaque

Oeste: limitado por una vía secundaria entre la calle Majoma y calle Paseo del Yaque

CAPITULO 3. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1. Contexto

La orbitopatía tiroidea es un trastorno orbitario autoinmune comúnmente presentado en adultos que tiene un impacto significativo en la calidad de vida y puede poner en peligro la visión. La orbitopatía tiroidea se caracteriza por inflamación y expansión de tejidos blandos orbitarios, proptosis, engrosamiento de los músculos extraoculares, exposición corneal y daño del nervio óptico. La orbitopatía tiroidea ocurre solo en un subconjunto de pacientes con enfermedades distiroideas, y en un bajo porcentaje sin la presencia de estas. Se han descrito varios factores de riesgo para el desarrollo o empeoramiento de la condición, que incluyen género, raza, genéticos, ambientales, factores mecánicos, y también factores relacionados con la disfunción tiroidea. Los factores ambientales implican fumar (ya sea activo o pasivo), mientras que el factor mecánico más importante implica la anatomía orbitaria y su retorno venoso o linfático. La Diabetes mellitus está emergiendo como un factor de riesgo adicional.

La diabetes mellitus es el trastorno endocrino más común con morbilidad y mortalidad significativa. La patogenia subyacente en la explicación de la relación entre diabetes y la orbitopatía tiroidea no está clara, el factor común de la autoinmunidad en la diabetes tipo 1 y la enfermedad de Graves puede atribuirse a su asociación. Sin embargo, los casos graves de orbitopatía tiroidea se observan en la diabetes tipo 2, que es más prevalente y no tiene autoinmunidad asociada.

Por estas razones es importante un trabajo multidisciplinario para lograr una adecuada evaluación de los factores de riesgo que empeoran la enfermedad, un diagnóstico temprano y tratamiento integral para evitar complicaciones y la subsecuente pérdida visual, por lo que es importante realizar esta investigación con el objetivo de establecer la correlación entre el estadio de severidad clínica de la orbitopatía tiroidea en los pacientes diabéticos con su control metabólico a través de sus niveles de hemoglobina glucosilada y las diferencias en su presentación clínica entre los pacientes diabéticos y no diabéticos atendidos en la consulta de Oftalmología del Hospital Escuela Jorge Abraham Hazoury Bahlés en el periodo enero 2015 a mayo 2022.

3.2 Tipo de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo correlacional de tipo cohorte con el fin de conocer la relación entre el estadio de severidad clínica de la orbitopatía tiroidea en los pacientes diabéticos con su control metabólico, en el Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN) en el periodo enero 2015 a mayo 2022, Santo Domingo. República Dominicana.

3.3 Variables y Operacionalización

Variable	Definición	Tipo y Subtipo	Indicador
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo.	Cuantitativa Discreta	Años vividos
Genero	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen los seres humanos como hombre y mujer.	Cualitativa Nominal	Masculino/Femenino
Historia de diabetes	Antecedente de diagnóstico de diabetes mellitus.	Cualitativa Nominal	Diabético No Diabético
Tipo de diabetes	Clasificación etiopatogénica de la diabetes.	Cualitativa Nominal	Diabetes Tipo I Diabetes Tipo II
Tiempo de evolución de DM	Tiempo transcurrido con un padecimiento de diabetes mellitus.	Cuantitativa Discreta	Debut menor 1 ^a 1 ^a - 5 ^a 6 ^a - 10 ^a 11 ^a -20 ^a Mayor de 20 ^a
Historia de enfermedad tiroidea	Antecedente de diagnóstico de enfermedad tiroidea	Cualitativa Nominal	Hipertiroidismo Hipotiroidismo Tiroiditis de Hashimoto Sin enfermedad tiroidea.

HBA1C	Mide el porcentaje de la fracción de hemoglobina que tiene glucosa adherida (A1C)	Cuantitativa Continua	Valor normal 5-6% >6-10% >10%
Hormonas Tiroideas	Son hormonas basadas en la tirosina producidas por la glándula tiroides, la principal responsable de la regulación del metabolismo.	Cuantitativa Continua	TSH – 0.37 y 4.20 mUI/L T3 - 0.83 - 2 (ng/dl) T4 libre 0.93 -1.8 (ng/dl)
Características Clínicas	Conjuntos de signos y síntomas que definen una patología.	Cuantitativa Nominal	Retracción Palpebral Hiperemia bulbar Exoftalmos Diplopía Estrabismo Expansión de tejidos blandos periorbitarios
Agudeza Visual	Capacidad del sistema visual para detectar y discriminar detalles de un objeto.	Cuantitativa continua	20/20-20/40 20/50-20/80 20/100-20/400 Cuenta Dedos (CD) Movimiento de Manos (MM) Percepción Luminosa (PL) No Percepción Luminosa (NPL)
Estadio de severidad clínica	Clasificación de severidad definida por la European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) valorando signos y síntomas.	Cualitativa Ordinal	Leve Moderado Severo Muy Severo (Amenazante para la visión)
Actividad clínica	Clasificación de Actividad CAS (clinical activity score) de la European Group on	Cualitativa nominal	Activa Inactiva

	Graves' orbitopathy (EUGOGO) valorando signos y síntomas.		
Complicaciones	Problema médico que se presenta durante el curso de una enfermedad, después de un procedimiento o tratamiento.	Cualitativa nominal	Perforación Corneal Neuropatía Óptica Compresiva
Tratamiento Quirúrgico	Plan terapéutico que objetivamente requiere el uso de la cirugía para curar o aliviar una lesión.	Cualitativa nominal	Cirugía de orbita Cirugía de estrabismo Cirugía de párpados

3.4 Métodos y técnicas

Se seleccionaron todos los pacientes diagnosticados con orbitopatía tiroidea que acudieron a la consulta de oftalmología, departamento de oculoplástica en el Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN) en el periodo enero 2015 a mayo 2022. Se valoró el tipo de diabetes, duración y el control metabólico (HBA1C), la historia de enfermedad tiroidea y el estado de sus hormonas por el resultado de TSH, T4 libre y T3. Pacientes con alteración en los niveles glicémicos después de la administración oral o intravenosos de esteroides fueron excluidos del estudio.

Se valoró la evaluación oftalmológica de rutina, agudeza visual, evaluación rutinaria del segmento anterior, examen de fondo de ojo y mediciones de presión intraocular. La severidad clínica se evaluó con la clasificación de severidad definida por la European Group on Graves' orbitopathy EUGOGO (ver anexo #6) y la etapa de actividad clínica se evaluó con el Clinical Activity Score (CAS) de la EUGOGO (ver anexo #7). La distancia margen reflejo se valoró en milímetros por una regla y la proptosis en milímetros con exoftalmómetro de Hertel.

La orbitopatía tiroidea se definió a) leve cuando las características de esta solo tienen un impacto menor en la vida diaria y los pacientes tuvieron uno o más de los siguientes parámetros: retracción palpebral menor (<2 mm), leve compromiso tisular, exoftalmos <3

mm por encima de 21mm, diplopía transitoria o sin diplopía y exposición córnea que responde a los lubricantes; b) moderado a severo cuando la enfermedad ocular tuvo suficiente impacto en la calidad de vida diaria con uno o más de los siguientes parámetros: retracción del párpado 2 mm o más, afectación moderada o grave de los tejidos blandos, exoftalmos de 3 mm o más por encima de 21 y diplopía inconstante o constante o inconstante. Se considero severa y amenazante para la visión en el caso de aparición de neuropatía óptica compresiva y/o perforación corneal. En pacientes con neuropatía óptica compresiva se consideraron los hallazgos clínicos de reacción pupilar, visión de color alterada, edema de disco, músculos extraoculares agrandados en el vértice orbitario (apiñamiento apical) o estiramiento del nervio óptico valorable por imágenes.

3.4.1 Instrumento de recolección de datos

La información fue documentada mediante un formulario de recolección de datos que fue elaborado para la investigación donde se documentaron las variables a estudiar, el cual consta de 10 preguntas cerradas (ver anexo.)

3.5 Selección de la población y muestra

3.5.1 Población

La población estuvo constituida por 39 pacientes diagnosticados con orbitopatía tiroidea que acudieron a la consulta de oftalmología, departamento de oculoplástica en el Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN) en el periodo enero 2015 a mayo 2022.

3.5.2 Muestra

La muestra final del estudio fue constituida por 32 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, dividida en dos grupos: diabéticos 15 pacientes y no diabéticos 17 pacientes todos con diagnóstico de orbitopatía tiroidea que acudieron a la consulta de oftalmología, departamento de oculoplástica en el Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN) en el periodo enero 2015 a mayo 2022.

3.6 Criterios

3.6.1 Criterios de inclusión

Pacientes diabéticos y no diabéticos con diagnóstico de orbitopatía tiroidea que acudieron a la consulta de oftalmología, departamento de oculoplástica en el Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN) en el periodo enero 2015 a mayo 2022.

3.6.2 Criterios de exclusión

Pacientes que no contaran con pruebas de hemoglobina glucosilada, T3, T4 libre y TSH en su expediente.

Pacientes que en su expediente figurara ser fumador activo.

Pacientes que estuvieran recibiendo terapia con yodo radioactivo.

Pacientes que se encontraran en tratamiento con esteroides orales o intravenosos.

3.7 Procedimiento para el procesamiento y análisis de datos

Luego de recolectar la información sobre las variables, los resultados fueron tabulados en Microsoft Excel 2019, para posteriormente introducir la data y analizarla en el programa estadístico SPSS. El análisis estadístico consistió en el empleo de estadística descriptiva como el uso de frecuencia, calculo de porcentajes para variables cualitativas. Se utilizó prueba de correlación de Spearman para establecer relaciones entre las variables. Luego de analizados los datos de la muestra se realizaron las representaciones graficas de la misma.

3.8 Consideraciones éticas

Se sometió este proyecto de investigación al comité de ética del Instituto Nacional de Diabetes Endocrinología y Nutrición (INDEN) y a la Universidad Iberoamericana (UNIBE) obteniendo aprobación en ambos. Se respetaron todos los principios éticos, manteniendo la confidencialidad de todos los pacientes y de la información revisada en los expedientes clínicos en el departamento de oftalmología del Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN).

