

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Validación de la pantalla plana para el estudio de las
ducciones y el campo de visión binocular única en sujetos
sanos y pacientes con orbitopatía de grave**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Vanesa Simón Martínez

Directoras

María del Rosario Gómez de Liaño Sánchez
Carmen Dora Méndez Hernández

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

VALIDACIÓN DE LA PANTALLA PLANA PARA EL ESTUDIO DE LAS DUCCIONES
Y EL CAMPO DE VISIÓN BINOCULAR ÚNICA
EN SUJETOS SANOS Y PACIENTES CON ORBITOPATÍA DE GRAVES

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

María Mercedes Alarcón Tomás

DIRECTORAS

María del Rosario Gómez de Liaño Sánchez

y

Carmen Dora Méndez Hernández

AGRADECIMIENTOS

A José Luis, María y Celia por su gran apoyo y comprensión.

A mi madre y mis hermanas por sus revisiones y por estar a mi lado siempre que las necesito.

A mis cuñados Elena y Marcos por su ayuda desde el principio y hasta el final.

A Charo, sin quien esta tesis no habría sido posible, por todo lo que me ha enseñado en estos años, por los momentos buenos que hemos pasado ideando y por ser ejemplo de dedicación y pasión por esta subespecialidad tan bonita.

A Dori, por el empujón final.

A Cristina Niño, Ángel Romo y Carmen Montañez, de la Unidad de Orbitopatía de Graves del Hospital Universitario Clínico San Carlos, porque ha sido un placer trabajar con vosotros.

A Ana Royuela, del Departamento de Estadística de la Fundación de Investigación de Puerta de Hierro, por su inestimable ayuda en el análisis estadístico de este trabajo.

A mi familia y amigos, a mis residentes y compañeros de trabajo, que me han animado a finalizar este proyecto.

Tabla de contenido

1	RESUMEN	12
2	SUMMARY	16
3	INTRODUCCIÓN	20
3.1	CAMPO DE VISIÓN BINOCULAR ÚNICO Y DIPLOPIA	20
3.2	ORBITOPATÍA DE GRAVES	23
3.2.1	<i>Epidemiología</i>	23
3.2.2	<i>Factores de riesgo y prevención</i>	25
3.2.3	<i>Patogenia:</i>	27
3.2.4	<i>Manifestaciones clínicas:</i>	28
3.2.5	<i>Tratamiento:</i>	30
3.3	EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES DE LA MOTILIDAD EN LA OBITOPATÍA DE GRAVES34	
3.4	CALIDAD DE VIDA EN EL PACIENTE CON ORBITOPATÍA DE GRAVES	39
4	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	43
5	ESTUDIO I	46
5.1	OBJETIVOS.....	46
5.2	MATERIAL Y MÉTODOS.....	46
5.2.1	<i>Sujetos del estudio</i>	46
5.2.2	<i>Técnica de medición: Pantalla Plana (PP)</i>	47
5.2.3	<i>Análisis estadístico</i>	49
5.3	RESULTADOS	50
5.3.1	<i>Sujetos Sanos</i>	50
5.3.2	<i>Sujetos con Orbitopatía de Graves</i>	59
5.4	DISCUSIÓN.....	61
6	ESTUDIO II	68
6.1	INTRODUCCIÓN.....	68
6.2	OBJETIVO.....	68
6.3	MATERIAL Y MÉTODOS.....	68
6.4	RESULTADOS.....	70
6.1	DISCUSIÓN.....	71
7	ESTUDIO III	74
7.1	INTRODUCCIÓN.....	74
7.2	OBJETIVO.....	75
7.3	MATERIAL Y MÉTODOS.....	75
7.4	RESULTADOS.....	77

8	CONCLUSIONES.....	88
9	BIBLIOGRAFÍA.....	92
10	PRESENTACIONES EN CONGRESOS	101
11	ABREVIATURAS.....	104
12	ANEXOS	108
12.1	ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO	108
12.2	ANEXO 2: CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA GO-QoL EN ESPAÑOL.....	109
12.3	ANEXO 3: ÍNDICE FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICOS.....	111

RESUMEN

1 RESUMEN

La presente tesis doctoral está centrada en la evaluación de las alteraciones oculomotoras que acontecen en la Orbitopatía de Graves (OG). Se organiza en un estudio principal de validación de la pantalla plana (PP) como instrumento de medición y dos estudios secundarios relacionados con el principal que nos aportan información sobre el uso y aplicaciones de esta ya que la diplopia afecta de forma importante a las actividades cotidianas de la vida de los pacientes que la padecen.

Los cambios en la motilidad ocular de los pacientes con OG juegan un papel importante en los índices de actividad de la enfermedad. Estos cambios han sido tradicionalmente medidos con el perímetro de Goldmann, que evalúa el campo de visión binocular única, y con reflejo de luz en la córnea, que mide las ducciones. Dado que el perímetro de Goldmann ya no se fabrica y es difícil de encontrar, hemos buscado un método que nos permita evaluar estos parámetros y monitorizar los cambios en los mismos.

OBJETIVO

El objetivo principal de esta tesis es la validación de la Pantalla Plana (PP) como instrumento de medición de las ducciones y el campo binocular de no diplopia (CBND) en sujetos sanos y pacientes con OG.

Como objetivos secundarios hemos propuesto determinar el cambio mínimo clínicamente importante (CMCI) en los grados de motilidad ocular a partir del cual se debe considerar progresión de la enfermedad; y valorar la correlación del CBND con la puntuación obtenida en la función visual (FV) del cuestionario específico de calidad de vida de la OG.

MATERIAL Y MÉTODOS.

ESTUDIO I: validación de la pantalla plana como instrumento para la medición de las ducciones y CBND

La pantalla plana surge de la modificación de la pantalla de Weiss añadiendo un mayor número de filas de cuadrados para obtener los valores máximos de las ducciones en 8 posiciones de la mirada. Se evaluaron los valores de los ejes horizontales y verticales de ambos ojos y del CBND, así como el área de estos en sujetos sanos y en pacientes con OG.

La muestra de pacientes procede de la unidad multidisciplinar de OG del departamento de Oftalmología del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid, España. Los sujetos sanos fueron reclutados de entre estudiantes, residentes, personal no clínico y acompañantes de pacientes de la sala de espera de dicho centro.

Se calculó el coeficiente de correlación intraclase (CCI) para valorar la concordancia entre las medidas intra e interobservador.

El método de Bland y Altman se empleó para evaluar la concordancia entre el perímetro de Goldmann y la pantalla plana,

ESTUDIO II: Cálculo del cambio mínimo clínicamente significativo en la motilidad ocular de los pacientes con OG utilizando la pantalla plana.

Se realizó el cálculo del cambio mínimo detectable en los grados de las ducciones a partir la medida del error estándar de los coeficientes de correlación intraclase y el modelo de efectos bidireccionales. Se empleó la fórmula $MDC = 1.96 \times \sqrt{2} \times SEM$ para cada uno de los ejes de CBND en sujetos con OG.

ESTUDIO III: Correlación del campo de no diplopia con el cuestionario de calidad de vida de los pacientes con OG.

El CBND medido con la PP en un grupo pacientes con OG se correlacionó con el cuestionario de calidad de vida específico de esta enfermedad. El CBND y la calidad de vida fueron evaluados mediante correlación de Spearman. La percepción de diplopía y la calidad de vida se calculó mediante test de Kruskal- Wallis.

RESULTADOS

Estudio I

48 sujetos sanos y 14 sujetos con OG fueron reclutados para el estudio. Los CCI globales de las diferentes medidas evaluadas en cada uno de los grupos fueron excelentes: el CCI intraobservador en sujetos sanos fue de 0,864 y en pacientes con OG de 0,882; el CCI interobservador en sujetos sanos fue de 0,784 y en pacientes con OG de 0,867. El CCI de las medidas entre la PP y el perímetro de Goldmann fue de 0,70 (0,31-0,84).

Estudio II

19 pacientes con OG que cumplían los requisitos para la participaron en el estudio fueron seleccionados. El CMCI en el valor del eje superior del CBND fue de 10,3º, el inferior 11,4º y de 12,5º para el lado derecho y 12,3º para el lado izdo.

Estudio III

57 pacientes de los 60 incluidos en el estudio cumplieron los criterios de inclusión. El coeficiente de correlación de Spearman entre el CBND y la puntuación en la FV del cuestionario de calidad de vida fue de 0.53. La medida de los valores medios de percepción de la diplopia y su relación con la FV fue significativa entre los pacientes que presentaban diplopia, ya fuera constante o intermitente, frente a los que no la presentaban ($p=0,04$; $p=0,02$), sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que presentaba diplopia constante y el que la tenía intermitente ($p=0,42$).

CONCLUSIONES

El estudio I demuestra que la Pantalla Plana es un instrumento fiable para la medición de las ducciones y el CBND en pacientes sanos y sujetos con OG presentando elevada reproducibilidad intra e inter observador. Este instrumento

nos aporta información objetiva sobre el estado de la motilidad de los pacientes con OG y puede ser empleado tanto para monitorizar los cambios como para la valoración de resultados en el tratamiento de estos pacientes. Es una prueba rápida, fácil de realizar y de bajo costo. La concordancia de las mediciones realizadas mediante la PP y las del perímetro de Golmann fue buena.

Un cambio en al menos 12º en cualquier dirección del CBND debe considerarse progresión de enfermedad con un intervalo de confianza del 95%. Si el cambio es en los valores superiores de la mirada un valor menor de hasta 10º podría ser significativo.

La propia percepción de la enfermedad por parte de los pacientes con OG es de gran importancia para su manejo y debe tenerse en cuenta. El cuestionario específico de OG es de gran utilidad para este propósito.

El área del CBND tiene buena correlación con la puntuación de FV del cuestionario de calidad de vida de la OG. Así, áreas grandes de CBN se relacionan con mejores puntuaciones de CBND y viceversa. En nuestro estudio, la puntuación en FV y en AP del cuestionario no se correlacionan con el índice de actividad de la enfermedad ni con el tiempo de evolución de esta. Estamos de acuerdo con otros autores que este cuestionario debería ser incluido como resultado en los ensayos clínicos de los pacientes con OG.

2 SUMMARY

Diplopia significantly affects daily life activities of patients that suffer it. Changes in motility in patients with GO play an important role in the progression of the disease. Goldmann perimeter and light reflex (LR) have been considered the gold standard methods of monitoring binocular single visual field (BSVF) and ductions in GO. As Goldmann perimeter is no longer manufactured we decided to look for an objective method that could help us to evaluate those parameters.

Purpose: to validate a flat screen (FS) to assess the BSVF and ductions in normal probands and patients with GO in terms of reproducibility and repeatability. To determine the minimally clinically important difference in (MCID) diplopia in GO patients and to correlate BSVF with visual functioning score of the specific GO quality of life questionnaire (GO-QoL).

Methods:

3 different studies were carried out in the multidisciplinary GO Ophthalmology department of University Clinic San Carlos Hospital in Madrid, Spain.

For the first study, validation of FS for the measurement of BSVF and ductions in normal probands and patients with GO, the Weiss screen was modified by adding rows of squares of similar size to get the highest values for ductions in 8 positions of gaze. Total Horizontal and vertical duction ranges were used. The intraclass correlation coefficient was calculated for ductions and BSVF. Correlation between Goldmann perimeter BSVF and the FS was also assessed using the Bland-Altman method.

For the second study, standard error of measurement (SEM) was estimated from the intraclass correlation coefficient (ICC) for two-way random-effects model and minimal detectable change ($MDC = 1.96 \times \sqrt{2} \times SEM$) at 95% in duction degrees for all 8 axis was calculated. Patients with GO from the hospital were included. Inclusion criteria were baseline and follow up BSVF and diplopia perception of the patient in both explorations, without a prior history of strabismus or diplopia from another cause.

And lastly, BSVF measured with FS was correlated with GO_QOL questionnaire. Patients were recruited consecutively from the multidisciplinary GO department and asked to fill Go-QoL questionnaire. If the patient had diplopia, diplopia questionnaire (DQ) was also included. Those patients with strabismus or diplopia from another cause were excluded.

Results:

Study I: We included 48 healthy subjects and 13 patients with GO. High correlation between observers was obtained for ductions, and BSVF for both groups with overall ICC higher than 0.85. In patients with GO, intraobserver reproducibility with horizontal and vertical excursion was 0.89 and 0.92, respectively; and over 0,784 in healthy subjects. Goldmann vs. FS showed a good concordance in Bland-Altman analysis (ICC: 0,70 (0,31-0,84)).

Study II: 19 patients with GO who met inclusion criteria were included in the study. The CMD for the 95% was calculated for each axis of de BSVF. MCID 95% for the superior measurement was 10,3°, for the inferior 11,4°, and left and right horizontal measurements 12,3° and 12,4°.

Study III: 57 of the 60 patients with GO met inclusion criteria. Spearman Rho coefficient of area of SVF with VF score of de Go-QoL questionnaire was 0,53. Median values of diplopia perception with VF score were significantly different between groups of “never diplopia” and “always diplopia” (p=0,04) and “never diplopia” and “sometimes diplopia” (p=0,02). This parameter was not significantly different between patients with “sometimes” and “always diplopia” (p=0,42). Correlation between duration of the disease and VF and appearance scores were 0,1 and 0.