CAPITULO 4. RESULTADOS

Capítulo 4. Resultados

4.1. Presentación de los resultados

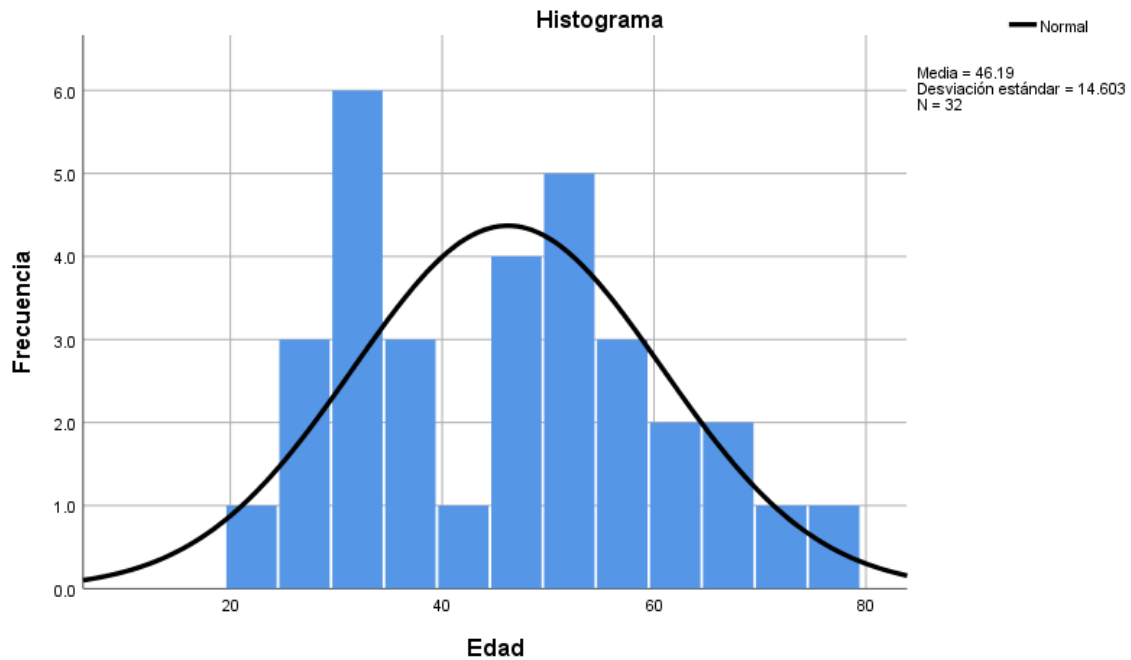
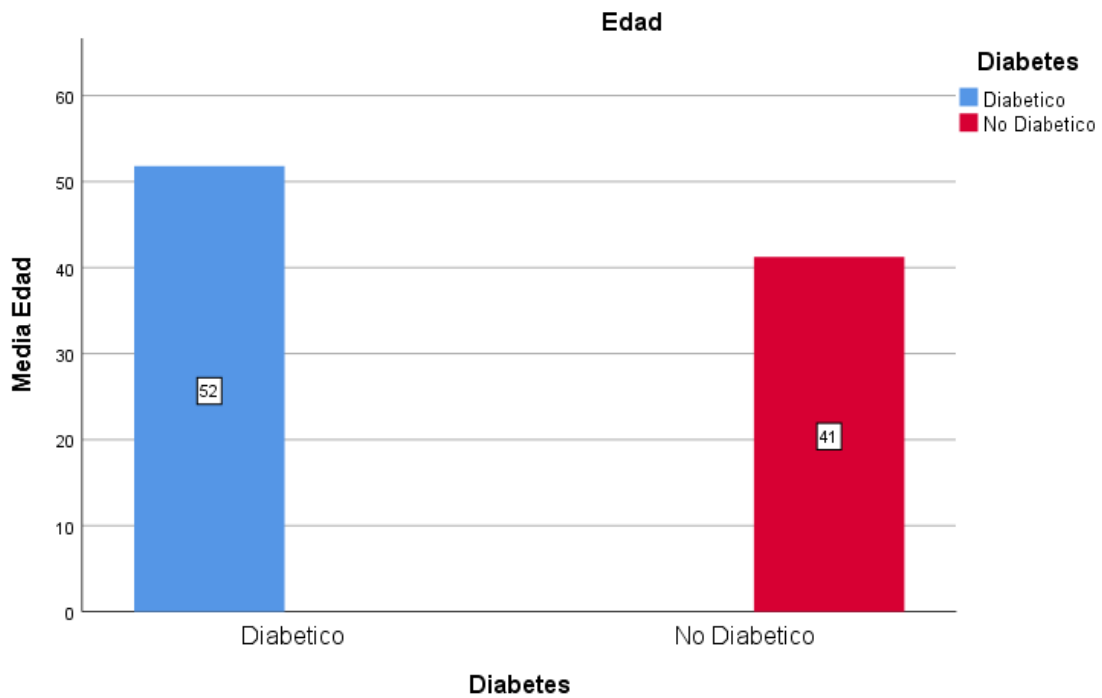
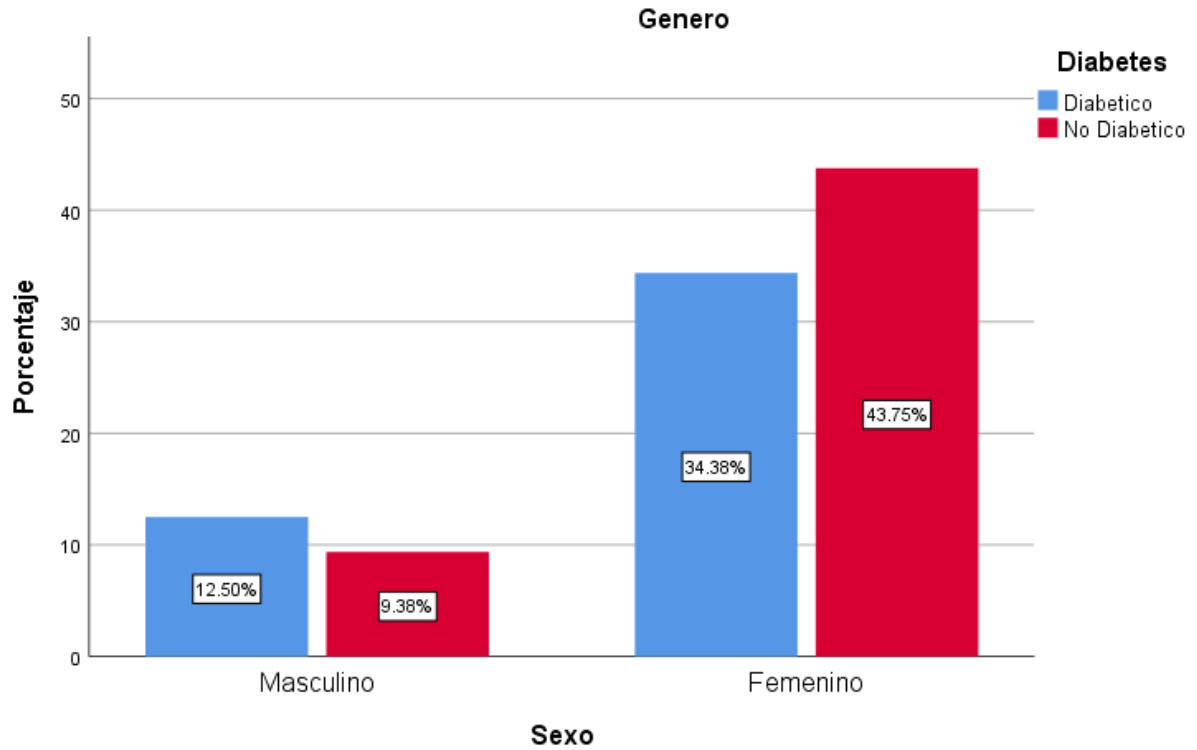


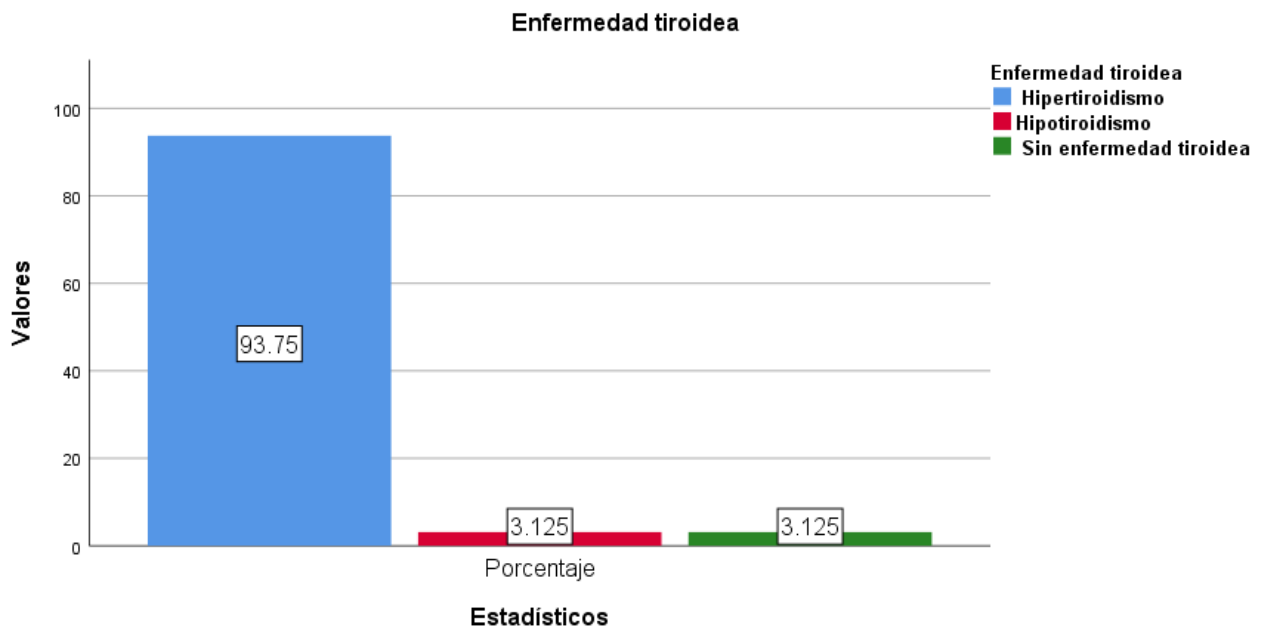
Grafico 1, Histograma de frecuencia de edad en años de la muestra.
Fuente: Tabla 1



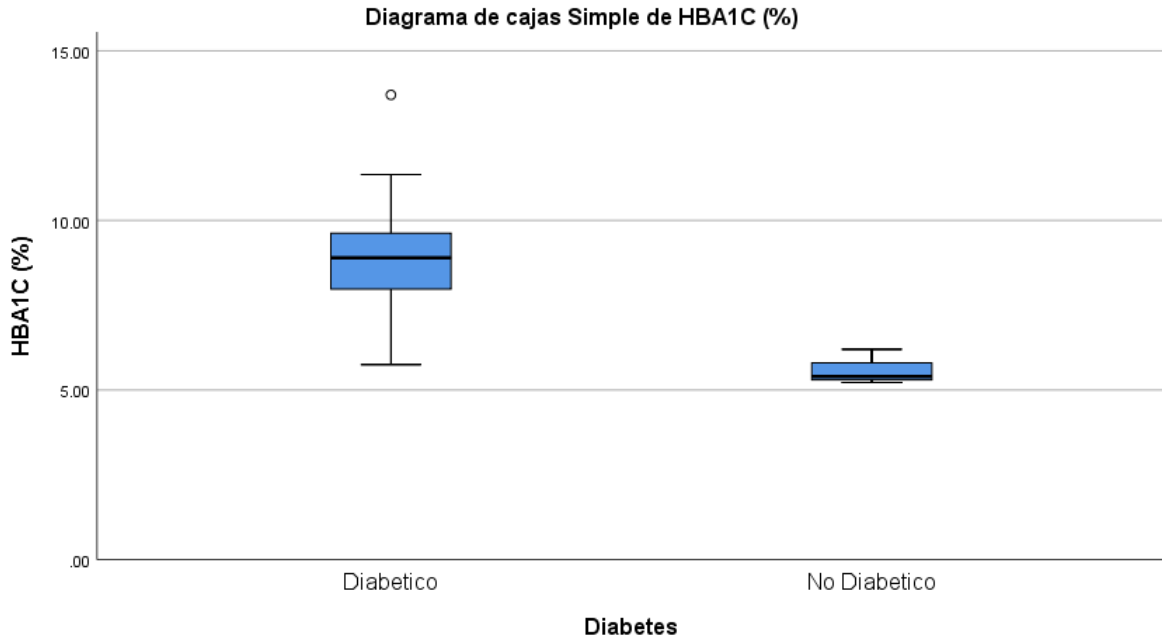
Edad media de la muestra
Fuente: Tabla 1



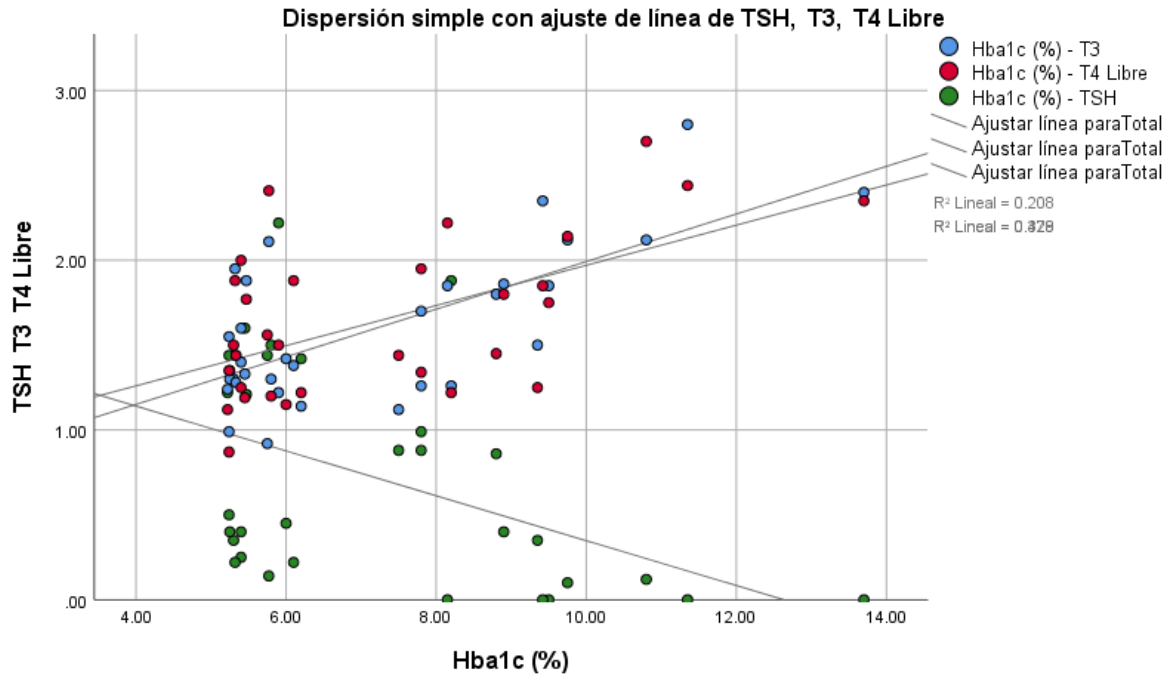
Porcentaje de genero de la muestra.
Fuente: tabla 2



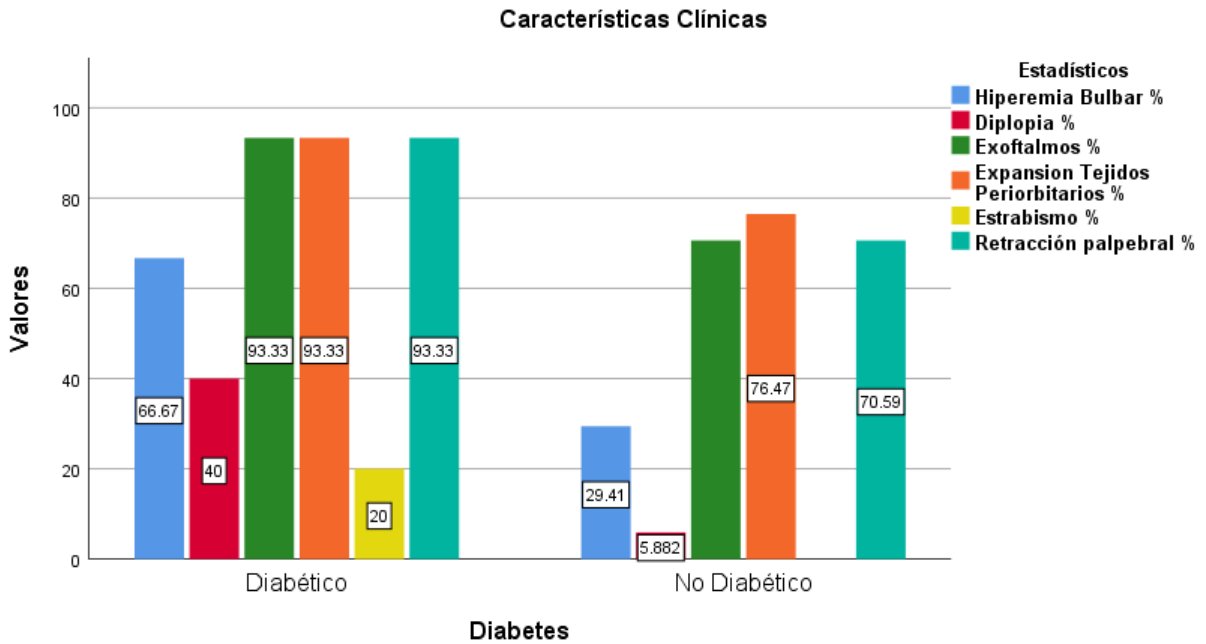
Porcentaje de antecedente de enfermedad tiroidea de la muestra.
Fuente: tabla 3



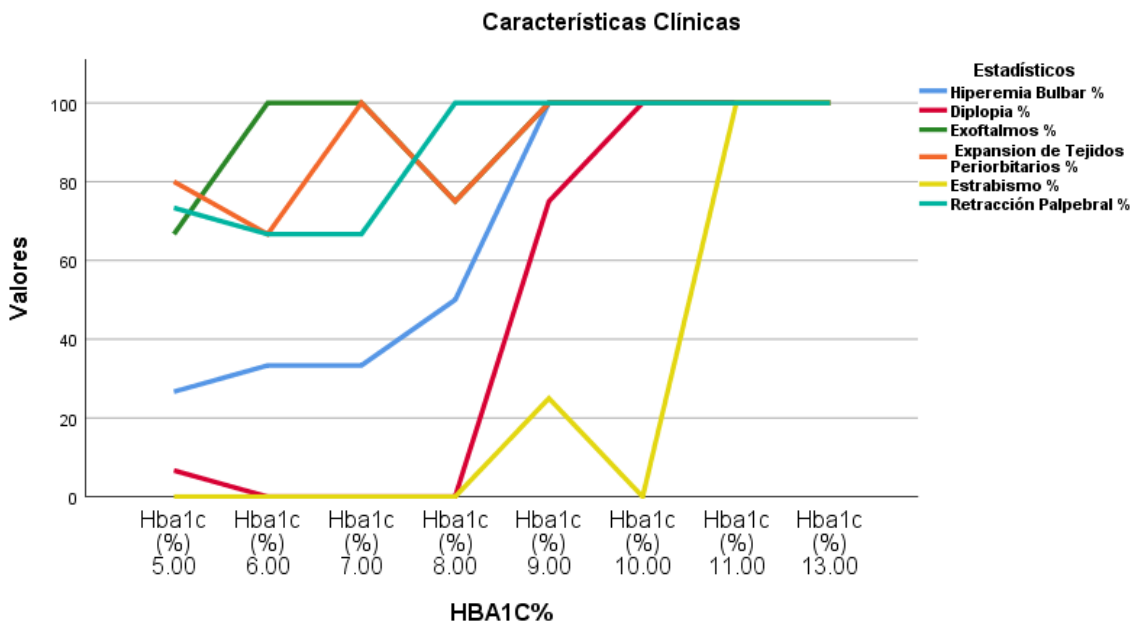
Media de niveles de HBA1C de la muestra.
Fuente: Tabla 4



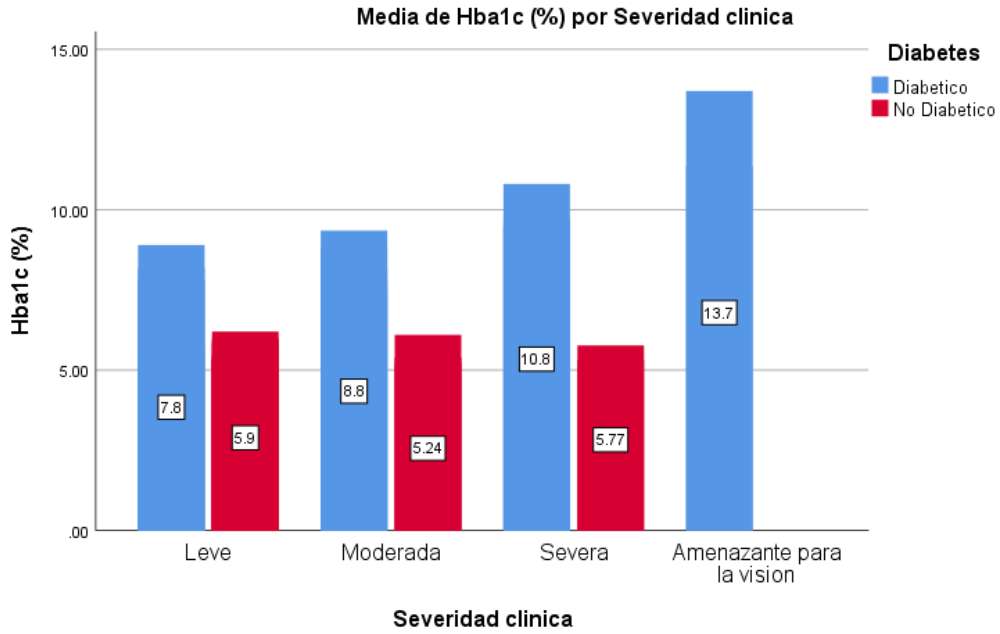
Relacion de los niveles T3 T4 libre TSH con la HBA1C
Fuente: Tabla 5