Conclusion:

Flat screen is a reliable method for measuring ocular motility in normal probands and patients with GO with high degrees of inter and intraobserver reproducibility. It can be used to monitor treatments and to determine progression in follow up visits.

A change in 12° in any direction of the BSVF in patients with GO can be considered progression with 95% of confidence, as other authors have observed.

Self assessment of eye disease in patients with GO is of great importance in management of these patients.

GO-QoL questionnaire is a useful tool for this purpose. Area of BSVF is well correlate with VF score of the GO-QoL questionnaire and so higher areas of BVSF are associated to better VF scores.

VF and APP scores are not well correlated with CAS or duration of the disease. We agree with other authors, that Go-QoL questionnaire should be included as an outcome measure of the clinical studies.

INTRODUCCIÓN

3 INTRODUCCIÓN

3.1 CAMPO DE VISIÓN BINOCULAR ÚNICO Y DIPLOPIA

La visión binocular única es la habilidad de usar ambos ojos simultáneamente de forma que cada ojo contribuye a una percepción común y única. Ésta se produce si existe fijación bifoveolar y correspondencia retiniana normal.

La diplopía se define como la percepción en el campo visual de dos imágenes del mismo objeto, pudiendo asociarse con trastornos oftalmológicos sensoriales o motores.

El campo de visión binocular único o campo de no diplopia (CBND), o binocular single vision field (BSVF) es el área que en condiciones óptimas se podría llegar a ver en 3D o en estereopsis, lo cual requiere de la capacidad de fijación simultánea con ambos ojos. Para conocer este CBND se requiere de una adecuada motilidad ocular y una correspondencia retiniana normal (1).

La calidad del sistema visual binocular se mide con diferentes pruebas, algunas focalizadas en el aspecto sensorial y otras en el motor de la función visual. Estas pruebas deben ser realizadas en circunstancias lo más naturales posibles y desde diferentes distancias para que los resultados sean fiables.

El CBND se mide con el perímetro de arco, el perímetro Goldmann o el de Octopus, usando una mentonera y fijando un estímulo que puede ser una letra o un estímulo luminoso del tipo III4e (de los perímetros de Goldmann y Octopus) (2)(figura 3.1).

Figura 3.1. Perímetros de arco (izquierda), Goldmann (centro) y Octopus (derecha).

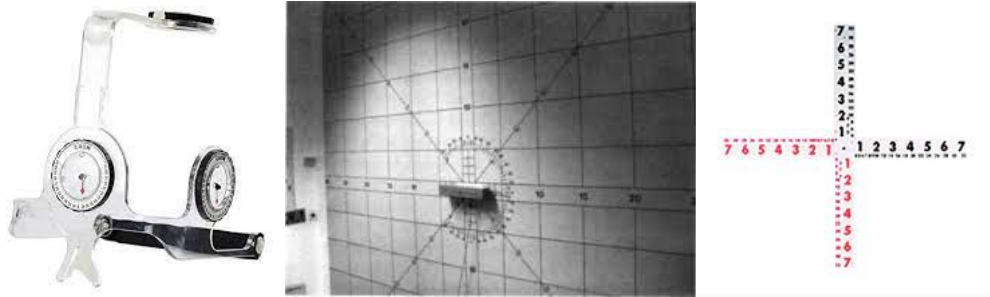


Estos se utilizan en aquellos pacientes que presentan desviaciones incomitantes con diplopia pero que tienen una zona libre de la misma y tienen gran utilidad en el seguimiento así como para analizar el impacto medicolegal de una diplopia.

La prueba se realiza colocando la cabeza del paciente en la mentonera situando los ojos a nivel del punto de fijación central, siguiendo con los ojos la luz o la letra de fijación, que se mueve lentamente desde la posición primaria de la mirada en uno de los ejes, hasta que la percibe doble, momento en que se procede a anotar el valor obtenido. Posteriormente se gira el perímetro de arco o se evalúa otro eje hasta completar los 360°. Tras completar la prueba los puntos marcados se unen formando el área de no diplopia. Si el paciente presenta diplopia en posición primaria de la mirada, el objeto de fijación se sitúa en el área de no diplopia, posteriormente se mueve hasta que el paciente vuelva a presentarla. En determinados puntos, el contorno facial obstruye la visión de un ojo (por ejemplo, la nariz), en estos casos debe practicarse un cover test para asegurar que existe visión binocular ya que el paciente no percibiría diplopia.

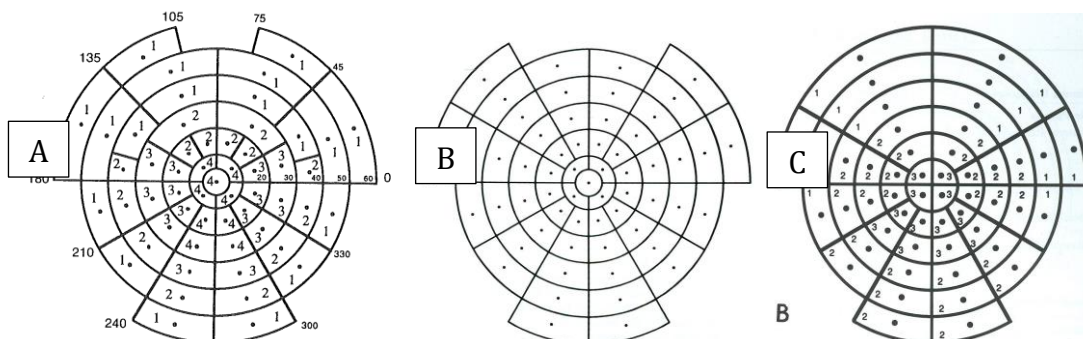
El CBND también puede ser estimado empleando la pantalla de Harms, la pantalla de Maddox o el cervical range of motion (CROM- rango de movimiento cervical) (figura 3.2). Donde se mueve la cabeza del paciente hasta que percibe diplopia en cada una de las 9 posiciones de la mirada.

Figura 3.2. CROM, pantalla tangente de Harms y cruz de Maddox.



De igual forma, el CBND se puede obtener empleando plantillas de medida como las propuestas por Sullivan, Woodruf o Fitzsimons (3-5). La mayoría de ellas están ponderadas en función de la posición de la mirada, con mayores puntuaciones para la posición primaria y la mirada inferior o de lectura (figura 3.3).

Figura 3.3. Plantillas puntuación del CBND. A. Propuesto por Woodruf. B. Modificación de Fitzsimons; C. Modificación de Sullivan ponderando posiciones de la mirada.



La posibilidad de medir y llevar un seguimiento de los movimientos unioculares es una gran herramienta de diagnóstico clínico en pacientes con OG, tal y como demuestran muchos autores (2,6-11).

La evaluación del campo de no diplopia permite monitorizar la progresión de una determinada patología, el efecto de un tratamiento y la mejoría tras una cirugía.

3.2 ORBITOPATÍA DE GRAVES

3.2.1 Epidemiología

La Orbitopatía de Graves (OG), también llamada Oftalmopatía de Graves o enfermedad ocular tiroidea, es una enfermedad autoinmune compleja y poco frecuente que causa importante morbilidad.

A Incidencia y prevalencia

La incidencia de la OG ha sido evaluada por múltiples estudios y ha variado mucho en los últimos años respecto a los estudios de los años 90, en Estados Unidos, que estimaban una incidencia en 16/100.000 mujeres y 3/100.000 hombres al año. El estudio más reciente realizado en Suiza(12), calcula la incidencia en 3.3/100.000 en mujeres y 0.9/100.000 en hombres lo que hace difícil establecer la incidencia real de OG.

Estas diferencias pueden estar manifestando una tendencia a la reducción de la incidencia debido a diferentes factores, como las dificultades en identificar los pacientes con OG leve en los estudios registrados o por la falta de remisión de estos a centros de referencia en OG. Por otro lado, también puede reflejar una reducción en la incidencia por la interacción de entre distintos especialistas, endocrinos, médicos de atención primaria y oftalmólogos y el control de factores de riesgo como el tabaco (13).

La prevalencia en Europa de la OG en la población general es 10/10.000 habitantes (14). Si distinguimos según la severidad de la enfermedad la prevalencia de OG leve es de 5.83/10.000 habitantes, la OG moderada-severa es de 2,96/10.000 y la OG con amenaza para la visión de un 0,12/10.000 (14).

Aproximadamente entre un 25 y un 40% de pacientes con Enfermedad de Graves (EG) presentan enfermedad ocular asociada. De estos, tan solo un 5-6% presenta una OG moderada-severa de los que el 0,3% de pacientes tiene riesgo de pérdida visual.

B Edad, Sexo y Raza

La edad es un factor relevante en la severidad de la enfermedad, aparece más frecuentemente entre la 3ª y 5ª década de la vida.

La proporción de mujeres frente a hombres varía según las series entre 2:1 y 4:1 . Sin embargo, es más severo en hombres y ocurre a una edad mayor.

Históricamente se ha creído que la raza caucásica tiene un riesgo significativamente más alto de desarrollar esta enfermedad pero en el momento actual el rol de los factores étnicos en el desarrollo de la enfermedad es controvertido (13).

C Relación con la disfunción tiroidea

La relación estrecha de la OG con las enfermedades autoinmunes del tiroides, especialmente la Enfermedad de Graves (EG), sustentan la hipótesis de que la OG es una enfermedad mediada por anticuerpos contra uno o más antígenos comunes al tiroides y a la órbita, como los anticuerpos con la hormona Tirotropina (TSH) conocidos como los TSHRabs (15).

La mayoría de los pacientes con OG presentan hipertiroidismo, pero de un 0,2 a un 11% son eutiroideos o hipotiroideos.

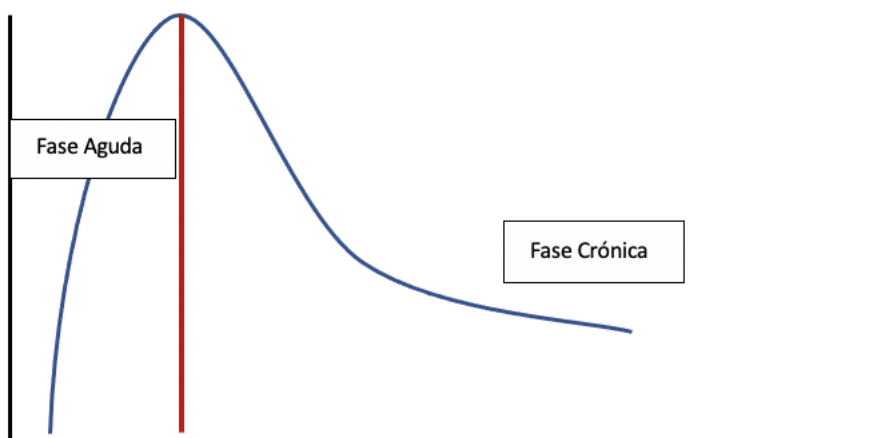
Existe una estrecha relación entre la aparición de la EG y el inicio de la OG, pues hasta en un 85% de los pacientes con OG desarrollan la enfermedad 18 meses antes o después del inicio del hipertiroidismo, lo que hace que una función tiroidea normal no pueda excluir el diagnóstico de OG. El hipotiroidismo y sobre todo el hipertiroidismo, influyen negativamente en el curso de la OG por lo que es crucial la normalización y mantenimiento de la función tiroidea en el tratamiento de estos pacientes (16).

D Historia Natural

Tras la primera descripción de la enfermedad por Rundle and Wilson en 1945 (17) (figura 3.4) , está ampliamente aceptado que la OG cursa con una fase inicial inflamatoria o activa, seguida de la fase en meseta y finaliza con la mejoría clínica que da paso a la fase inactiva sin llegar a la situación basal. No se conoce con

exactitud cuando se llega a la fase inactiva pero se cree que entre 18-24 meses. La OG puede recidivar de forma tardía aunque se trata de una situación muy infrecuente (18).

Figura 3.4. Curva de Rundle.



Se cree que las formas leves de OG raramente progresan a formas más severas, si la función tiroidea está controlada. Sin embargo, las formas moderadas y severas no se puede llegar una conclusión sobre su historia natural pues son manejadas de forma precoz con tratamientos modificadores de la enfermedad. Se cree que la curva descrita por Rundle también es aplicable a los pacientes con formas moderadas a severas de la enfermedad (19).

3.2.2 Factores de riesgo y prevención

Existen múltiples factores de riesgo para la aparición y progresión de la OG y su control afecta de forma positiva al curso de la enfermedad.

El *tabaco* se considera como el factor de riesgo modificable más importante de la enfermedad. El riesgo de padecer OG en pacientes con EG es mayor en fumadores que en no fumadores y además presentan una menor respuesta al tratamiento inmunosupresor. Dejar de fumar reduce el riesgo de padecer exoftalmos y diplopia y es la medida preventiva más importante recomendada por las guías médicas de OG (20).

La *disfunción tiroidea*, tanto el hipotiroidismo como hipertiroidismo, suponen un factor de riesgo para el desarrollo de OG (21): la activación del receptor de TSH por TRAbs (hipertiroidismo) o TSH (hipotiroidismo) contribuyen a la aparición o progresión de la enfermedad orbitaria por lo que el rápido control y mantenimiento de la función tiroidea son esenciales como prevención de la enfermedad (22).