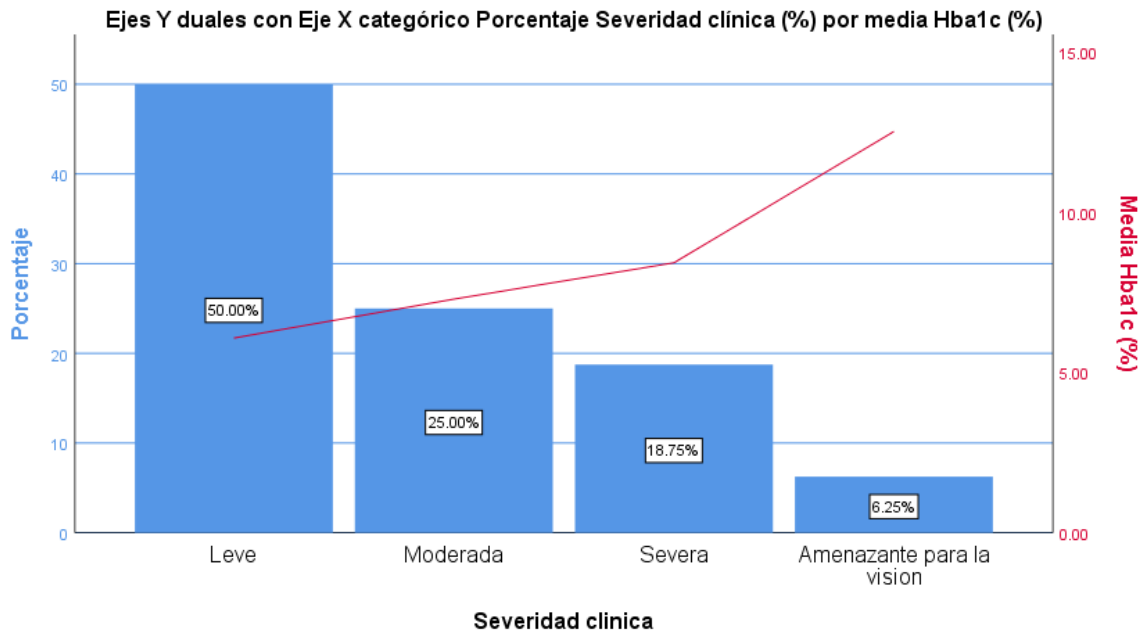
Características Clínicas de la muestra.
Fuente: Tabla 5



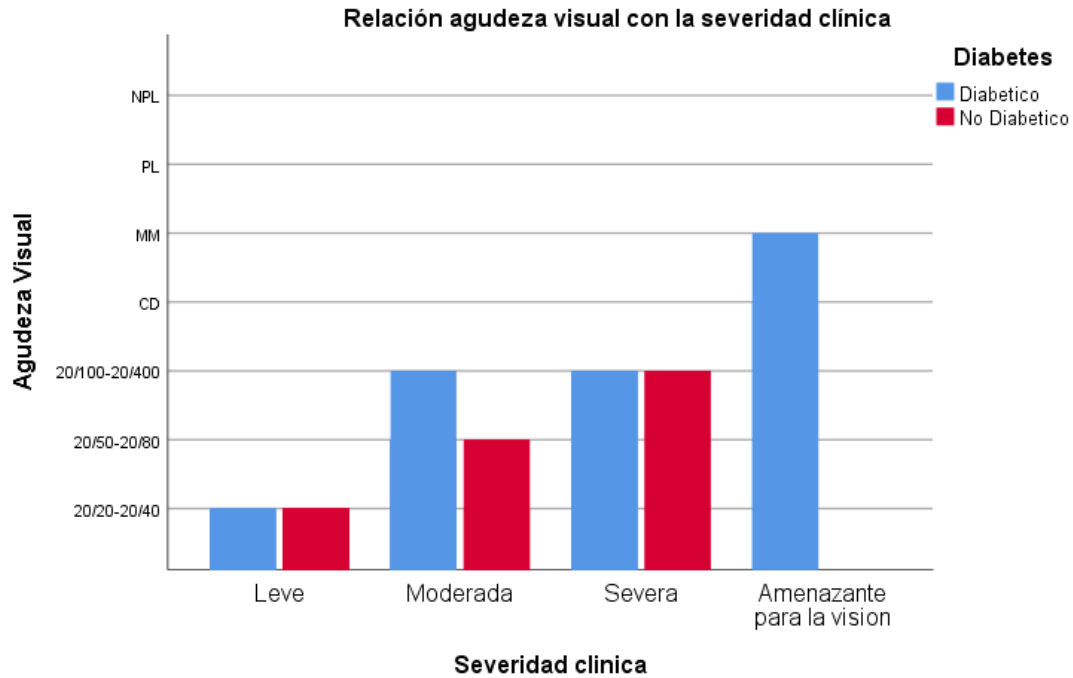
Relación entre las características clínicas con el nivel de HBA1C.
Fuente: Tabla #6



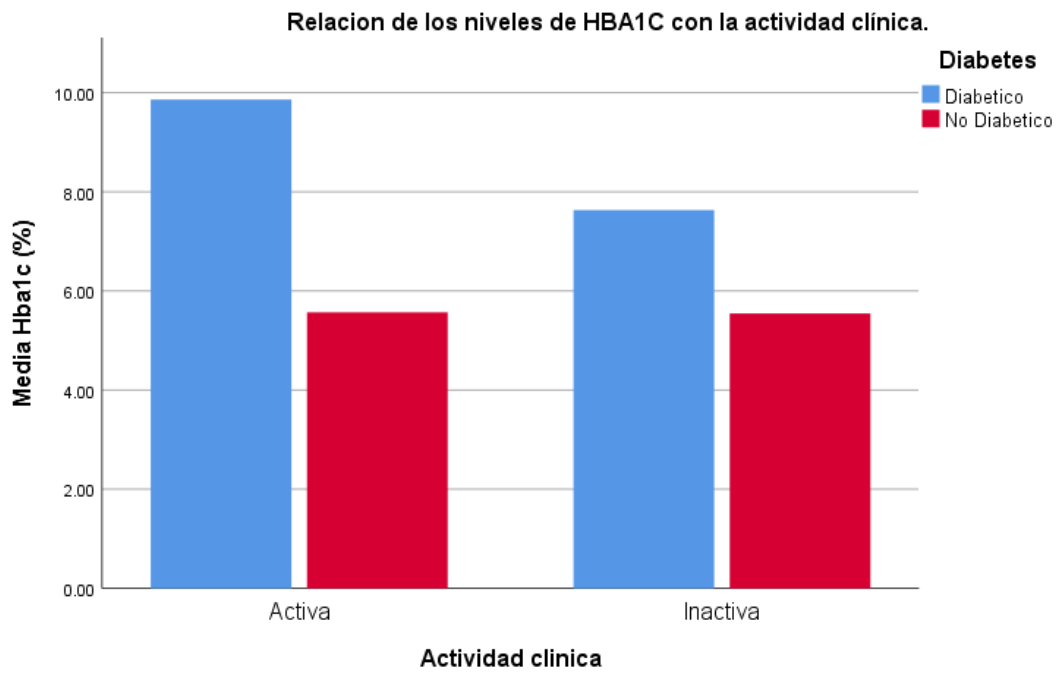
Relación media de HBA1C con la severidad clínica.
Fuente: Tabla #7



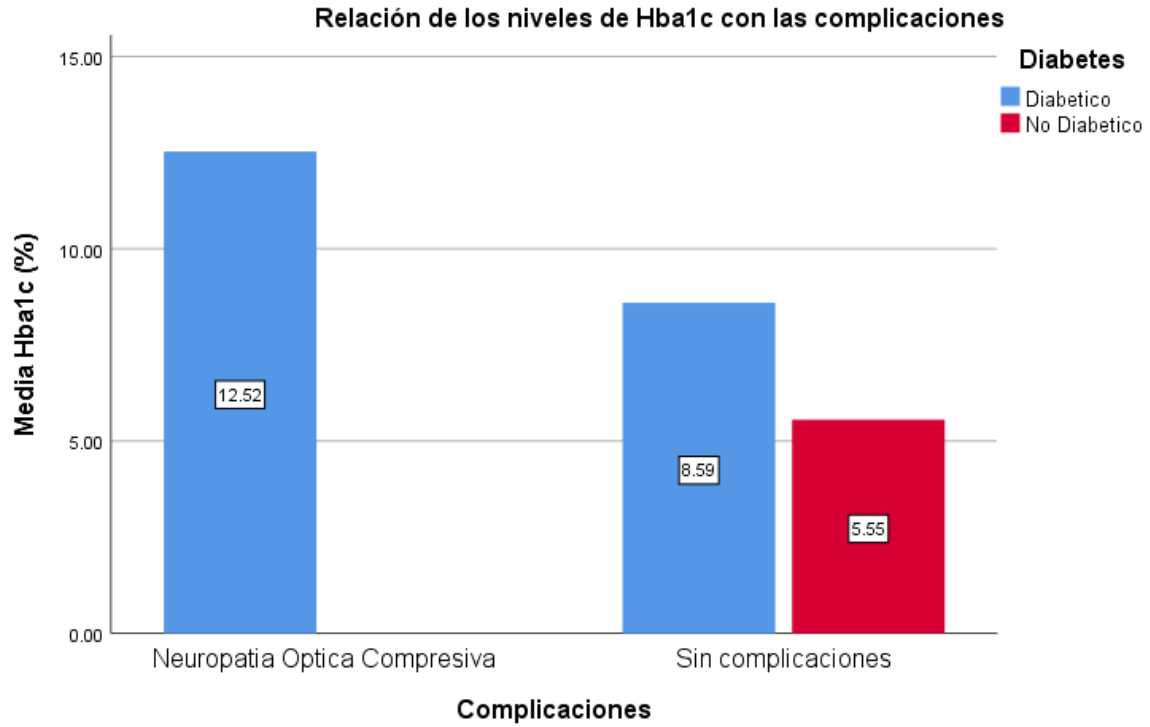
Relación severidad clínica con niveles de HBA1C
Fuente: Tabla #7



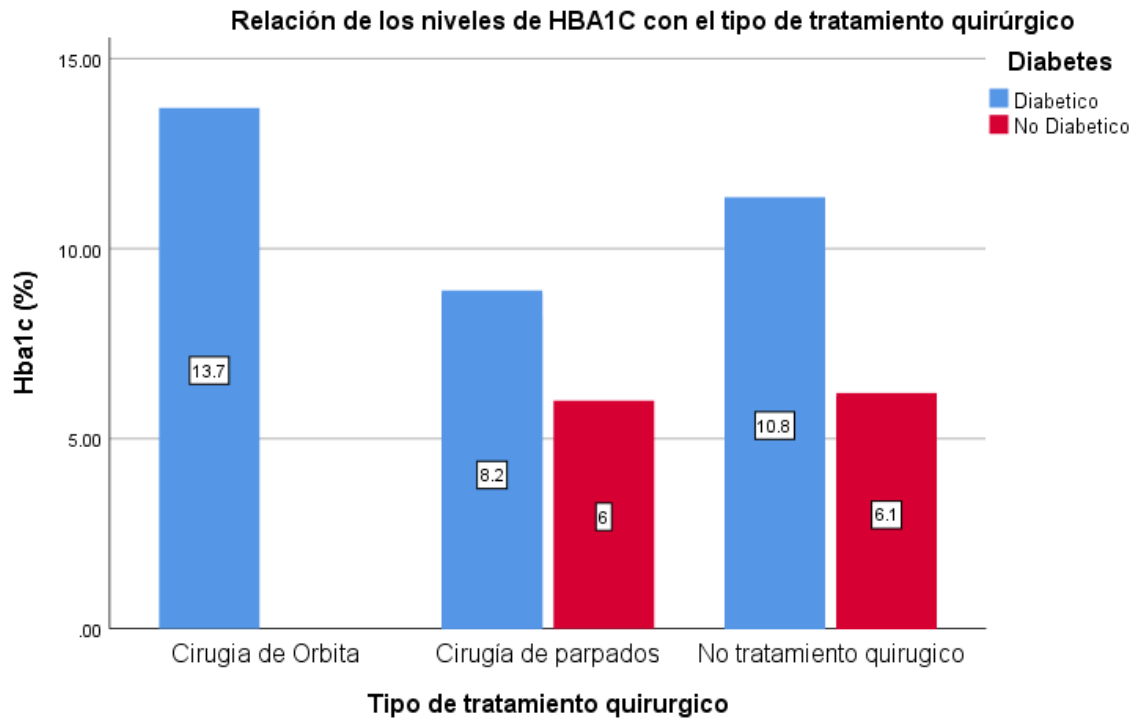
Relación de agudeza visual con la severidad clínica
Fuente: Tabla #8



Relación de los niveles de HBA1c con la actividad clínica.
Fuente: Tabla #9



Relación de los niveles de HBA1C con las complicaciones.
Fuente: Tabla #10



Relación de los niveles de HBA1C con el tipo de tratamiento quirúrgico.
Fuente: Tabla #11

CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Discusión

Analizando los datos obtenidos nuestra muestra estuvo conformada por 32 pacientes diagnosticados con orbitopatía tiroidea, la edad media de los pacientes fue de 46 años, el género más afectado fue el femenino con un 78.13% mientras que para el sexo masculino 21.87% estos datos coinciden con los encontrados por Ramamurthy, Lakshmi B., y colaboradores y las demás bibliografías y textos consultados donde el sexo femenino es el más afectado en la orbitopatía tiroidea. El 47.36 % de nuestros pacientes eran diabéticos entre ellos un 9.4% DM1 y un 37.5% DM2 estos datos difieren de Patel, Vishal K. y colaboradores que en su estudio tuvieron un 30,2% de pacientes diabéticos con una distribución de un 5,1% DM1 y 25,1% DM2 manejando una muestra de pacientes mucho mayor. La hemoglobina glucosilada media de nuestra muestra fue de 7.22% estos datos difieren de Farag, Soma y colaboradores quienes obtuvieron una hemoglobina glucosilada media de 5.7 % ya que dentro de su muestra solo el 14% de los pacientes eran diabéticos.

El 93.8% de nuestros pacientes tenía antecedentes de hipertiroidismo con el restante 6.2% de pacientes con hipotiroidismo o sin antecedentes de enfermedad tiroidea, estos datos coinciden con todas las literaturas consultadas sobre la presentación en bajo porcentaje de la orbitopatía tiroidea en pacientes con hipotiroidismo y eutiroideos. En cuanto a los niveles de las hormonas tiroideas los datos nos muestran una correlación negativa de -0.456 de los niveles de HbA1c con los niveles de TSH con un valor de ($P < 0.009$) Los niveles de T3 y T4 libre mostraron una correlación positiva de 0.692 y 0.574 respectivamente ($P < 0.001$) todos estos datos estadísticamente significativos, los cuales coinciden con los resultados de EISA, Abdelmuhsin H., y colaboradores, que encontraron una correlación significativamente positiva entre HbA1c y T3, T4 ($P=0.004$) y ($P=0.001$) respectivamente, mientras que la correlación entre HbA1c y TSH fue estadísticamente insignificante ($P= 0.217$).

En referencia a las características clínicas en nuestro estudio todas se manifestaron con mayor frecuencia en pacientes diabéticos, entre ellas las que indican mayor severidad como la diplopía (DM 40.0% vs NO DM 5.9%), estrabismo (DM 20.0% vs NO DM 0.00 %) y exoftalmos (DM 93.3% vs NO DM 70.6%) estos datos coinciden con los obtenidos por Patel, Vishal K. y colaboradores donde el estrabismo (DM 24.0% vs NO DM 19,9%) y la diplopía

38.2% vs 29,9%) ocurrió con más frecuencia frente a los no diabéticos, más difiere de nuestro estudio con el exoftalmos que se presentó con menos frecuencia en diabéticos (DM 44.3 % frente a NO DM 58,5 %; todos $P < 0,001$). Tuvimos una tendencia hacia una correlación positiva entre los niveles de HbA1c y la aparición de características clínicas, con una fuerte correlación en las características clínicas de severidad (Estrabismo 0.470 y Diplopía 0.610 $P=<0.007$).

El estadio de severidad clínica más frecuente presentado en nuestra muestra fue el leve con 16 casos para un 50% (DM 25 % vs NO DM 75%) de los casos, se observó que el porcentaje de pacientes diabéticos estaba en orden creciente hacia el espectro de gravedad de la orbitopatía tiroidea frente a los no diabéticos. Se encontró que la prevalencia del estadio de severidad clínica Severo 6 casos (DM 66.6% vs NO DM 33.33%) y amenazante para la visión 2 casos (DM 100 % vs NO DM 0.00%) fue mucho mayor en pacientes diabéticos, estos datos coinciden con Ramamurthy, Lakshmi B que tuvieron una prevalencia de estadio clínico grave o amenazante para la visión en diabéticos de 77,77%.

En nuestro objetivo principal del estudio encontramos una correlación positiva entre los niveles de HbA1c y el estadio de severidad clínica (0.566), La HbA1c fue significativamente más alta en pacientes con estadio de severidad clínica de moderada a grave o amenazante para la visión en comparación con aquellos con enfermedad más leve, resultados estadísticamente significativos ($P = 0,001$), coincide por los encontrados por Farag, Soma y colaboradores quienes tuvieron una correlación positiva con valores estadísticamente significativos. ($P = 0,011$).

En cuanto a la actividad clínica encontramos que 15 de los pacientes estaban activos (46.9%) y 17 inactivos (53.1%) con un porcentaje mayor de pacientes diabéticos entre los que se encontraban activos (DM 66.7% vs NO DM 33.3%), en todo el grupo hubo una tendencia hacia una correlación positiva entre niveles de HbA1c con la actividad clínica ($R 0.373$ $P=0.036$) estos datos coinciden con los encontrados por Farag, Soma y colaboradores quienes obtuvieron una correlación positiva estadísticamente significativa entre HbA1c y la actividad clínica ($r = 0,1684$, $P = 0,05$).

La aparición de complicaciones en la muestra fue baja correspondiendo a 2 casos de neuropatía óptica compresiva para un 6.3% ambos casos corresponden a pacientes diabéticos con niveles medios de HbA1c de 12.52 % siendo niveles significativamente mas altos que los encontrados en pacientes sin complicaciones, datos que corroboran con los encontrados por Farag, Soma y colaboradores.

En relación a la necesidad de tratamiento quirúrgico 5 pacientes fueron intervenidos para un 15.1 % de los cuales 4 eran diabéticos (80%), se realizó 1 cirugía de orbita y 4 cirugías de párpados. Los niveles medios de HbA1c en estos pacientes de cirugía de orbita fue de 13.70% y cirugía de párpados 7.98% estos datos coinciden con los obtenidos por Patel, Vishal K. y colaboradores que tuvieron una incidencia de 13.5 % en tratamientos quirúrgicos en su estudio mas con tasas similares entre pacientes diabéticos y no diabéticos.

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES

Capítulo 6. Conclusiones

6.1. Conclusiones

- La presencia de diabetes mellitus en pacientes con orbitopatía tiroidea puede ser un factor predictivo para el inicio, la progresión y la gravedad de esta. Esta asociación requiere especial atención de diabetólogos, endocrinólogos y oftalmólogos para un manejo integral multidisciplinario de estos pacientes.
- Existen diferencias significativas en las características clínicas de presentación entre los pacientes diabéticos y no diabéticos con orbitopatía tiroidea teniendo una mayor incidencia de proptosis, estrabismo y diplopía en aquellos pacientes diabéticos.
- Los niveles elevados de hemoglobina glucosilada en pacientes diabéticos predisponen a estadios de severidad y actividad clínica más graves de la orbitopatía tiroidea con una relación directamente proporcional del aumento de los niveles de HbA1c con la aparición de estadios clínicos activos moderados, severos y amenazantes para la visión.
- Existe una relación directamente proporcional de los niveles de HbA1c con los niveles de T3 y T4 e inversamente proporcional con los niveles de TSH. Esto puede indicar que el aumento en el nivel de la hormona tiroidea está fuertemente asociado con la hiperglucemia crónica en los pacientes con diabetes Mellitus tipo II.
- La aparición de neuropatía óptica compresiva como complicación de la orbitopatía tiroidea es más frecuente en pacientes diabéticos que tengan pobre control metabólico por lo que es crucial una detección temprana de la enfermedad en estos pacientes que tienen ya una susceptibilidad de daño al nervio óptico por las vasculopatías y alteraciones isquémicas que presentan, para de esta forma dar un tratamiento oportuno y evitar una ceguera irreversible por esta causa.
- La incidencia de necesidad de tratamiento quirúrgico fue mayor en los pacientes diabéticos, principalmente en aquellos con pobre control metabólico necesitándose realizar una cirugía de descompresión orbitaria de emergencia en pacientes que desarrollaron neuropatía óptica compresivas y 4 cirugía de párpados para corregir malposiciones palpebrales asociadas a la orbitopatía tiroidea.

CAPÍTULO 7. RECOMENDACIONES

Capítulo 7. Recomendaciones

7.1. Recomendaciones

- Recomendamos que debe implementarse un enfoque multidisciplinario entre endocrinólogos, diabetólogos y oftalmólogos sobre el manejo de la orbitopatía tiroidea principalmente en aquellos con comorbilidad de diabetes mellitus con mal control metabólico, ya que la primera línea de tratamiento en nuestro medio para la enfermedad son los esteroides endovenosos que podrían empeorar el cuadro hiperglucémico de los pacientes, siendo otras alternativas los medicamentos biológicos los cuales tienen poca disponibilidad y un alto costo, como son el Tocilizumab y el Temprotumumab que serían los ideales para tratar a los pacientes diabéticos.
- Valorar realizar un estudio prospectivo con una muestra mayor de pacientes, donde haya homogeneidad en la medición de los valores de las hormonas tiroideas y los niveles de HbA1c, siendo tomadas en un mismo laboratorio con una misma máquina para establecer la correlación sobre datos más concretos. Al igual que las mediciones de las características clínicas que sean evaluadas por un examinador o un grupo de examinadores entrenados en orbitopatía tiroidea.
- Debe realizarse screening de diabetes en todo paciente diagnosticado con orbitopatía tiroidea.