El tratamiento con *Iodo radiactivo* para el hipertiroidismo tiene un riesgo leve de aparición de OG o progresión de esta. El tratamiento con ciclos cortos de corticoides orales se emplea como profilaxis en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo o progresión de la OG o en casos de OG leve o activa, pudiéndose evitar en pacientes que tienen OG inactiva y de larga evolución (22,23).

Un aumento del *estrés oxidativo* se ha asociado con la OG por lo que las guías recomiendan el uso de Selenio , en áreas carentes de este mineral, durante 6 meses en pacientes con diagnóstico de OG leve y de reciente aparición porque mejora los síntomas oculares y enlentece la progresión (22).

Los anticuerpos contra el receptor de la TSH (*TRAbs*) se consideran el único marcador específico de EG y OG (15) y se correlacionan con la puntuación de actividad clínica (clinical activity score CAS) y la severidad de la enfermedad (24) . No existe tratamiento preventivo específico que bloquee la producción de los TRAbs pero si se ha observado que el tratamiento antitiroideo oral y la cirugía de tiroides se asocian a reducción progresiva de la concentración en sangre de estos anticuerpos.

Los niveles elevados de *LDL* se han asociado a un mayor riesgo y severidad de la OG. En pacientes con EG de reciente diagnóstico que presenten dislipemia, debe ser corregida como medida preventiva de OG (25).

Alrededor del 15% de los pacientes con EG que no presentan al diagnóstico OG, la desarrollan entre 3 y 6 meses después. Las formas moderada y severa aparecen en un 2% de los pacientes con OG.

En 2018, el grupo europeo de OG (EUGOGO) desarrolló mediante un estudio multicéntrico prospectivo una puntuación sobre los factores de riesgo que predecían el desarrollo de la OG en pacientes con diagnóstico reciente de

hipertiroidismo de Graves (PREDIGO). Los 4 factores de riesgo clave para el desarrollo de OG fueron el tabaquismo, la inflamación ocular al diagnóstico, el tiempo de duración de la disfunción tiroidea y especialmente, la presencia de títulos elevados de TSHRabs. Esta puntuación resultó ser más útil para identificar aquellos pacientes que no desarrollarían OG durante el tratamiento de su EG (26).

3.2.3 Patogenia:

Con el fin de entender el tratamiento y la patogenia de la OG es importante destacar que la mayoría de los síntomas y signos de la enfermedad pueden ser explicados por el aumento del contenido de la órbita. El fibroblasto orbitario es la célula principalmente implicada en el desarrollo de la enfermedad y es capaz de diferenciarse hacia adipocitos maduros o miofibroblastos. Estas células producen matriz extracelular y hialuronato, e interactúan con las células mononucleares produciendo citokinas y quimiotácticos que perpetúan la inflamación orbitaria, la remodelación tisular y la fibrosis provocando con ello la proptosis y la alteración de la motilidad ocular (27,28).

En la actualidad, gran parte de la investigación se ha centrado en el papel del receptor de la TSH (TSHR) en la enfermedad orbitaria (29). Su rol en la enfermedad tiroidea es bien conocido, sin embargo, por el momento, no se ha podido establecer una relación directa entre la actividad de la enfermedad y los niveles altos de TSHR expresados por las células orbitarias. Esto ha llevado a buscar otros mediadores de la enfermedad, entre ellos el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) que actúa sinérgicamente con la TSH provocando el crecimiento de las células tiroideas. En los pacientes con EG se ha observado un aumento de anticuerpos contra el receptor del IGF-1 (IGF-1R). Estos receptores junto con los de la TSH forman un complejo en la superficie del fibroblasto que es activado por los anticuerpos estimuladores del tiroideo (TSI) e inducen la expresión de moléculas inflamatorias y la síntesis de glucosamino glicanos (30).

Los anticuerpos contra el IGF-1 R incrementan la producción de citoquinas y hialurónico, provocando la expansión del contenido de la órbita y la consecuente proptosis y compresión del nervio óptico (31).

Los linfocitos T y B han sido implicados en la fisiopatología de la OG. La estimulación de los linfocitos B induce la producción de anticuerpos y presentan antígenos a las células T que a su vez segregan citoquinas como el Interferon alfa y la interleukina 4 (IL-4). Los linfocitos T Helper (Th) han sido detectados en tejido adiposo y en los músculos extraoculares, siendo más frecuentes los Th1 en la fase aguda y los Th2 en la crónica de la enfermedad (30).

3.2.4 Manifestaciones clínicas:

La OG se diagnostica con base en las manifestaciones clínicas oculares en el contexto de una disfunción tiroidea sistémica. Sin embargo, hasta en un 20% de los pacientes, los síntomas oculares anteceden a la disfunción tiroidea, en un 40% presentan síntomas oculares concurrentes con la misma, y en un 40% lo desarrollan más tarde (32).

En cuanto a la función tiroidea de los pacientes con OG, un 90% presentan hipertiroidismo, un 4-5% hipotiroidismo y el 5-6% son eutiroideos (33).

Entre los signos clínicos más frecuentes encontramos la retracción palpebral que se produce hasta en el 90% de los casos (34). Otros signos clínicos sugestivos de esta enfermedad son la proptosis, el signo de Von Graefe, el edema palpebral, eritema palpebral, la resistencia a la repulsión del globo ocular, la inyección conjuntival bulbar, la equimosis conjuntival y el estrabismo restrictivo.

Se han descrito dos subtipos de OG aunque muchos de los pacientes presentan características de ambos subtipos. La OG tipo I afecta a personas más jóvenes, mujeres, no fumadoras y presentan predominantemente proliferación de tejido adiposo por lo que se caracterizan por proptosis y retracción palpebral, y tiene un curso insidioso. El tipo II es de rápida evolución, se caracteriza por engrosamiento de los músculos extraoculares y tiende a afectar a pacientes mayores de 60 años, hombres y fumadores. Estos pacientes tienden a desarrollar signos inflamatorios más severos, como edema conjuntival y palpebral, estrabismo restrictivo con diplopia y neuropatía óptica compresiva (NOD)(30,34).

La actividad de la enfermedad se evalúa mediante escalas, el “Clinical Activity Score” (CAS) o “puntuación de actividad clínica” (PAC) es una escala de inflamación de tejidos blandos designada para identificar la OG activa y discriminar qué pacientes pueden beneficiarse del tratamiento inmunosupresor. Emplea una escala binaria para determinar 7 características de inflamación de tejidos blandos como marcadores de actividad de la enfermedad (35).

En el seguimiento de los pacientes, se da valor al incremento en la proptosis, la reducción de la motilidad ocular o el descenso de la agudeza visual, siendo entonces 10 el máximo de puntos de la escala. Una puntuación de PAC de 4 o superior tiene un valor predictivo positivo del 80% y negativo del 64% de responder a CS. Sin embargo, no se ha correlacionado la PAC con el riesgo de desarrollar complicaciones importantes como la diplopia o la NOD (35).

Existe otra clasificación, la VISA que recoge información clínica tanto de severidad como de actividad basándose en datos tanto subjetivos como objetivos. Para la severidad divide las características clínicas de la OG en 4 parámetros: V (visión, NOD); I (inflamación, congestión); S (estrabismo, restricción de la motilidad); A (apariencia, exposición) (36).

La actividad de la enfermedad viene determinada por la impresión subjetiva del paciente sobre el cambio de la misma o por valores objetivos de progresión en cada uno de los 4 parámetros (35).

Habitualmente la severidad de la enfermedad en 3 grados, leve, moderada a severa y severa.

Tabla 3-1. Clasificación de la severidad de la enfermedad.

Grado	Signos y síntomas
<u>Severa</u>	Amenaza a la visión (neuropatía óptica distiroidea, afectación corneal severa)

<u>Moderada a severa</u>	Retracción palpebral >2mm, moderado a severa afectación tejidos blandos, exoftalmos >3mm o diplopia constante/inconstante.
<u>Leve</u>	Retracción palpebral <2mm, afectación leve de tejidos blandos, exoftalmos <3mm, diplopia transitoria o ausente y exposición corneal que responde a lubricantes.

3.2.5 Tratamiento:

El diagnóstico precoz de la OG es de gran importancia para el correcto manejo de la patología y la creación de unidades multidisciplinarias para el tratamiento de esta patología está en desarrollo en los últimos años (13).

A Tratamiento médico:

En la actualidad, múltiples tratamientos médicos y terapias alternativas se están usando para intentar prevenir las complicaciones de la OG y evitar el tratamiento quirúrgico.

Los **corticoesteroides** (CS) se consideran el tratamiento de primera línea durante la fase activa de la enfermedad, ya sea de forma aislada o junto con la radioterapia externa. Se prefiere la vía intravenosa (IV) por superioridad en la duración del efecto y la reducción de los efectos secundarios. Uno de los protocolos habituales de administración es la Metilprednisolona 500mg/semana durante 6 semanas, seguida de 250mg/semana durante otras 6 semanas (37).

El **selenio** es un suplemento mineral con efecto antioxidante que ha demostrado en un ensayo clínico aleatorizado frente a placebo reducir el índice de actividad de la enfermedad, la proptosis y calidad de vida en los pacientes con OG leve tras 6 meses de tratamiento y sin efectos secundarios (38). Su uso está recomendado en aquellas áreas en las que exista déficit conocido de este mineral, sin embargo, el beneficio en áreas no carentes tiene todavía que ser confirmado (37).

El tratamiento **inmunosupresor** de forma aislada o en combinación con CS ha demostrado también su eficacia en el tratamiento de la OG. Así el *Micofenolato Mofetilo* (MMF) demostró presentar buena respuesta en combinación con CS o en monoterapia tanto en los índices de actividad, como en la proptosis y diplopia en pacientes con OG activa moderada a severa a corto y medio plazo(37). Se considera tratamiento de primera línea en combinación con metilprednisolona IV (metilprednisolona IV en dosis acumulativa de 4,5gr a lo largo de 12 semanas + MMF sódico 0,72g al día durante 24 semanas) para los pacientes con OG activa moderada-severa (37).

El beneficio de la *ciclosporina* como tratamiento en monoterapia para la OG es cuestionable. Sin embargo, algunos ensayos clínicos han demostrado su eficacia en combinación con prednisona oral en el tratamiento de la pérdida de visión y la proptosis en los pacientes no respondedores a CS o en aquellos con NOD.

La *azatrioprina* se ha empleado en combinación con CS o radioterapia para el tratamiento de la OG activa con buenos resultados, mientras que el *metotrexato* puede emplearse en aquellos casos no respondedores a CS o con importantes efectos secundarios derivados de los mismos (30).

B Radioterapia orbitaria:

La radioterapia externa orbitaria es un tratamiento empleado desde hace más de 60 años para el tratamiento de la OG por su efecto sobre los linfocitos y fibroblastos en el tejido orbitario. La dosis habitual son 20Gy repartidos en 10 días directamente a la porción retrobulbar de la órbita a través de un puerto lateral, que evita la exposición directa al globo ocular y tejido cerebral. El uso suele realizarse como tratamiento coadyuvante y en raras ocasiones de forma aislada.

Su eficacia sigue siendo controvertida: aunque son muchos los estudios retrospectivos que han encontrado un beneficio similar a los CS, es su uso como coadyuvante a estos lo que parece reducir el riesgo de desarrollar neuropatía óptica distiroidea (DON) en los pacientes con OG severa, y en aquellos que ya la presentaban, puede reducir la necesidad de tratamiento quirúrgico (39). Sin

embargo, no se aprecia mejoría de la proptosis, retracción palpebral o cambio en los tejidos blandos con el tratamiento con radioterapia (40).

En las últimas guías de manejo de OG, la combinación de radioterapia con CS IV puede ser considerado como segunda línea de tratamiento, en especial para pacientes con alteración de los músculos extraoculares (37).

C Terapias biológicas

En los últimos años, los avances en el conocimiento de la patogenia inmunológica de la OG han llevado al desarrollo de nuevas terapias dirigidas hacia las células inmunes y los receptores implicados en esta enfermedad.

Estas terapias parecen presentar mejores perfiles de seguridad y mayor eficacia comparada con los tratamientos tradicionales.

El **rituximab** se ha estudiado como posible tratamiento para la OG con resultados variables según los estudios clínicos, por lo que su eficacia no está del todo demostrada presentando además importantes efectos secundarios.

El anti TNF- α , **Adalimumab**, ha sido estudiado en un pequeño grupo de pacientes observándose mejoría en índices de actividad pero sin afectar a la proptosis o la motilidad ocular por lo que su uso no está extendido. Lo mismo ocurre con su homólogo **Infliximab** (30).

Los resultados más prometedores y los fármacos más estudiados en los últimos años son **Tocilizumab** y **Teprotumumab**.

Tocilizumab ha sido evaluado en diversos ensayos clínicos aleatorizados en España. Se trata de un anticuerpo monoclonal contra la IL-6, una citoquina implicada en la expresión del TSHR en los fibroblastos orbitarios que se administra en 4 infusiones separadas 4 semanas, y tiene un papel importante en el tratamiento de los pacientes con OG activa resistentes a CS (41).

Teprotumumab, es un anticuerpo monoclonal que se une a la porción extracelular del receptor de la IGF-1 bloqueando su activación. Se trata del primer fármaco inmunomodulador aprobado por la FDA para el tratamiento de la OG, que ha demostrado tener efecto modificador de la enfermedad produciendo una reducción en la severidad y actividad de la misma, así como, en la proptosis y calidad de vida de los pacientes. A pesar de sus beneficios y buenos resultados, su incorporación a la práctica clínica rutinaria está limitada en la actualidad por múltiples factores, entre ellos, la falta de información sobre eficacia y seguridad a largo plazo, la falta de estudios comparativos con los CS intravenosos, y sobre todo, la dificultad de su disponibilidad y elevadísimos costes (37,42).

Los resultados a largo plazo de estos nuevos tratamientos pueden cambiar el paradigma del tratamiento en la OG moderada a severa en el futuro (43).

D Tratamiento quirúrgico:

El término que debemos emplear cuando nos referimos al tratamiento quirúrgico de la OG es el de cirugía rehabilitadora, pues va más allá de la simple mejora del aspecto externo (44). Se trata de un proceso largo con múltiples intervenciones y riesgo potencial, por lo que es importante explicarlo bien al paciente. Éste debe asumir inconvenientes derivados del tratamiento, así como entender que la recuperación de la imagen facial no va a ser idéntica a la que presentaba antes de contraer la enfermedad.

Antes de realizar cualquier cirugía rehabilitadora la enfermedad debe estar inactiva al menos 6 meses.

La rehabilitación completa consiste en 4 pasos:

1. Cirugía de descompresión orbitaria (DO): destinada a reposicionar los ojos dentro de las órbitas, en pacientes con proptosis significativa o asimétrica.
2. Cirugía de las alteraciones de la motilidad: en pacientes con diplopia.
3. Cirugía de la retracción palpebral.
4. Blefaroplastia y cejaplastia

El orden en el que se realizan las cirugías es fundamental, puesto que cada procedimiento puede influenciar el siguiente, y se suele esperar unos 3 meses entre procedimientos (45).

3.3 EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES DE LA MOTILIDAD EN LA OBITOPATÍA DE GRAVES

El objetivo principal de la evaluación de las alteraciones musculares en los pacientes con OG es monitorizar la actividad de la enfermedad y documentar los cambios que se vayan produciendo en la motilidad ocular (46).

La evaluación de la visión binocular, las ducciones (los movimientos de los ojos en cada posición de la mirada) y la ciclodesviación (valoración de la torsión ocular) forman parte del protocolo propuesto por el Grupo Europeo de Orbitopatía de Graves (EUGOGO) (47):

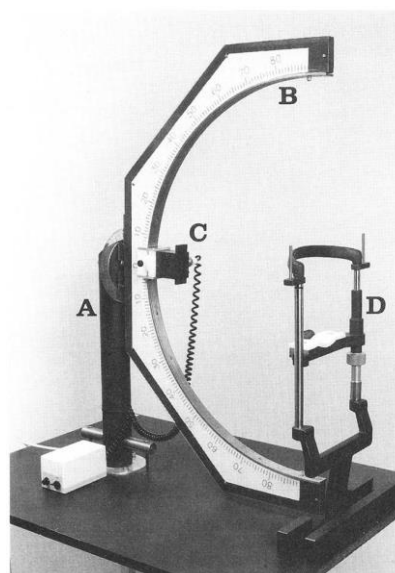
- Medición de la desviación en posición primaria de la mirada y en lectura, medidos mediante prismas y cover test alternante con prismas.
- Medición de las ducciones (monocular) en 4 direcciones de la mirada o en 6 según la función principal de cada músculo extraocular.
- Evaluación de la función sensorial: medición del campo de no diplopia (perímetro de Goldman o pantalla de Harms o Maddox), prueba de prismas y fusión.
- Medición del tortícolis (posición anómala de la cabeza) empleado por los pacientes para compensar la diplopia.
- Evaluación con pruebas de imagen en casos complejos.

Antecedente en la evaluación de la motilidad ocular de la OG

En el año 1957, Yamashiro estableció un método objetivo para cuantificar los movimientos oculares mediante un queratómetro. Pero no fue hasta los años 90 cuando se publicaron diversos métodos para cuantificar los movimientos oculares en pacientes con OG. Mourits y colaboradores, intentaron buscar métodos cuantitativos para sustituir a la clasificación clase IV de NO SPECS sobre afectación de músculos extraoculares que proponía 4 subgrupos, era subjetiva y presentaba

alto grado de desacuerdo entre observadores (48). Para ello realizó la modificación de un perímetro de arco y estableció los valores de normalidad para las 4 posiciones de la mirada (supraversión, infraversión, abducción y adducción) en pacientes sanos y en pacientes con OG. El perímetro de arco modificado (figura 3.5) empleado por Mourits permitió realizar por primera vez la cuantificación objetiva en grados de las ducciones en pacientes con OG (8).

Figura 3.5. Perímetro de arco modificado por Mourits para la evaluación de las ducciones en pacientes con OG.

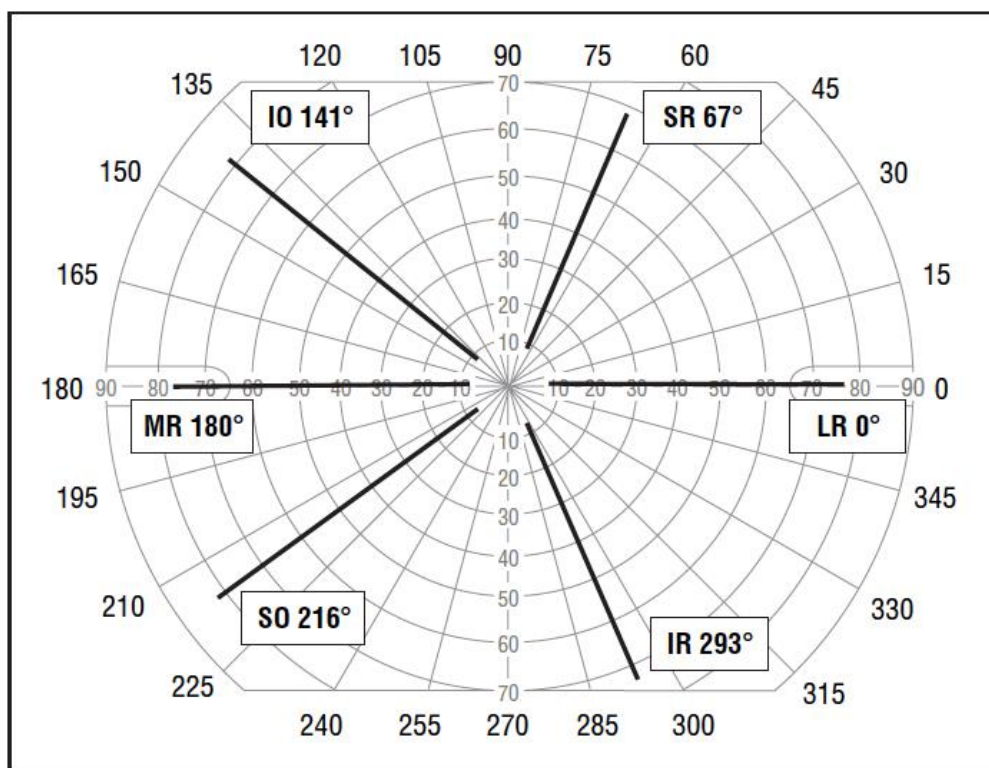


En el año 1997, Steel y colaboradores publicaron un artículo en el que evaluaban el efecto de medicación inmunosupresora y otros tratamientos en pacientes con OG y emplearon 3 métodos para cuantificar la motilidad ocular: campo monocular de fijación (UFOF- Unioculars field of fixation) empleando un perimetro de Goldmann, la pantalla de Hess y el campo binocular de no diplopia CBND, y concluyeron que estos dos últimos métodos se relacionaban de forma muy cercana con la satisfacción del paciente y la función binocular, pero era el campo monocular de fijación el que permitía monitorizar la enfermedad (2).

Un año más tarde, Gerling y colaboradores, evaluaron la reproductibilidad de las mediciones de las ducciones en sujetos sanos y en pacientes con OG mediante el perímetro de Goldmann, encontrando una alta reproductibilidad en las medidas, lo que lo convirtió en el patrón oro para el seguimiento de pacientes con OG (49). En el año 2005, Haggerty realizó una modificación en el método de medición de las ducciones mediante este perímetro, en el que se tenía en cuenta la función de cada

uno de los músculos estableciendo para ello 6 ejes, cada uno en relación con un músculo extraocular(10)(figura 3.6)

Figura 3.6. Modificación de la medición de las ducciones con el perímetro de Golmann. Haggerty 2005.



El estudio de Haggerty y colaboradores sugirió que un cambio en las ducciones mayor de 8º en cualquier eje debía ser considerado como significativo (10).

Desde este momento, múltiples estudios han comparado otros métodos para evaluación de las ducciones y campo de no diplopia con el patrón oro, el CROM, el perímetro de Aimark o el perímetro automático de Octopus, no pudiendo establecerse entre ellos una buena correlación (7,9,50,51).

El CBND ha sido estudiado por Rowe mediante el perímetro de Goldmann y comparándolo con el Octopus, existiendo diferencias estadísticamente significativas en las áreas de los mismos, siendo las áreas del perímetro de Golmann mayores a las del Octopus pero demostrando ser un método aceptable para la evaluación de las ducciones y el CBND (7).

Estrabismo en la orbitopatía de Graves

La afectación en la motilidad ocular en pacientes con OG ocurre en menos de la mitad de los casos y está causada por la inflamación que ocasiona fibrosis y degeneración grasa de los músculos((45)Esta inflamación en la fase activa provoca molestias con los movimientos (dolor) e incluso puede ocasionar hiperemia conjuntival en la inserción escleral del músculo afecto, y no responde bien al tratamiento con esteroides o inmunosupresores.

Un estudio reciente sobre factores predictivos para el desarrollo de estrabismo en pacientes con OG ha determinado la ausencia de los mismos, confirmando lo que se observa clínicamente, una dificultad para predecir qué pacientes desarrollarán estrabismo a lo largo de su enfermedad (52).

La fibrosis que acontece en la fase inactiva determina un estrabismo restrictivo con diplopia.

El número de músculos afectados es variable, pero la afectación de un solo músculo extraocular es rara, siendo más frecuente la afectación muscular bilateral y asimétrica.

El músculo más frecuentemente afectado es el recto inferior, seguido del músculo recto medial y más raramente el músculo recto superior. La afectación del músculo recto lateral es muy infrecuente (53).

La diplopia puede empeorar o incluso aparecer tras la cirugía de descompresión orbitaria (DO) por las alteraciones en la anatomía orbitaria y de la disposición muscular, siendo más frecuente la alteración convergente por desplazamiento hacia las celdillas etmoidales de los músculos rectos medios (54). Son múltiples los estudios en los que se postula que la descompresión balanceada (pared medial y lateral) está dirigida a evitar el desequilibrio de los músculos extraoculares y la diplopia que puede causar la escisión completa de una pared o la cirugía asimétrica. En publicaciones recientes, se ha sugerido que la causa principal del estrabismo tras DO, además de la fibrosis muscular, es una descompresión orbitaria inadecuada o insuficiente (55), y que preservar el soporte íferomedial de la órbita (unión etmoidal y maxilar) disminuye la tasa de diplopia postoperatoria.

El porcentaje de diplopia de nueva aparición tras la DO se ha estimado en un 15%. En aquellos pacientes que presentan diplopia previa a la cirugía (40%), un 50% mejora después de la esta (56).

3.4 CALIDAD DE VIDA EN EL PACIENTE CON ORBITOPATÍA DE GRAVES

La Organización Mundial de la Salud define la calidad de vida relacionada con la salud (HRQL) como los aspectos físicos, psicológicos y sociales de la salud, percibidos por el paciente, que están influenciados por las las experiencias, las creencias y las expectativas de su enfermedad y su tratamiento. En el año 1992, una reunión internacional de 4 sociedades especializadas en OG, determinó la necesidad de incluir la precepción subjetiva de la enfermedad ocular por el paciente a la hora de evaluar el tratamiento de la enfermedad.

La OG es una enfermedad ocular crónica que puede llegar a ser incapacitante tanto por las limitaciones en la función visual como por las consecuencias psicosociales derivadas de la alteración en la apariencia estética del paciente. Estas situaciones, pueden llegar a afectar de forma significativa la calidad de vida de estos pacientes. Sin embargo, no siempre existe una relación clara entre los signos y síntomas de la OG respecto al grado de función visual y salud general del paciente, porque existen factores individuales como las características biológicas y psicológicas, o factores externos, como el entorno social, que hacen que dos pacientes con un mismo cuadro clínico tengan una afectación en la calidad de vida muy diferente (45).

Para conocer la calidad de vida de un paciente existen 4 tipos de cuestionarios: cuestionarios de salud generales, cuestionarios específicos de una enfermedad, cuestionarios específicos de visión y por último entrevistas semi-estructuradas (57).

En el año 1998, un grupo de expertos holandeses desarrolló y validó un cuestionario de calidad de vida específico para OG (GO-Qol). El cuestionario consta de 16 preguntas en relación con dos aspectos bien diferenciados de la enfermedad: (a) las

consecuencias de la visión doble o el déficit visual en la función visual (FV); y (b) las consecuencias psicosociales del cambio en la apariencia física (AF) (58).