Fuentes Bibliográficas

1. Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, et al. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(5):491e495
- 2- Dickinson AJ, Hintschich C. Clinical manifestations. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, eds. *Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach - Questions and Answers.* 3rd ed. Karger; 2017:1e25.
- 3- Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2016;5(1):9e26.
4. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26(10):1343e1421
5. Stein JD, Childers D, Gupta S, et al. Risk factors for developing thyroid-associated ophthalmopathy among individuals with Graves disease. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(3):290e296.
6. Bartalena L. Prevention of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(3):371e379.
7. Lee MH, Chin YH, Ng CH, et al. Risk factors of thyroid eye disease. *Endocrine Pract.* 2021;27(3):245e253.
8. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(2):145e151.
9. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9): 3464e3470.
10. Heisel CJ, Riddering AL, Andrews CA, Kahana A. Serum vitamin D deficiency is an independent risk factor for thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2020;36(1):17e20.
11. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmash EF, et al. The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol.* 1995;120(4): 511e517.

12. Kendler DL, Lippa J, Rootman J. The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(2):197e201.
13. Lytton SD, Ponto KA, Kanitz M, Matheis N, Kohn LD, Kahaly GJ. A novel thyroid stimulating immunoglobulin bioassay is a functional indicator of activity and severity of Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5): 2123e2131.
14. Ramamurthy LB, Rangarajan V, Srirao N, Malini B, Bansal R, Yuvarajan K. Severity of thyroid eye disease and type-2 diabetes mellitus: Is there a correlation? *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(6):1127e1131.
15. Rath S, Pattnaik M, Tripathy D, Mohapatra S, Panigrahy B, Ali MH. Sightthreatening thyroid eye disease: role of diabetes mellitus and interaction with other risk factors. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2021;37(4):352e360.
16. Bartalena L, Martino E, Marcocci C, et al. More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*. 1989;12(10):733e737.
17. Farag S, Feeney C, Lee V, et al. A link between thyroid eye disease (TED) and diabetes? [abstract]. *Endocrine Abstracts*. 2019;65:P396.
18. Kalmann R, Mourits MP. Diabetes mellitus: a risk factor in patients with Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(4):463e465.
19. Le Moli R, Muscia V, Tumminia A, et al. Type 2 diabetic patients with Graves' disease have more frequent and severe Graves' orbitopathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(5):452e457.
20. Patel, Vishal K., et al. "Characteristics of Diabetic and Nondiabetic Patients With Thyroid Eye Disease in the United States: A Claims-Based Analysis." *Endocrine Practice* 28.2 (2022): 159-164.
21. Eisa, A. H., Bashir, A. A., Osman, A. A., Ali, I. A., Awad, K. M., Hajo, E. Y., ... & Musa, O. A. (2019). Thyroid hormones, blood glucose and glycosylated hemoglobin in healthy Sudanese subjects.
22. Weiler DL. Thyroid eye disease: a review. *Clin Exp Optom* 2017; 100: 20-5.
23. Acha FP, De Castro P, Alberto R. Hipertiroidismo. *Manual del Residente de Endocrinología y Nutrición*. España: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; 2009; 87-102.

24. Davies TF, Reed P. Tirotoxicosis. Williams tratado de Endocrinología. España: Elsevier; 2009; 341-84. orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. Eur J Endocrinol 2008; 158: 273-85.
25. Lueje T, Vieitia L. Orbitopatía tiroidea. Un enigma fisiopatológico y un dilema terapéutico. Acta Médica del Centro 2014; 8 (4).
26. Gleeson H, Kelly W, Toft A, Dickinson J, Kendall-Taylor P, Fleck B, Perros P. Severe thyroid eye disease associated with primary hypothyroidism and thyroid associated dermopathy. Thyroid 1999 Nov; 9 (11): 1115-8.
27. Wiersinga WM, Bartanella L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. Thyroid 2002; 12: 855-60
28. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. Endocr Rev 1993 Dec; 14 (6): 747-93.
29. Wang Y, Smith TJ. Current Concepts in the Molecular Pathogenesis of ThyroidAssociated Ophthalmopathy. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2014; 55 (3): 1735-48.
30. 9. Shan Shannon JC, Douglas Raymond S. The pathophysiology of thyroid eye disease. Journal of Neuro-Ophthalmology 2014, 34 (2): 177-85.
31. Feliciello A, Parcellini A, Ciullo I, Bonavolonta G, Avedimento EV, Fenzi G. Expression of thyrotropin-receptor mRNA in healthy and Grave's disease retroorbital tissue. Lancet 1993; 342: 337-8
32. Shyamasunder AH, Abraham P. Measuring TSH receptor antibody to influence treatment choices in Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf) 2017 May; 86 (5): 652-7.
33. Iyer S, Bahn R. Immunopathogenesis of Graves' ophthalmopathy: The role of the TSH receptor. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2012 Jun; 26 (3): 281-9.
34. Kumar S, Nadeem S, Stan MN, Coenen M, Bahn RS. A stimulatory TSH receptor antibody enhances adipogenesis via phosphoinositide 3-kinase activation in orbital preadipocytes from patients with Graves' ophthalmopathy. J Mol Endocrinol 2011 Apr; 46 (3): 155-63.
35. Pritchard J, Horst N, Cruikshank W, Smith TJ. Igs from patients with Graves' disease induce the expression of T cell chemoattractants in their fibroblasts. J Immunol 2002; 168: 942-50.

36. Pritchard J, Han R, Horst N, Cruikshank WW, Smith TJ. Immunoglobulin activation of T cell chemoattractant expression in fibroblasts from patients with Graves' disease is mediated through the insulin-like growth factor I receptor pathway. *J Immunol* 2003; 170: 6348-54.
37. Smith TJ, Janssen JA. Building the case for insulin-like growth factor receptor-I involvement in thyroid-associated ophthalmopathy. *Frontiers in Endocrinology* 2016; 7: 167.
38. Marino M, Chiovato L, Lisi S, Altea MA, Marcocci C, Pinchera A. Role of thyroglobulin in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the hypothesis of Kriss revisited. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 230-6.
39. Ardley M, McCorquodale T, Lahooti H, Champion B, Wall JR. Eye findings and immunological in probands and their euthyroid relatives from a single family with multiple cases of thyroid autoimmunity. *Thyroid Res* 2012 Jun 28; 5 (1): 4.
40. Zamani M, Spaepen M, Bex M, Bouillon R, Cassiman JJ. Primary role of the HLA class II DRB1*0301 allele in Graves' disease. *Am J Med Genet* 2000; 95: 432-7.
41. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Int J Endocrinol* 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/1297658>.
42. Negro R, Attanasio R, Grimaldi F, Marcocci C, Guglielmi R, Papini E. A 2016 Italian Survey about the Clinical Use of Selenium in Thyroid Disease. *Eur J tiroides* 2016 Sep; 5 (3): 164-70.
43. Khong JJ, Goldstein RF, Sanders KM, Schneider H, Papa J, Burdon KP, Craig JE, Ebeling PR. Serum selenium status in Graves' disease with and without orbitopathy: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80: 905-10.
44. Bartalena L, Veronesi G, Krassas GE, Wiersinga WM, Marcocci C, Marino M et al. Does early response to intravenous glucocorticoids predict the final outcome in patients with moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy? *J Endocrinol Invest* 2017 May; 40 (5): 547-53.
45. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr ERv* 2000; 21: 169-99.
46. Struja T, Fehlberg H, Kutz A, Guebelin L, Degen C, Mueller B, Schuetz P. Can we predict relapse in Graves' disease? Results from a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* 2017; 176: 87-97.

47. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Tayllor P, Marcocci C et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 273-85.
48. Stan MN, Salvi M. Management of endocrine disease: Rituximab therapy for Graves' orbitopathy - lessons from randomized control trials. *Eur J Endocrinol* 2017 Feb; 176 (2): R101-9. 31
49. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015; 100: 432-41.
50. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Simonetta S, Guastella C, Pignataro L, Aviñón S et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015; 100: 422-31.
51. Précausta F, Arsène S, Renoult-Pierre P, Laure B, Crinière L, Pisella PJ. Treatment by rituximab on six Grave's ophthalmopathies resistant to corticosteroids. *Ann Endocrinol (Paris)* 2017 Feb; 78 (1): 20-6.
52. Campi I, Vannucchi G, Salvi M. Therapy of endocrine disease: Endocrine dilemma: management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2016 Sep; 175 (3): R117-33.
53. im ek T, Yıldırım N, Efe B, Kebapci N. Rituximab Treatment in a Patient with Active Graves' Orbitopathy and Psoriasis. *Turk J Ophthalmol* 2017 Ene; 47 (1): 42-6.
54. Wiersinga WM. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 Feb; 5 (2): 134-42.
55. Gómez Rodríguez L, Cárdenas Aranzana MJ, Avilés Mora C. Effectiveness and safety of tocilizumab in corticoid refractory Graves' Orbitopathy. *Farm Hosp* 2014 Sep 16; 38 (5): 448-50.
56. Phillips ME, Marzban MM, Kathuria SS. Treatment of thyroid eye disease. *Curr Treat Options Neurol* 2010; 12 (1): 64-9.
57. Goldberg RA, Shorr N, Cohen MS. The medical orbital strut in the prevention of postdescompression dystopia in dysthyroid ophthalmopathy. *Ophtal Plast Reconstr Surg* 1992; 8 (1): 32-4.