En el primer apartado se incluyen 8 preguntas a las que el paciente debe indicar el grado de limitación que presenta en actividades como conducir, leer, ver la tele, pasear, practicar una afición, etc, durante la última semana en una escala 3 grados: severamente limitado (1 punto), un poco limitado (2 puntos) o no limitado (3 puntos). En cuanto a la apariencia, el cuestionario se refiere a las consecuencias psicosociales de los cambios faciales relacionados con la enfermedad, con 8 preguntas sobre si cree que su aspecto externo ha cambiado, si piensa que la gente le mira por la calle o reacciona de forma desagradable, si le dificulta hacer nuevas amistades, etc. todo ello referido a la última semana y graduado en una escala de 3 grados: mucho (1 punto), un poco (2 puntos) y nada (3 puntos). Para obtener la puntuación final se suman las puntuaciones dadas sobre las 8 cuestiones de cada apartado y se transforma en una puntuación de 0 a 100 donde 0 corresponde al peor estado de salud y 100 al mejor (45). Un cambio en el cuestionario de 6 puntos, o 10 puntos en caso de terapias más invasivas, se considera como un cambio significativo en la actividad diaria de estos pacientes.

Respecto a la relación entre la gravedad de la enfermedad y el GO-QoL, ésta se ha correlacionado de forma moderada con el apartado de función visual y de manera muy débil con el de apariencia. Esto se justifica por la distinta percepción de la enfermedad para cada paciente (59).

Este cuestionario de calidad de vida específico para OG pretende ser una herramienta para evaluar la eficacia de distintos tratamientos o posibles efectos secundarios en estudios clínicos, siendo un método sencillo, rápido y que permite individualizar el tratamiento. Se emplea ya de forma rutinaria en los ensayos clínicos del EUGOGO. Se ha adaptado y traducido del original holandés a 15 idiomas (<https://www.eugogo.eu/en/what-do-we-offer/downloads/>). Esta adaptación se consideró una de sus limitaciones ya que culturalmente pueden no compartir determinadas actividades (como montar en bicicleta).

En el año 2011, Fayers y Dolman, validaron un cuestionario específico de OG de tan solo 3 preguntas con una puntuación de 0 a 10 empleando escala visual analógica,

con el que se pretendía medir la calidad de vida global, así como el impacto en la función visual y la apariencia. Presenta fuerte correlación con el cuestionario GO-QoL, pero tiene como limitaciones la falta de validación de las traducciones a otros idiomas y el efecto techo que presenta, donde puede no tener capacidad para establecer progresión sobre todo en aquellos pacientes en los que al inicio presentaban una pobre calidad de vida.

Por último, existe una escala de calidad de vida desarrollada por Yeatts y colaboradores (60), con buena correlación con la gravedad de la enfermedad, pero sin estudios de validación para determinar su eficacia y una dificultad alta para la ejecución (61) por lo que su uso no ha sido extendido a la práctica clínica diaria.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

4 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

Los pacientes con estrabismo restrictivo, como en la Orbitopatía de Graves (OG), presentan diplopia asociada a una reducción muy importante del campo binocular de no diplopia (CBND), lo que afecta de forma severa a su calidad de vida (62). Debido a esto, los cambios de la motilidad ocular de estos pacientes son una medida de gran interés para su seguimiento, teniéndose en cuenta para calcular el índice de actividad de la enfermedad (63).

Habitualmente, la restricción se evalúa usando escalas sencillas que pueden inducir a errores (ej., de -4 a 0 a +4)(8). Con el fin de evitar la subjetividad en la medición de las ducciones, diversos autores compararon distintos instrumentos y encontraron que los perímetros permitían conseguir medidas precisas y reproducibles (7,9,47,64,65).

El perímetro de Goldmann se ha empleado para evaluar estos cambios y se consideró el patrón oro en la medición del CBND. Estos perímetros en la actualidad en nuestro medio son difíciles de encontrar pues han sido sustituidos por los perímetros automáticos, cuyo uso para este fin no se ha extendido por la especificidad en su manejo y la alta demanda por parte de otras patologías. Por todo esto, decidimos buscar un método objetivo y reproducible que nos permitiera medir las ducciones y el CBND en sujetos con OG, utilizando para ello una modificación de la pantalla de Weiss, que hemos denominado pantalla plana (PP).

Se ha estructurado esta tesis en 3 estudios relacionados:

- Un primer estudio de validación de un instrumento, la pantalla plana, para la medición objetiva de las ducciones y campo de no diplopia, y su comparación con el patrón oro.
- El segundo estudio, el cálculo del cambio mínimo clínicamente significativo en la motilidad ocular de los pacientes con OG utilizando la pantalla plana como método de cuantificación de la diplopia.
- Y, por último, la relación del campo binocular de no diplopia con el cuestionario de calidad de vida del paciente con OG.

La hipótesis principal de esta tesis es que las medidas de las ducciones y el CBND realizadas con la pantalla plana son objetivas y válidas, en términos de reproducibilidad y repetitividad.

Como hipótesis secundarias planteamos que existe una buena correlación de los resultados obtenidos en la PP con los obtenidos con el perímetro de Goldmann, y de la medida del CBND en la PP con la calidad de vida en los pacientes con OG.

ESTUDIO I

5 ESTUDIO I

Validación de la pantalla plana como instrumento para la medición del campo de no diplopia y las ducciones en sujetos sanos y pacientes con Orbitopatía de Graves.

5.1 OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es la validación de la pantalla plana (PP) como instrumento para la evaluación del campo binocular de no diplopia y las ducciones en sujetos sanos y en pacientes con Orbitopatía de Graves.

El objetivo secundario de este estudio es determinar la correlación y la concordancia de las mediciones de las ducciones y campo binocular de no diplopia de la pantalla plana con las del perímetro de Goldmann en sujetos sanos.

5.2 MATERIAL Y MÉTODOS

El protocolo del estudio se adhirió a las normas de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación. Se obtuvo consentimiento informado de cada participante (anexo 1).

5.2.1 Sujetos del estudio

Los sujetos sanos del estudio fueron reclutados de forma transversal en el Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid de entre estudiantes, residentes, personal no clínico y acompañantes de pacientes de la sala de espera.

Los criterios de inclusión fueron: ausencia de antecedente de traumatismo u otra enfermedad ocular severa, defecto refractivo bajo (± 0.5 D esférico o ± 1.00 astigmatismo), ausencia de estrabismo o diplopia, agudeza visual superior a 0,1 logmar en cada ojo sin corrección óptica.

Los pacientes con OG fueron reclutados de forma prospectiva entre octubre 2016 y mayo de 2017 en la Unidad Multidisciplinar de Orbitopatía de Graves del Hospital Universitario clínico San Carlos, no se tuvo en cuenta la severidad de la enfermedad pues el objetivo del estudio no está relacionado con este aspecto de la enfermedad

sino con asegurar que esta prueba es válida para paciente con esta enfermedad. Aquellos pacientes con antecedentes de estrabismo o diplopia secundaria a otra patología fueron excluidos de la muestra.

Los datos de filiación recogidos en la historia clínica se trataron con estricto seguimiento de la RGPD, vigente en España y fueron debidamente anonimizados.

5.2.2 Técnica de medición: Pantalla Plana (PP)

La pantalla de Weiss (Jean Weiss, France) se modificó añadiendo filas de cuadrados de idéntico tamaño a los originales hasta un total de 54 cuadros de alto y 60 cuadros de ancho de 2,5cm cada cuadro para obtener ángulos mayores de medición (hasta 60° en cada uno de los ejes). La prueba se realizó a la distancia de 35cm con el fin de permitir futuras comparaciones con el perímetro de Golmann que se realiza a dicha distancia (Figura 5.1).

Figura 5.1. Pantalla Plana

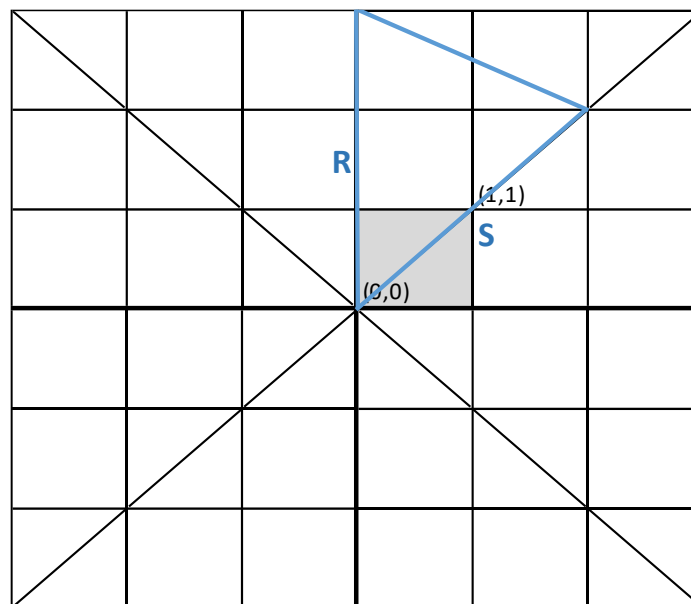


Como objeto de fijación se establecieron letras mayúsculas cada 2 cuadros, de 1,8 cm de tamaño, a lo largo de todos los ejes (0°,45°,90°,135°,180°, 225°,270°, 315°). Con la cabeza fijada en la mentonera el sujeto debe leer las letras en cada uno de los ejes hasta que no le fuera posible identificar la misma o la percibiera doble, anotándose la última letra que era capaz de leer sin diplopia.

Para calcular el ángulo sostenido de cada uno de los puntos se empleó la siguiente fórmula $Atan (n^{\circ}cuadros * 2,5) * 360/2\pi$ en caso de los ejes horizontal y vertical; y $Atan (n^{\circ}cuadros * 3,53) * 360/2\pi$ en los ejes oblicuos. El ángulo se ha expresado en grados.

Para calcular el área del CBND se realiza la suma de cada uno de los triángulos que se forman al unir cada eje con el contiguo con la siguiente fórmula $AREA = \frac{1}{2} * R * S * sen (45)$ y se expresa en cm^2 (figura 5.2).

Figura 5.2. Cálculo del área.



Para la reproducibilidad interobservador las medidas fueron tomadas por dos diferentes observadores (MA y MG) con un intervalo no superior a 4 horas, mientras que para la reproductibilidad intraobservador la medición fue tomada dos veces por el mismo observador (MA) en dos momentos diferentes separados al menos 1 día en sujetos sanos y 1 hora en sujetos con OG. En el grupo de sujetos sanos las mediciones se hicieron para ducciones (8 medidas por ojo) y el CBND, mientras que en los pacientes con OG solo se evaluó el CBND para evitar molestias de dolor con el registro de un mayor número de medidas.

Con el fin de poder controlar el posible sesgo por movimientos de la cabeza del sujeto, se realizó la medida de un eje y del antagonista a continuación, es decir la medida de 0° y de forma seguida la de 180° , 90° - 270° y las diagonales 45° - 225° y 135° - 315° .

Para comparar la PP con el patrón oro, varios sujetos sanos fueron sometidos a mediciones de ducciones y CBND empleando el perímetro de Goldman del Instituto Ramón Castroviejo en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. La medición se realizó colocando al paciente en la mentonera y midiendo en 8 posiciones ($0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, 135^\circ, 180^\circ, 225^\circ, 270^\circ, 315^\circ$) por cada ojo y en binocular (colocando la cabeza en el centro de la mentora), y empleando como estímulo el IIIe4 del perímetro de Goldman como otros autores han empleado (2).

Los valores de las ducciones se calcularon en grados para cada eje ($0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, 135^\circ, 180^\circ, 225^\circ, 270^\circ, 315^\circ$) y también por ejes pareados horizontales (eje 0° + eje 180°), verticales (eje 90° + eje 270°) y ejes oblicuos (eje 45° + eje 225° y eje 135° + eje 315°).

5.2.3 Análisis estadístico

El software estadístico empleado fue STATA® (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC).

Las variables cuantitativas se resumen en su media, desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico en caso de asimetría.

La normalidad de las variables cuantitativas del estudio se verificó mediante las pruebas de kolmogorov- Smirnov y Shapiro-Wilk.

El coeficiente de correlación de Pearson se ha empleado durante mucho tiempo para estimar el acuerdo o desacuerdo de dos valores de medición con variables cuantitativas, sin embargo, se ha demostrado que esta estrategia es incorrecta porque la r de Pearson únicamente mide la intensidad de la asociación y no proporciona información sobre el acuerdo observado. Para cuantificar por tanto la

fiabilidad de las mediciones de variables cuantitativas continuas se debe usar el coeficiente de correlación intraclase (CCI)(66).

El cálculo del CCI intraobservador se realizó empleando el modelo de efectos mixtos bidireccional, medidas individuales y acuerdo absolututo (Two-way mixed effects, individual measurment, absolute agreement) de STATA; y para el CCI interobservador el modelo de efectos mixto bidireccional, medidas medias y acuerdo absoluto (Two-way mixed effects, average measurement, absolute agreement). Se consideró fiabilidad excelente un CCI superior a 0,90, fiabilidad buena entre 0,75 y 0,90, fiabilidad moderada entre 0,4 y 0,75 y fiabilidad baja por debajo de 0,4.

Se analizó la correlación para todas las mediciones entre ducciones por datos pareados, por ejes y el área de cada ojo, así como las medidas de áreas y ejes del CBND, empleando el coeficiente de correlación de Pearson y de Spearman.

El análisis de las diferencias entre las medidas de la PP y el perímetro Golmann se realizó mediante *t*- Student para datos independientes. Las medidas de la pantalla se analizaron de forma independiente para cada ojo y en binocular. La concordancia entre los instrumentos de medida (Goldmann y PP) se realizó mediante el método descrito por Bland y Altman (67).

5.3 RESULTADOS

5.3.1 Sujetos Sanos

Se reclutaron 48 sujetos sanos. La media de edad fue de 32,13 años (DS: 10,98). La mayoría de los sujetos fueron mujeres, 76,6%.

El valor medio de las ducciones en OD para la elevación fue 40,6º y 64,98º para la depresión, y 40,6º y 64,98º en el OI. La tabla 5.1 y la figura 5.3 muestra los valores de cada una de las 8 ducciones analizadas en cada ojo .

Figura 5.3. Campo unioocular OD y OI

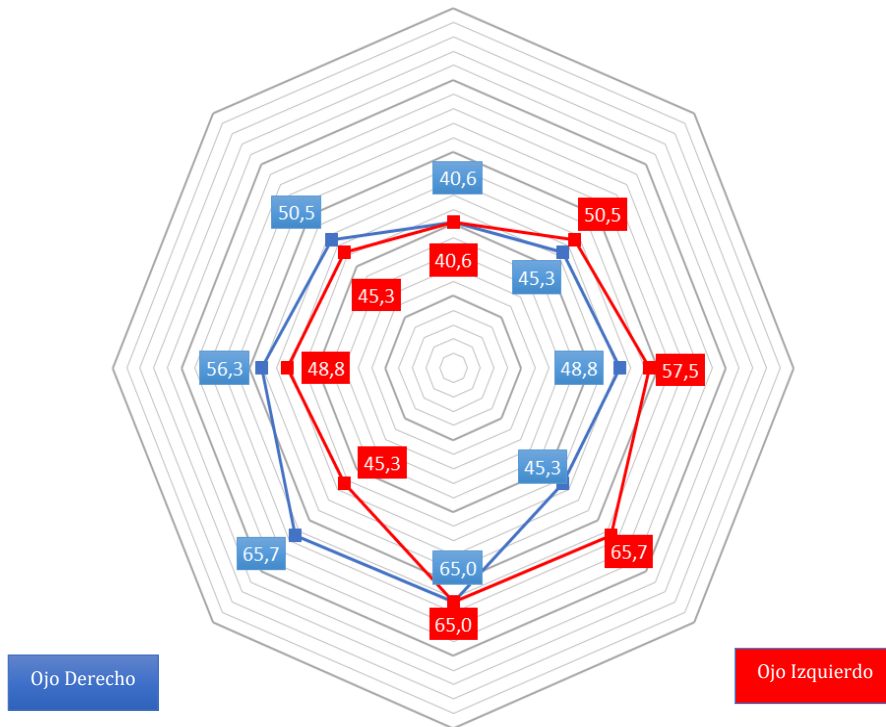


Tabla 5.1. Valores de las ducciones por ejes en cada uno de los ojos.

DUCCIONES OD	N	MEDIANA	P25	P75
0º	45	57,53	53,62	59,74
45º	45	50,47	45,29	50,47
90º	45	40,60	35,54	42,88
135º	45	45,29	38,94	50,47
180º	45	48,81	45,00	52,13
225º	45	45,29	42,27	45,29
270º	45	64,98	63,43	64,98
315º	45	65,77	61,19	69,15

DUCCIONES OI	N	MEDIANA	P25	P75
0º	45	57,53	53,62	59,74
45º	45	50,47	45,29	50,47
90º	45	40,60	35,54	42,88
135º	45	45,29	38,94	50,47
180º	45	48,81	45,00	52,13
225º	45	45,29	42,27	45,29
270º	45	64,98	63,43	64,98
315º	45	65,77	61,19	69,15

0º	45	48,81	45,00	52,13
45º	45	45,29	38,94	50,47
90º	45	40,60	35,54	42,88
135º	45	50,47	45,29	50,47
180º	45	56,31	52,13	58,67
225º	45	65,77	63,66	67,58
270º	45	64,98	63,43	64,98
315º	45	45,29	45,29	50,47

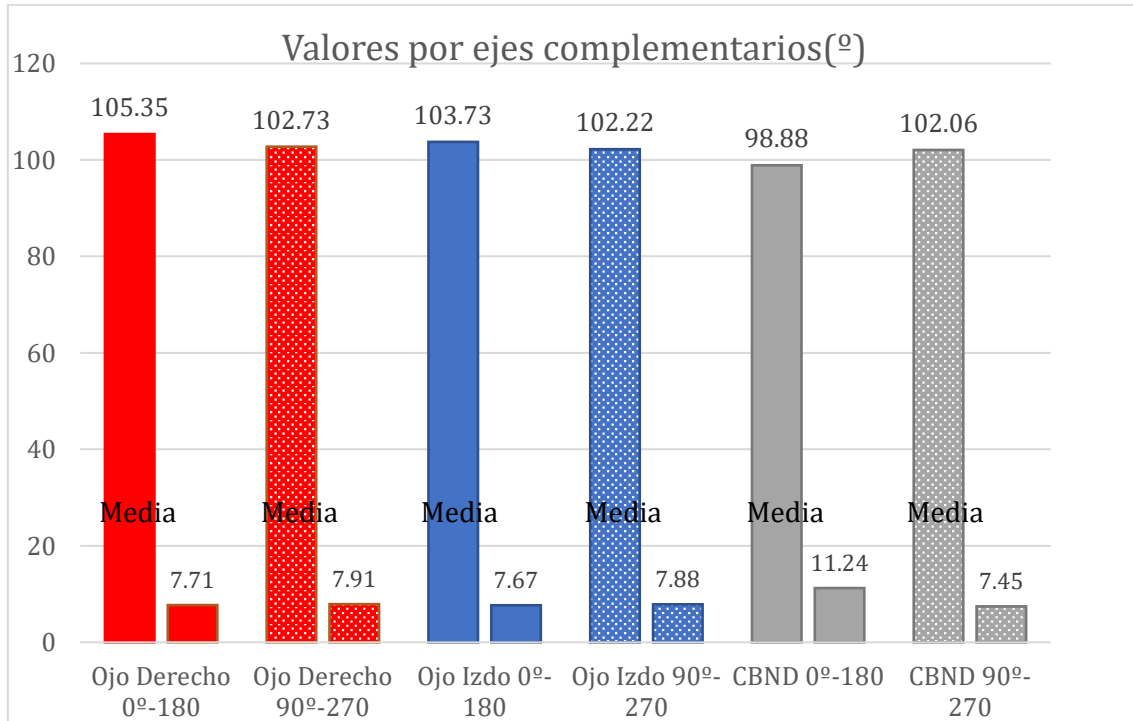
Los valores por ejes de las ducciones de OD y OI se muestran en la tabla 5.1 siendo el eje horizontal de 104,93º y 103,18º respectivamente y el vertical 104,04º en ambos ojos. El área total de ducción de OD fue de 8532,35 cm² (SD 1306,20) y del OI 7614,06 cm² (SD 1318,87).

Tabla 5.2. Valores de las ducciones por ejes complementarios

DUCCIONES OD	N	MEDIANA	P25	P75
EJE 0-180º	45	104,93	100,18	111,19
EJE 45º-225º	45	95,76	89,99	99,00
EJE 90-270º	45	104,04	100,52	106,35
EJE 135º-315º	45	108,52	104,71	114,14

DUCCIONES OI	N	MEDIANA	P25	P75
EJE 0-180º	45	103,18	99,55	109,14
EJE 45º-225º	45	108,95	104,71	114,44
EJE 90-270º	45	104,04	98,31	105,58

Figura 5.4. Valores de ducciones OD y OI y CBND por ejes complementarios.



El valor medio de la elevación para el CBND fue de 40,6°, de la depresión de 64,23°, derecha 52,13^a e izquierda 48,81° Tabla 5.3 y figura 5.5. El valor total del área del CBND fue de 5598,12cm². La tabal 5.4 muestra los valores del CBND por ejes complementarios (vertical, horizontal y oblicuo).

Figura 5.5. Campo binocular de no diplopia en sujetos sanos

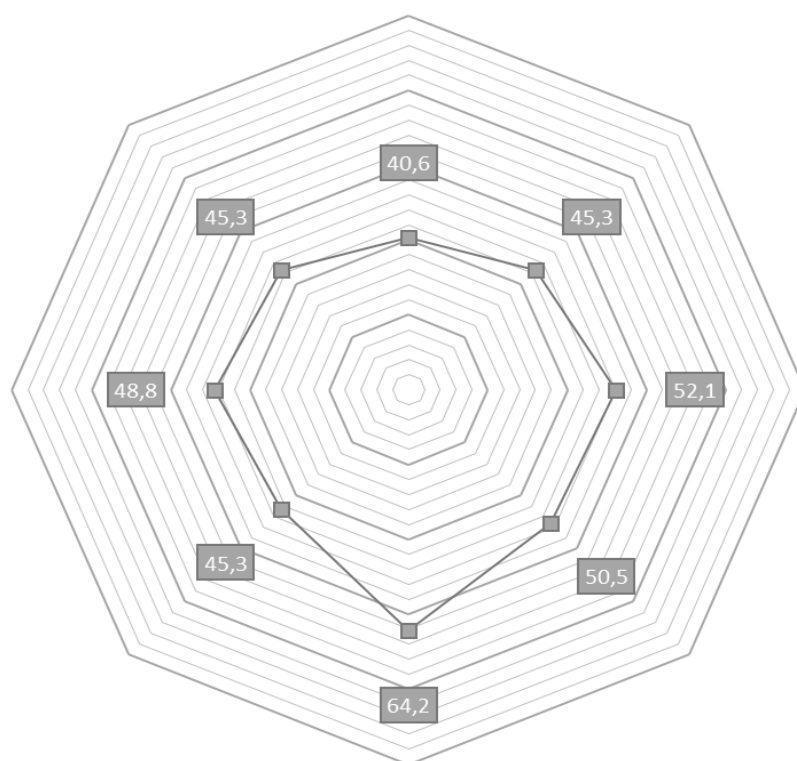


Tabla 5.3. Campo binocular de no diplopia por ejes.

CBND	N	MEDIANA	P25	P 75
SUPERIOR	45	40,60	35,54	40,60
SUP-DERECHA	45	45,29	38,94	50,47
DERECHA	45	52,13	45,00	53,62
INF-DERECHA	45	50,47	45,29	50,47
INFERIOR	45	64,23	63,43	64,98
INF-IZQUIERDA	45	45,29	45,29	50,47
IZQUIERDA	45	48,81	45,00	53,62
SUP-IZQUIERDA	45	45,29	38,94	50,47

Tabla .5.4. Campo binocular de no diplopia por ejes complementarios

CBND	N	MEDIANA	P25	P 75
EJE 0-180º	45	103,18	99,55	109,14
EJE 45º-225º	45	108,95	104,71	114,44
EJE 90-270º	45	104,04	98,31	105,58
EJE 135º-315º	45	96,60	92,47	100,95

A Estudio de concordancia sujetos sanos

Un total de 10 pacientes sanos fueron explorados por dos observadores (MA y MG). La concordancia *inter observador* de las medidas de las diferentes variables con datos pareados de las ducciones y del CBND, fue buena para todas las medidas excepto para los ejes oblicuos (45º-225º y 135º-315º) del OI (se muestran todos los resultados en la tabla 5.5). Por otra parte, el área del CBND sí mostró una concordancia buena inter-observador mayor a la de las ducciones en todos los ejes evaluados. La concordancia de las áreas de ducciones y del CBND fue excelente (tabla 5.6).

Tabla 5.5. Valores de CCI interobservador de meridianos de ambos ojos datos pareados por ejes.

CONCORDANCIA OD	N	CCI INTEROBSERVADOR
EJE 90-270º	10	0,79 (0,26-0,95)
EJE 0-180º	10	0,79 (0,2-0,98)
EJE 45-225º	10	0,85 (0,38-0,96)
EJE 135-315º	10	0,68 (-0,2-0,92)

CONCORDANCIA OI	N	CCI INTEROBSERVADOR
------------------------	----------	----------------------------

EJE 90-270º	10	0,60 (0,1-0,90)
EJE 0-180º	10	0,73 (0,1-0,93)
EJE 45-225º	10	0,22 (-1-0,81)
EJE 135-315º	10	-0,5 (-2-0,76)

Tabla 5.6. Concordancia interobservador campo binocular de no diplopia por ejes complementarios; Concordancia del área de cada ojo y del CBND.

CBND	N	CCI INTEROBSERVADOR
EJE 90-270º	10	0,81 (0,1-0,95)
EJE 0-180º	10	0,89 (0,57-0,97)
EJE 45-225º	10	0,87 (0,46-0,96)
EJE 135-315º	10	0,71 (-0,1-0,92)

AREA	N	CCI INTEROBSERVADOR
OD	10	0,90 (0,63-0,97)
OI	10	0,87 (0,53-0,96)
CBND	10	0,93 (0,39-0,98)

Un total de 11 pacientes sanos fueron evaluados en dos momentos diferentes para establecer la concordancia *intra-observador*. La concordancia de las medidas de las ducciones de ambos ojos por datos pareados por ejes fueron moderadas (tabla 5.7). El CBND sin embargo, presentó una concordancia buena para la mayoría de las medidas salvo los ejes oblicuos, que fue moderada (tabla 5.8). Las medidas del área de las ducciones y del CBND tuvo una concordancia intra-observador buena (tabla 5.9).