58. Avetisov SE, Grushe YO, Ismailova DS, Kochetkov PA, Danilov SS, Sviridenko NY. Surgical rehabilitation of patients with thyroid eye disease: systematic approach. *Vestn Oftalmol* 2017; 133 (1): 4-10.
59. Shepard KG, Levin PS, Terris DJ. Balanced orbital decompression for Graves' ophthalmopathy. *Laryngoscope* 1998; 108 (11 Pt 1): 1648-53.
60. Graham SM, Brown CL, Carter KD et al. Medial and lateral orbital wall surgery for balanced decompression in thyroid eye disease. *Laryngoscope* 2003; 113: 1206-9.
61. Unal M, Leri F, Konuk O, Hasanreisoglu B. Balanced orbital decompression combined with fat removal in Graves' ophthalmopathy: do we really need to remove the third wall? *Ophthal Plast Surg Reconstr* 2003; 19: 112-8.
62. Baldeschi L, MacAndie K, Hintschich C, Wakelkamp IM, Prummel MF, Wiersinga WM. The removal of the deep lateral wall in orbital decompression: its contribution to exophthalmos reduction and influence on consecutive diplopia. *AM J Ophthalmol* 2005; 140 (4): 642-7.
63. Gupta A, Nobori A, Wang Y, Rootman D, Goldberg R. Lateral Rectus Muscle Expands More Than Medial Rectus Following Maximal Deep Balanced Orbital Decompression. *Ophthal Plast Surg Reconstr* 2017 Mar 21.
64. Woo YJ, Kim JW, Yoon JS. Preoperative clinical features of reactivated Graves' orbitopathy after orbital decompression. *Eye (Lond)* 2017 Apr; 31 (4): 643-9.
65. Merino PS, Vera RE, Mariñas LG, Gómez de Liaño PS, Escribano JV. Botulinum toxin for treatment of restrictive strabismus. *J Optom* 2016 octubre 19. pii: S1888-4296 (16) 30058-9.
66. Akbari MR, Ameri A, Keshtkar Jaafari AR, Mirmohammadsadeghi A. Botulinum toxin injection for restrictive myopathy of thyroid-associated orbitopathy: success rate and predictive factors. *J AAPOS* 2016 Apr; 20 (2):126-30

ANEXOS

Anexo 1. Instrumento de Recolección de los Datos

1- Nombre: _____ Edad: _____ Expediente: _____

2- Sexo: F M

3- Antecedentes de Diabetes

DM1	DM2	No Diabético

3.1 Antecedentes de enfermedad tiroidea

Hipertiroidismo	
Hipotiroidismo	
Tiroiditis Hashimoto	
Eutiroideo	

4- Tiempo de diabetes _____ (años)

5- Pruebas de laboratorio

HbA1c (%)	T3(ng/dl)	T4 libre(ng/dl)	TSH (mUI/L)

6- Agudeza Visual

20/20-20/40		MM	
20/50-20/80		PL	
20/100-20/400		NPL	
CD			

7- Características Clínicas

Retracción Palpebral		Estrabismo	
Hiperemia bulbar		Expansión tejidos blandos periorbitarios	
Exoftalmos		Diplopía	

8- Estadio Severidad Clínica

Leve	
Moderada	
Severa	
Amenazante para la visión	

9- Actividad Clínica

Activa	
Inactiva	

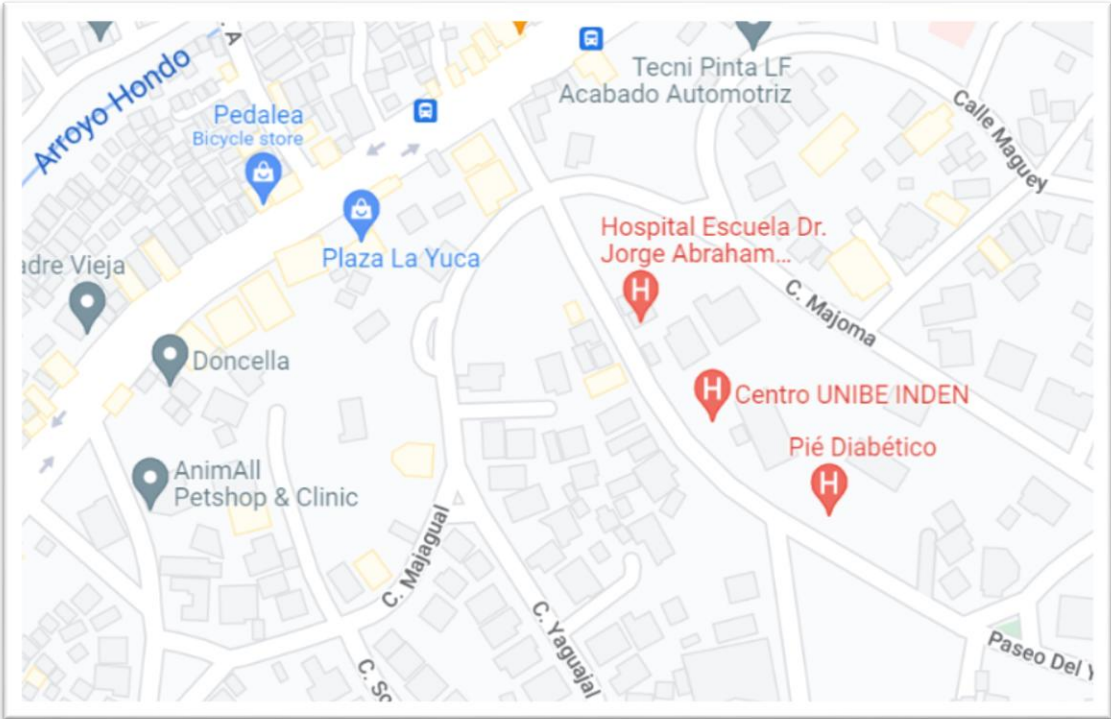
10- Complicaciones

Neuropatía Óptica Compresiva	
Perforación Corneal	
Sin Complicaciones	

11- Tratamiento Quirúrgico

Cirugía de orbita	
Cirugía de párpados	
Cirugía de estrabismo	
No tratamiento quirúrgico	

Anexo 2. Mapa Institucional



Anexo 3 – Tablas

Tabla 1. Media de edad en años de los pacientes con diagnóstico de orbitopatía tiroidea en el Instituto de Diabetes Endocrinología y Nutrición INDEN en el periodo enero 2015- mayo 2022

Media Edad

Edad

Diabetes	Media	N	Desv. Desviación	Mínimo	Máximo
Diabetico	52	14	13.910	22	74
No Diabetico	42	18	14.088	26	77
Total	46	32	14.603	22	77

Tabla 2. Sexo en porcentaje distribuido en diabéticos y no diabéticos de los pacientes con diagnóstico de orbitopatía tiroidea en el Instituto Nacional de Diabetes Endocrinología y Nutrición INDEN en el periodo enero 2015- mayo 2022

Sexo

			Sexo		Total
			Masculino	Femenino	
Diabetes	Diabetico	Recuento	4	11	15
		% dentro de Sexo	57.1%	44.0%	46.9%
	No Diabetico	Recuento	3	14	17
		% dentro de Sexo	42.9%	56.0%	53.1%

Tabla 3. Antecedentes de enfermedad tiroidea en porcentaje, pacientes con diagnóstico de orbitopatía tiroidea en el Instituto Nacional de Diabetes Endocrinología y Nutrición INDEN en el periodo enero 2015- mayo 2022

Enfermedad tiroidea					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	Hipertiroidismo	30	93.8	93.8	93.8
	Hipotiroidismo	1	3.1	3.1	96.9
	Sin enfermedad tiroidea	1	3.1	3.1	100.0
	Total	32	100.0	100.0	

Tabla 3. Tipo de diabetes en porcentaje, pacientes con diagnóstico de orbitopatía tiroidea en el Instituto Nacional de Diabetes Endocrinología y Nutrición INDEN en el periodo enero 2015- mayo 2022

Tipo de Diabetes					
		Diabetes			Total
		Diabético	No diabético		
Tipo de Diabetes	I	Recuento	3	0	3
		% del total	9.4%	0.0%	9.4%
	II	Recuento	12	0	12
		% del total	37.5%	0.0%	37.5%
	No diabético	Recuento	0	17	17
		% del total	0.0%	53.1%	53.1%
Total		Recuento	15	17	32
		% del total	46.9%	53.1%	100.0%

Tabla 4. Media de HbA1c, pacientes con diagnóstico de orbitopatía tiroidea en el Instituto Nacional de Diabetes Endocrinología y Nutrición INDEN en el periodo enero 2015- mayo 2022

Media HbA1c

Hba1c (%)

Diabetes	Media	N	Desv. Desviación	Máximo	Mínimo
Diabético	9.12	15.00	1.87	13.70	5.75
No diabético	5.55	17.00	0.33	6.20	5.22
Total	7.22	32.00	2.21	13.70	5.22

Tabla 5. Correlación de entre los niveles de HbA1C, T4 libre y T3 de los pacientes con diagnóstico de orbitopatía tiroidea en el Instituto Nacional de Diabetes Endocrinología y Nutrición INDEN en el periodo enero 2015- mayo 2022

Relación media HbA1c con TSH, T4 Libre y T3

	Hba1c (%)	TSH	T4 Libre	T3
Media	7.22	.72	1.64	1.60
N	32	32	32	32
Desv. Desviación	2.21	.64	.46	.45
Máximo	13.70	2.22	2.70	2.80
Mínimo	5.22	.00	.87	.92

Correlación de Pearson HbA1c T4 libre, T3 y TSH

		Hba1c	T4 Libre	TSH	T3
Hba1c (%)	Correlación de Pearson	1	.574**	-.456**	.692**
	Sig. (bilateral)		.001	.009	.000

	N	32	32	32	32
--	----------	----	----	----	----

Tabla 6. Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de orbitopatía tiroidea en el Instituto Nacional de Diabetes Endocrinología y Nutrición INDEN en el periodo enero 2015- mayo 2022

Características clínicas

			Diabetes		Total	
			Diabético	No diabético		
Características clínicas	Hiperemia Bulbar	Recuento	10	5	15	
		%	66.7%	29.4%		
	Diplopía	Recuento	6	1	7	
		%	40.0%	5.9%		
	Exoftalmos	Recuento	14	12	26	
		%	93.3%	70.6%		
	Expansión Tejidos Periorbitarios	Recuento	14	13	27	
		%	93.3%	76.5%		
	Estrabismo	Recuento	3	0	3	
		%	20.0%	0.0%		
	Retracción palpebral	Recuento	14	12	26	
		%	93.3%	70.6%		
	Total		Recuento	15	17	32

Los porcentajes y los totales se basan en los encuestados.

Tabla 6. Relación de características clínicas con niveles de HbA1c de los pacientes con diagnóstico de orbitopatía tiroidea, en el Instituto Nacional de Diabetes Endocrinología y Nutrición INDEN en el periodo enero 2015- mayo 2022

Porcentaje de Características clínicas según HbA1c

			Hba1c (%)							Total		
			5.00	6.00	7.00	8.00	9.00	10.00	11.00		13.00	
Características clínicas	Hiperemia Bulbar	Recuento	4	1	1	2	4	1	1	1	15	
		%	26.7%	33.3%	33.3%	50.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%		
	Diplopía	Recuento	1	0	0	0	3	1	1	1	7	
		%	6.7%	0.0%	0.0%	0.0%	75.0%	100.0%	100.0%	100.0%		
	Exoftalmos	Recuento	10	3	3	3	4	1	1	1	26	
		%	66.7%	100.0%	100.0%	75.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%		
	Expansión Tejidos Periorbitarios	Recuento	12	2	3	3	4	1	1	1	27	
		%	80.0%	66.7%	100.0%	75.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%		
	Estrabismo	Recuento	0	0	0	0	1	0	1	1	3	
		%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	25.0%	0.0%	100.0%	100.0%		
	Retracción palpebral	Recuento	11	2	2	4	4	1	1	1	26	
		%	73.3%	66.7%	66.7%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%		
	Total		Recuento	15	3	3	4	4	1	1	1	32

Los porcentajes y los totales se basan en los encuestados.

a. Grupo de dicotomía tabulado en el valor 1.