Tabla 5.7. Concordancia intra-observador de las ducciones por ejes complementarios.

OD	N	CCI INTRAOBSERVADOR
EJE 90-270º	11	0,89 (0,31-0,97)
EJE 0-180º	11	0,80 (0,3-0,94)
EJE 45-225º	11	0,86 (0,54-0,96)
EJE 135-315º	11	0,84 (0,39-0,95)

OI	N	CCI INTRAOBSERVADOR
EJE 90-270º	11	0,92 (0,6-0,98)
EJE 0-180º	11	0,73 (0,1-0,93)
EJE 45-225º	11	0,87 (0,56-0,96)
EJE 135-315º	11	0,65 (-0,1-0,90)

Tabla 5.8. Concordancia intra-observador campo binocular de no diplopia ejes complementarios

CBND	N	CCI INTRAOBSERVADOR
EJE 90-270º	11	0,94 (0,64-0,98)
EJE 0-180º	11	0,94 (0,77-0,989)
EJE 45-225º	11	0,75 (0,16-0,93)
EJE 135-315º	11	0,87 (0,54-0,96)

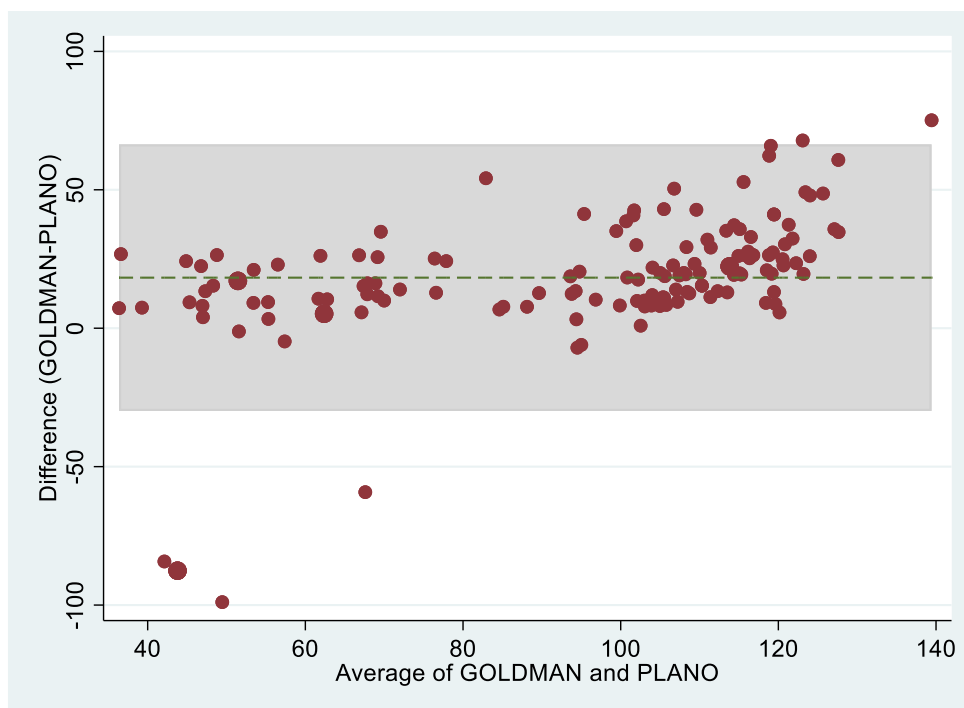
Tabla 5.9. Concordancia intra- observador del área de cada ojo y del área del CBND.

AREA	N	CCI INTRAOBSERVADOR
OD	11	0,9 (0,63-0,97)
OI	11	0,83 (0,5-0,94)
CBND	11	0,88 (0,41-0,97)

B Estudios de las medidas de la Pantalla Plana y Goldmann

Realizamos un estudio en 9 pacientes para evaluar las diferencias de los resultados entre ambos sistemas de medida. El gráfico de Bland y Altman para la concordancia entre pruebas muestra el grado de acuerdo entre los dos métodos de medición. La media de las diferencias de las medidas es 18,23º (Banda de confianza -29.87-66.41) (Gráfico 5.1). El CCI de las medidas entre ambos instrumentos es de 0,70 (0,31-0,84). Las medidas del perímetro de Goldmann en ducciones y CBND fueron sistemáticamente más altas que las de la pantalla plana.

Gráfico 5.1. Concordancia medidas del perímetro de Goldmann y la pantalla plana. Gráfico de Bland- Altman



5.3.2 Sujetos con Orbitopatía de Graves

14 pacientes con OG fueron evaluados por dos observadores (MA y RG) y 6 de ellos dos veces por el mismo observador (MA).

La edad media de los pacientes fue de 46,2 (DS 18,79) años.

El valor medio de la elevación del CBND fue de 29,74 (19,65^o-40,6^o) y el de depresión 53,30^o (48,01^o-57,26^o). El área del CBND fue de 5542 cm².

El valor medio de la medición total vertical fue 81,77^o y de la medición total horizontal 94.27^o.

Tabla .5.10. Valores del campo binocular de no diplopia en pacientes con Orbitopatía Graves

CBND GRAVES	N	MEAN	SD	MEDIANA	P25	P75
SUPERIOR_	14	30,18	14,2251	29,74488	19,65382	40,60129
SUP-DERECHA	14	36,68	15,75459	38,94244	22,00171	50,4788
DERECHA	14	53,27	7,02367	53,5665	48,81407	59,74356
INF-DERECHA	14	48,99	4,629287	47,88409	45,28938	50,4788
INFERIOR	14	51,59	6,576975	53,00774	48,0128	57,26479
INF-IZQUIERDA	14	46,10	6,546385	45,28938	38,94244	50,4788
IZQUIERDA	14	41,06051	9,863519	41,63355	37,875	48,0128
SUP-IZQUIERDA	14	35,34684	18,25436	38,94244	16,85921	50,4788
AREA	14	5542,437	2197,412	5633,226	3519,826	7460,828

A Estudio de concordancia pacientes OG

La concordancia para las medidas tomadas por dos evaluadores fue excelente para todas las medidas superiores y de bueno a excelente para el resto salvo las mediciones inferiores en las que se observó una correlación baja. Si realizamos la

valoración por ejes, la correlación del eje horizontal y vertical entre observadores es buena. La correlación del área del CBND fue excelente. Tabla 5-11.

Tabla 5.11. Concordancia interobservador campo binocular de no diplopia en pacientes con OG. (ejes complementarios y área).

CBND	N	CCI INTEROBSERVADOR
EJE 90-270º	14	0,83 (0,47-0,95)
EJE 0º-180º	14	0,81 (0,19-0,94)
EJE 45-225º	14	0,93 (0,78-0,97)
EJE 135-315º	14	0,90 (0,67-0,97)
AREA	14	0,67 (0,11-0,90)

La concordancia intraobservador se realizó en 6 pacientes y fue excelente salvo para el valor inferior del CBND que fue moderada (CCI: 0,73 (-2-0,97)). La valoración por ejes sí mostró de moderada a buena correlación tanto vertical como horizontal y oblícuo. Siendo el CCI para el eje el horizontal de 0,66 y el vertical de 0,88. El CCI para el área del CBND fue excelente (tabla 5.12).

Tabla 5.12. Concordancia intra-observador campo binocular de no diplopia en pacientes con OG (ejes complementarios y área)

CBND	N	CCI INTRA OBSERVADOR
EJE 90-270º	6	0,66 (0-0,96)
EJE 0º-180º	6	0,88 (0,22-0,98)
EJE 45-225º	6	0,95 (0,64-0,99)
EJE 135-315º	6	0,90 (0,27-0,98)
AREA	6	0,99 (0,88-0,99)

5.5 DISCUSIÓN

La diplopia afecta de forma muy importante las actividades cotidianas de los pacientes que la padecen. En los pacientes con OG, la diplopia tiene un peso esencial en los índices de actividad de la enfermedad (36). Un estudio publicado en 2015 con 210 pacientes con OG, concluyó que la principal causa de cambio en la clasificación de moderada a severa, y por tanto de ser candidato a tratamiento inmunosupresor, fue la diplopia (63).

La medición de la diplopia en estos pacientes comenzó haciéndose al inicio mediante escalas sencillas que dependían de la subjetividad del observador (48). Múltiples estudios han comparado distintos instrumentos para la medida de la diplopia no existiendo un método óptimo hasta la utilización de los perímetros y el estudio del CBND (8).

La medición de las ducciones ha sido ampliamente estudiada en la OG por diferentes grupos. El perímetro de Goldmann ha demostrado ser un método fiable y reproducible para la medición de las ducciones (2,49). Haggerty y colaboradores, mediante una modificación de la medición con el perímetro de Goldmann, determinaron que para considerar progresión en la OG era preciso un cambio en las ducciones de al menos 8º (10). En un estudio multicéntrico de la sociedad internacional de OG, sobre la fiabilidad de la estimación de las ducciones en pacientes con OG, llegaron a la conclusión de que el método del reflejo de la luz sobre la superficie ocular (LR en inglés) tenía una fiabilidad alta y buena correlación intra e interobservador lo que lo convertía en un método rápido y práctico para la evaluación de las ducciones en estos pacientes. A partir de los resultados obtenidos en este estudio determinaron que un cambio en la motilidad ocular de 12º en cualquier dirección de la mirada debía ser considerado como progresión en estos pacientes (65). Ambos métodos se emplean en la evaluación del paciente con OG (47).

El CBND creemos que representa adecuadamente el estado de la motilidad ocular de los pacientes con OG, aunque en aquellos casos en los que exista una diplopia constante, la evaluación de las ducciones de cada uno de los ojos es mandatorio para

establecer un cambio en la motilidad y por tanto una posible progresión de la enfermedad.

El perímetro de Goldmann se ha considerado el instrumento de medida más empleado para monitorizar el CBND tanto en pacientes con OG como en otras patologías que presentan diplopia (8). Debido a la sustitución de estos perímetros por los automáticos, múltiples autores han buscado métodos equiparables al mismo (7,9,10,50,51,68). En nuestro medio, resulta difícil encontrar perímetros de Goldmann, muy pocos centros disponen de ellos y los que los tienen se encuentran en espacios alejados, además de resultar una prueba difícil de realizar y con un tiempo de obtención muy alto para poder ser usado en la práctica clínica diaria. Los perímetros automáticos, aunque se ha comprobado su eficacia para medir las ducciones y el CBND (7), no se emplean de forma habitual pues suelen estar en uso continuo por otros departamentos.

Por este motivo, decidimos buscar un nuevo método para obtención de medidas objetivas de ducciones y CBND. Para nuestro propósito, adaptamos la pantalla de Weiss, que empleamos para valoración de la diplopia, con el fin de obtener un instrumento que nos permitiera calcular las ducciones en grados y el campo de no diplopia de una manera más fácil, visual y objetiva. Se incrementó el tamaño de la pantalla original para que, realizándola a una distancia de 35cm, que se estableció por ser la distancia a la que se realiza el perímetro de Goldmann, se pudiera evaluar el máximo valor de movimiento ocular en cada una de las ducciones descritas en la literatura para dicho perímetro (11).

La elección del objeto de fijación se realizó teniendo en cuenta un tamaño de letra que pudiera ser visible a esa distancia con una visión superior o igual de 20/40 de Snellen o 0,3 logmar. El elegir una letra como objeto de fijación se hizo para asegurar que era percibido con la fovea y no con la retina periférica. Shechtman y Mourits en sus estudios emplearon un estímulo umbral foveal similar (una letra de optotipo) (8,69) y algunos autores (9) consideran que este estímulo es más preciso para evaluar las ducciones que los estímulos supraumbrales empleados por otros (8,64).

La toma de las medidas se hizo de manera sistemática y por ejes empezando por el lado derecho y realizando su complementario, con el fin de eliminar los posibles

movimientos inadvertidos de la cabeza y para que esto no supusiera un sesgo en la toma de medidas. Los cálculos de concordancia de las medidas se realizaron por ejes para evitar este mismo sesgo (10).

La adquisición de medidas de calidad depende de la reproducibilidad y de la validez del método empleado. La reproducibilidad de un instrumento de medida es un prerrequisito para su validez de manera que antes de usar un instrumento para realizar la medición debemos asegurar que lo que mide lo hace de forma reproducible (70). En este estudio hemos comprobado que la pantalla plana es un instrumento de medida que nos permite evaluar de forma objetiva y reproducible las ducciones y el CBND siendo, por tanto, una prueba válida en sujetos sanos y en pacientes OG. La PP nos puede servir para el estudio y seguimiento de múltiples patologías.