Tablas 7. Relación del estadio de severidad clínicas con estado metabólico de los pacientes con diagnóstico de orbitopatía tiroidea, en el Instituto Nacional de Diabetes Endocrinología y Nutrición INDEN en el periodo enero 2015- mayo 2022

Relación de severidad clínica con antecedente de diabetes.

			Severidad clínica				Total
			Leve	Moderada	Severa	Amenazante para la visión	
Diabetes	Diabético	Recuento	4	5	4	2	15
		%	26.7%	33.3%	26.7%	13.3%	100.0%
	No diabético	Recuento	12	3	2	0	17
		%	70.6%	17.6%	11.8%	0.0%	100.0%
Total		Recuento	16	8	6	2	32
		%	50.0%	25.0%	18.8%	6.3%	100.0%

Media de HbA1c en relación a estadio de severidad clínica.

Hba1c (%)

Severidad clínica	Media	N	Desv. Desviación	Máximo	Mínimo
Leve	6.08	16.00	1.16	8.90	5.22
Moderada	7.29	8.00	1.55	9.35	5.24
Severa	8.43	6.00	2.29	10.80	5.32
Amenazante para la visión	12.52	2.00	1.66	13.70	11.35
Total	7.22	32.00	2.21	13.70	5.22

Correlación de Spearman

			Hba1c (%)	Severidad clínica
Rho de Spearman	Hba1c (%)	Coeficiente de correlación	1.000	.566**
		Sig. (bilateral)	.	.001
		N	32	32
	Severidad clínica	Coeficiente de correlación	.566**	1.000
		Sig. (bilateral)	.001	.
		N	32	32

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 8. Relación de la agudeza visual con el estadio de severidad clínica de los pacientes con diagnóstico de orbitopatía tiroidea, en el Instituto Nacional de Diabetes Endocrinología y Nutrición INDEN en el periodo enero 2015- mayo 2022

Relación agudeza visual con el estadio de severidad clínica

			Severidad clínica				Total	
			Leve	Moderada	Severa	Amenazante para la visión		
Agudeza Visual	20/20-20/40	Recuento	16	1	0	0	17	
		%	100.0%	12.5%	0.0%	0.0%	53.1%	
	20/50-20/80	Recuento	0	6	0	0	6	
		%	0.0%	75.0%	0.0%	0.0%	18.8%	
	20/100-20/400	Recuento	0	1	6	0	7	
		%	0.0%	12.5%	100.0%	0.0%	21.9%	
	CD	Recuento	0	0	0	1	1	
		%	0.0%	0.0%	0.0%	50.0%	3.1%	
	MM	Recuento	0	0	0	1	1	
		%	0.0%	0.0%	0.0%	50.0%	3.1%	
	Total		Recuento	16	8	6	2	32
			%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tablas 9. Relación de los niveles de HbA1C visual con la actividad clínica de los pacientes con diagnóstico de orbitopatía tiroidea, en el Instituto Nacional de Diabetes Endocrinología y Nutrición INDEN en el periodo enero 2015- mayo 2022

Relación niveles de HbA1c con la Actividad Clínica

Hba1c (%)

Actividad clinica	Media	N	Desv. Desviación	Máximo	Mínimo
Activa	8.43	15.00	2.52	13.70	5.24
Inactiva	6.16	17.00	1.18	8.90	5.22
Total	7.22	32.00	2.21	13.70	5.22

Correlación de Spearman

			Hba1c (%)	Actividad clínica
Rho de Spearman	Hba1c (%)	Coefficiente de correlación	1.000	-.468**
		Sig. (bilateral)	.	.007
		N	32	32
	Actividad clínica	Coefficiente de correlación	-.468**	1.000
		Sig. (bilateral)	.007	.
		N	32	32

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tablas 10. Relación de los niveles de HbA1C visual con la aparición de complicaciones de los pacientes con diagnóstico de orbitopatía tiroidea, en el Instituto Nacional de Diabetes Endocrinología y Nutrición INDEN en el periodo enero 2015- mayo 2022

Relación de los niveles medios de HbA1c con la aparición de complicaciones.

Hba1c (%)

Complicaciones	Media	N	Desv. Desviación	Máximo	Mínimo
Neuropatía Óptica Compresiva	12.52	2	1.66	13.70	11.35
Sin complicaciones	6.87	30	1.75	10.80	5.22
Total	7.22	32	2.21	13.70	5.22

Tablas 11. Relación de los niveles medios de HbA1C con el tratamiento quirúrgico de los pacientes con diagnóstico de orbitopatía tiroidea, en el Instituto Nacional de Diabetes Endocrinología y Nutrición INDEN en el periodo enero 2015- mayo 2022

Relación de los niveles medios de HbA1c con la aparición el tratamiento quirúrgico

Hba1c (%)

Tipo de tratamiento quirurgico	Media	N	Desv. Desviación	Máximo	Mínimo
Cirugía de Orbita	13.70	1	.	13.70	13.70
Cirugía de párpados	7.98	4	1.35	8.90	6.00
No tratamiento quirúrgico	6.87	27	1.95	11.35	5.22
Total	7.22	32	2.21	13.70	5.22

Anexo 4. Presupuesto

Gastos Operacionales

Cantidad	Descripción	Precio Unitario \$RD	Total \$RD
15	Instructivos/ Material bibliográfico	50.00	750.00
Variado	Material gastable	Variado	2,500.00
3	Copias de anteproyecto	150.00	450.00
5	Ejemplares de tesis	500.00	2,500.00
1	Elaboración de base de Datos	2,000.00	2,000.00
1	Gastos de transporte	6,500.00	6,500.00

Anexo 5. Carta solicitud de recolección de datos.



INDEN

INSTITUTO NACIONAL DE DIABETES ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION

Afiliado a la *International Diabetes Federation (IDF)*

PASEO DEL YAQUE, "LOS RIOS" · APARTADO DE CORREOS 1600 · TELS.: 809-385-0451 / 809-385-0725 · FAXES: 809-385-0560 / 809-385-0584
SANTO DOMINGO, REPUBLICA DOMINICANA

DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA

Por medio de la presente certifico que el **Dr. Handel Francisco Rodriguez Santos**, Residente de Oftalmología de 4to año del Departamento de Oftalmología del Hospital Escuela Dr. Jorge Abraham Hazoury Bahlés – Instituto Nacional de Diabetes (INDEN) y de la Universidad Iberoamericana (UNIBE) puede realizar su trabajo de grado con título * Correlación entre la severidad de la orbitopatía tiroidea en los pacientes diabéticos con su control metabólico *, a partir de los expedientes médicos/datos recolectados en este hospital.

Como Centro hospitalario, confirmo que nuestro manejo de los expedientes/entrevistas/datos se adhiere a las normas éticas nacionales e internacionales en materia de protección de participantes humanos

Nombre: Dra. Rosa Fernández R

Cargo: Coordinadora Residencia Oftalmología

Número de Contacto: 809-3832644

Firma:

Fecha: 11 de abril 2022

Sello



DIVISIÓN DEL PATRONATO CONTRA LA DIABETES, INC.

Anexo 6. Certificación en ética de investigación



CERTIFICACIÓN EN ÉTICA DE INVESTIGACIÓN

Comité de Ética en Investigación

Nombre completo	HANDEI FRANCISCO RODRIGUEZ SANTOS
Matrícula o código institucional	36010
Correo Electrónico	handelrodriguez@gmail.com
Carrera:	<input type="button" value="Otra"/>
Estado del examen	<input type="button" value="Aprobado"/>
Número de Certificación	DIAIRB2021-001904
Fecha	Tuesday, March 8, 2022
Firma Rosa Hilda Cueto	

Anexo 6. Aprobación de tema comité de ética de investigación



Aplicación Completa para Estudiantes

Código de Aplicación	ACECEI2022-43
Nombre del Estudiante #1	Handel Francisco Rodriguez Santos
Matrícula del Estudiante #1	181339
Nombre del Proyecto de Investigación	Correlación del estadio de severidad de la orbitopatía tiroidea en los pacientes diabéticos con su control metabólico.
ESTADO DE LA APLICACIÓN	APROBADO
Fecha de revisión	Tuesday, May 17, 2022

Anexo #7 Evaluación de la gravedad según EUGOGO

Evaluación de la gravedad según EUGOGO 2016		
OG LEVE	OG MODERADA/SEVERA	OG MUY SEVERA
<p>Menor impacto en la vida diaria, insuficientes para justificar un tratamiento inmunosupresor o quirúrgico</p> <p>Presentan uno o más de los siguientes signos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retracción palpebral leve <2 mm • Escasa afectación de los tejidos blandos • Exoftalmos <3 mm por encima de la normalidad para la raza y el género • Diplopía intermitente • Exposición corneal con buen control mediante lubricantes tópicos 	<p>Sin amenaza para la visión, cuya enfermedad ocular tiene un impacto suficiente en la vida diaria para justificar los riesgos de inmunosupresión (si está activa) o intervención quirúrgica (si está inactiva)</p> <p>Por lo general, tienen dos o más de los siguientes signos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retracción palpebral ≥ 2 mm • Afectación moderada o severa de los tejidos blandos • Exoftalmos ≥ 3 mm por encima de lo normal para la raza y el sexo • Diplopía constante o muy frecuente 	<p>Amenazante para la visión.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuropatía óptica compresiva • Perforación corneal

Anexo 8. Clinical Activity Score (CAS), evaluación actividad clínica según EUGOGO

Evaluación de la actividad de la OG mediante la <i>Clinical Activity Score</i> (CAS)	
PRIMERA VISITA (PUNTUACIÓN 0/7)	SEGUIMIENTO (3 PUNTOS ADICIONALES, PUNTUACIÓN 0/10)
1 Dolor retrobulbar espontáneo	8 Incremento de la proptosis en 2 mm o más en los últimos 1-3 meses
2 Dolor al intentar subir o bajar la mirada	9 Descenso en la agudeza visual en los últimos 1-3 meses
3 Enrojecimiento de los párpados	10 Descenso de la motilidad ocular en 8° o más en los últimos 1-3 meses
4 Enrojecimiento de conjuntiva	
5 Edema de carúncula o pliegues	
6 Edema palpebral	
7 Edema conjuntival (quemosis)	

HOJA DE EVALUACIÓN FINAL

Sustentante

Dr. Handel Francisco Rodríguez Santos

Asesores

Dr. Ángel S. Campusano Michell
Asesor Metodológico

Dr. Faroche Melgen
Asesor Clínico

Dr. Gerson Vizcaino López
Jurado

Dra. María Pimentel Barranco
Jurado

Autoridades

Marcos Antonio Núñez Cuervo
Decano Facultad Ciencia de la Salud

Cosme Rafael Nazario Lora
Coordinador Residencia UNIBE

Dra. Yinnette Read
Jefe de Enseñanza

Dra. Rosa Fernández
Coordinadora Residencia Oftalmología

Calificación: _____

Fecha: _____