Los valores de ducciones y CBND obtenidos mediante la PP son reproducibles y repetibles tanto en sujetos sanos como en pacientes OG y presentan unos índices de reproductibilidad buenos. Si comparamos los valores por ejes (suma de la medida de un eje y su antagonista) conseguimos CCI más elevados, pues presentan menos variabilidad que los ejes aislados al no verse afectados por movimientos inadvertidos de la posición de la cabeza, tal y como Gerling y colaboradores encontraron en sus estudios (49). Los coeficientes de correlación intra e interobservador en el CBND de los pacientes con OG resultaron ser mejores que en sujetos sanos, esto pensamos que puede estar relacionado con la propia enfermedad, los tejidos orbitarios de los pacientes con OG ofrecen una mayor resistencia al movimiento hacia el final del mismo y por tanto el esfuerzo realizado entre la primera y segunda medida resulta en un menor cambio que en los sujetos sanos. Resultados similares a estos aparecen reflejados en el estudio de Gerling (49).

Cuando comparamos las medidas del perímetro de Goldmann con nuestro método plano en sujetos sanos, encontramos que la concordancia entre ambos instrumentos es buena. Sin embargo las medidas del perímetro de Goldmann son más elevadas a las de la PP (de media unos 18°). Esto lo explicamos: (a) por la diferencia entre los instrumentos de medida: el perímetro es un arco y la PP es un plano; así como (b) por el hecho de que el estímulo visual es diferente: en el Goldmann emplea un

estímulo luminoso supraumbral que puede ser visto extrafovealmente, y en la PP empleamos una letra (estímulo umbral) que se ve borrosa cuando ya no se percibe con la fovea o doble en caso de diplopia. Al comparar los resultados de nuestros valores medios obtenidos mediante el perímetro de Goldmann con los obtenidos por Gerling en su estudio, vemos que nuestros valores presentan una mayor magnitud, lo cual puede ser explicado por el diferente método de medida. Ellos apuntaron la máxima desviación observada por el examinador (objetiva) y nosotros la percibida por el paciente (subjetiva). Esta diferencia de método de medida según sea objetivo o subjetivo ya ha sido evaluada por otros autores y determinaban que podría existir una diferencia de hasta 2,5° entre ambas mediciones (65).

Algunos métodos propuestos para la medición de las ducciones en pacientes con OG demostraron tener una baja reproducibilidad interobservador como es el caso del CROM o el test limbar de Kestembaum (50).

Un estudio realizado en el año 2011, que comparaba las ducciones del perímetro de Goldmann con el perímetro modificado de Haggerty y la pantalla tangente de Maddox en pacientes con OG, concluyó que los resultados obtenidos entre el perímetro de Goldmann y su modificación por Haggerty y colaboradores eran intercambiables pero no así con los resultados obtenidos con la pantalla de Maddox, porque se trataba de métodos diferentes de medida: un perímetro y una escala (46). Esto podría explicar por qué nuestro método difiere del perímetro de Goldmann.

El perímetro de Goldmann ha sido comparado con otro perímetro de arco manual para la evaluación de ducciones y el CBND no obteniendo tampoco resultados comparables como es el caso del estudio de Hanif y colaboradores (9). Del mismo modo Rowe y colaboradores lo compararon con el perímetro de Octopus en sujetos sanos y pacientes con diplopia encontrando diferencias en las áreas tanto en monocular como binocular, siendo mayores las presentadas con el perímetro de Goldmann como en nuestro estudio (7). El perímetro automático de Octopus puede ser programado para la medición de las ducciones y el CBND, y se ha considerado un método aceptable para la estimación de estas medidas. Sin embargo su uso no está extendido por la dificultad de disponer de él de forma habitual (las unidades de glaucoma presentan una alta demanda de este), la dificultad para implementar en

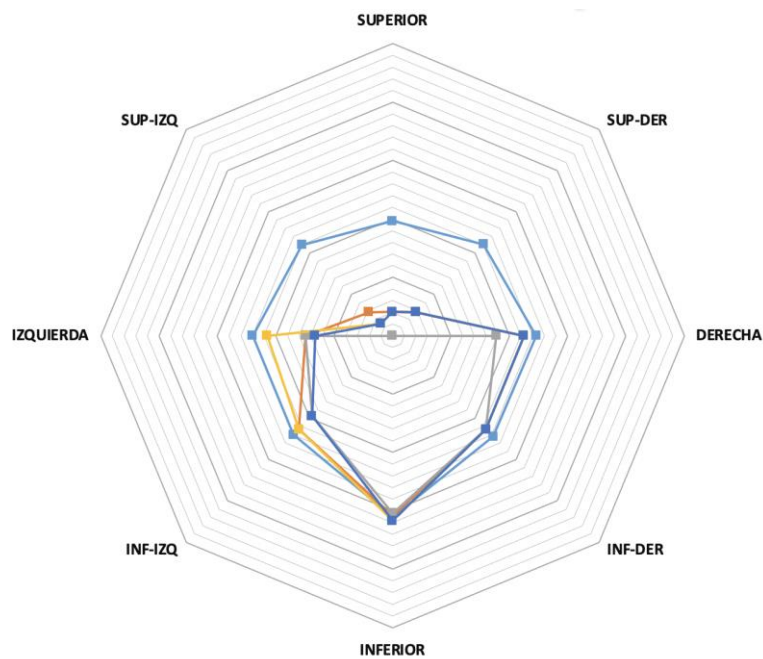
ellos los programas específicos para evaluar ducciones y campo binocular, y la necesidad de tener técnicos entrenados para este fin.

Como ventajas de la pantalla plana frente al perímetro de Goldmann están: (a) la mayor rapidez en la realización de la prueba, lo que permite su realización en la práctica clínica diaria; (b) la posibilidad de realizar la misma a otra distancia distinta de la visión cercana, lo que se adecúa más al día a día del paciente; (c) la posibilidad de calcular el área del campo de no diplopia en cm^2 ; (d) el bajo coste y el escaso espacio que ocupa.

Aunque hemos encontrado diferencias entre la pantalla plana y el perímetro de Goldmann, ambos son reproducibles y repetibles por lo que presentan validez para su uso. Creemos que lo importante, es realizar la medición con el mismo instrumento y la misma metodología para que los resultados sean comparables en el seguimiento del paciente.

En los pacientes con OG hemos encontrado que las medidas más reproducibles son las del campo binocular superior que son las más habitualmente afectadas en estos pacientes (8) y nos permite por tanto obtener medidas fiables de estas mediciones. Varios autores tienen en cuenta, a la hora de tomar decisiones sobre tratamiento inmunosupresor de los pacientes con OG, los cambios que acontecen en las ducciones o CBND y consideran que pueden también ser de ayuda a la hora de monitorizar la respuesta al tratamiento (2,8,10,49). Un cambio superior a 8° o a 12° , dependiendo de los autores, en las ducciones en cualquier dirección, debería tomarse como progresión (10,44). Las áreas calculadas para cada sujeto del CBND con la PP tienen una concordancia excelente interobservador lo que hace de este parámetro un elemento práctico para comparar varias pruebas del mismo paciente (figura 5.6).

Figura 5.6. Evolución del CBND en visitas de seguimiento (azul: CBND pacientes sanos; amarillo: visita 1; naranja: visita 2; azul oscuro: visita 3; gris: visita 4)



Nuestro estudio demuestra que la PP es un método válido para medir las ducciones y el CBND en pacientes con diplopia. A partir de este estudio hemos podido diseñar una pantalla de características similares que evalúa a una distancia mayor el área de no diplopia y que, por tanto, no está influenciada por la visión próxima y nos da una percepción más parecida a la real del paciente con diplopia.

ESTUDIO II

6 ESTUDIO II

Cálculo del cambio mínimo clínicamente significativo en la motilidad ocular de los pacientes con OG utilizando la pantalla plana

6.1 INTRODUCCIÓN

El paciente con OG puede presentar en el curso de su enfermedad alteraciones en la motilidad ocular asociadas a su estrabismo restrictivo.

Muchos centros han evaluado la fiabilidad del perímetro de Goldmann para medir las ducciones en la OG, como método habitual para documentar progresión y respuesta al tratamiento, pero dado que su uso precisa de tiempo y de personal cualificado, otros métodos más sencillos como la técnica del reflejo de luz son más frecuentemente empleados (65).

Existen dos sistemas de evaluación de OG, la VISA (creada por Dolman y Rootman en 2006) más usada en Canadá y Estados Unidos, y la del grupo europeo de OG (EUGOGO) el llamado Puntuación de actividad clínica o PAC (CAS- Clinical Activity Score). Ambas evalúan la actividad y el grado de severidad. La diplopia es un síntoma que ambas tienen en cuenta y consideran que cualquier cambio en las ducciones superior a 12º en la clasificación VISA u 8º en la EUGOGO, en cualquier dirección de la mirada, se puede considerar progresión (65).

6.2 OBJETIVO

Determinar los grados de cambio mínimo de la diplopia en cada uno de los ejes del CBND medido mediante pantalla plana, que se puede considerar clínicamente significativo.

6.3 MATERIAL Y MÉTODOS

El protocolo del estudio se adhirió a las normas de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación.

Se trata de un estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas realizado en la unidad multidisciplinar de OG del Hospital Universitario Clínico San Carlos.

Los pacientes con OG que acudieron a la unidad entre Junio y Diciembre de 2017 fueron reclutados para este estudio. Como criterio de inclusión era preciso que tuvieran una visita inicial con evaluación completa de la motilidad ocular (cover test, ducciones, maddox, test de estereopsis y escala de diplopia) y medición del CBND mediante pantalla plana; y 1 o más visitas de seguimiento en las que se repitiera dicha prueba y además el paciente fuera preguntado respecto a su visión doble y motilidad ocular si se encontraba mejor, igual o peor que la visita previa.

Para la evaluación del CBND se realizó la exploración mediante pantalla plana con la misma metodología seguida en el estudio I en el grupo de pacientes con OG.

El software estadístico empleado fue STATA® (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC).

El cambio mínimo detectable (CMD) es la estimación estadística de la mínima cantidad de cambio de una medida que se corresponde con el mínimo cambio en la capacidad. Se calcula según la fórmula $CMD = 1.96 \times MSE \times \sqrt{2}$, donde MSE es la medida del error estándar. El MSE indica la precisión de una medida, la estabilidad de la misma, y se calcula tomando la raíz cuadrada de la varianza de los pacientes clasificados como "igual". Los pacientes con cambios en la puntuación inferiores o iguales al CMD tienen más de un 95% de probabilidad de que no haya ocurrido cambio real y, por el contrario, los que su puntuación es superior tienen menos del 5% de probabilidad de que el cambio real no haya ocurrido. Esta probabilidad es tan pequeña que se considera que en estos pacientes sí ha habido cambio real. Por tanto, obtener el CMD 95 en los pacientes que aseguran que no han cambiado (están igual) es obtener el Minimal Clinically Important Difference (MCID) que representa la mínima cantidad de cambio en un resultado que puede ser considerado importante por el paciente o el médico.

El MSE fue estimado con el coeficiente de correlación intraclase (CCI) para el modelo de efectos aleatorios bidireccional con la fórmula $MSE = DS \text{ 1ª medida} \times (\sqrt{1 - CCI})$.

6.4 RESULTADOS

19 pacientes con OG fueron evaluados. El criterio ancla para estudiar la diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) fue la percepción de la evolución de la diplopia respecto a la visita anterior. Un 52,6% de los pacientes refirió estar igual, un 15,8% estar mejor y un 31,6% estar peor.

Los CCI para el cálculo del MSE se muestran en la tabla 6.1.

Tabla 6.1. Coeficiente de correlación intraclase para el cálculo de la MSE

MEDIDA EJES CBND	COEFICIENTE CORRELACIÓN INTRACLASE
SUPERIOR	0,94 (0,77-0,98)
INFERIOR	0,68 (-0,34-0,92)
DERECHA	0,45 (-1,4-0,86)
IZQUIERDA	0,81 (0,24 -0,95)
SUPERIOR- DERECHA	0,86 (0,43-0,96)
SUPERIOR- IZQUIERDA	0,9 (0,63-0,97)
INFERIOR- DERECHA	0,28 (-0,91-0,79)
INFERIOR- IZQUIERDA	0,09 (-1-0,78)

El cálculo de la DMCI 95% (MCID 95%) para la medida superior fue de 10,32° por lo que se tiene un 95% de confianza de que un cambio inferior a esa medida no será detectado por el paciente. La DMCI 95% para la medida inferior fue de 11,41°, para la derecha de 12,5°, e izquierada de 12,3°. En la tabla 6.2 se muestran todos los resultados del DMCI 95% para todas las medidas del CBND.

Tabla 6.2. Valores de la DMCI para caja eje del CBND.

MEDIDA	DMCI
SUPERIOR	10,32°
INFERIOR	11,41°
DERECHA	12,5°
IZQUIERDA	12,3°
SUPERIOR- DERECHA	15,2°
SUPERIOR- IZQUIERDA	13,4°

INFERIOR- DERECHA	5,7º
INFERIOR- IZQUIERDA	27,07º

6.1 DISCUSIÓN

La evaluación de las ducciones y el campo de no diplopia en los pacientes con OG tiene un peso importante en el índice de actividad de la enfermedad durante el seguimiento de esta patología. Cambios en la motilidad ocular pueden determinar la necesidad de tratamiento de estos pacientes por incremento en la PAC (44,63).

En la clasificación VISA de OG la evaluación del estrabismo tiene en cuenta 3 aspectos: la presencia de diplopia documentada en 0-3 (0=ausencia diplopia; 1=diplopia con la mirada; 2=diplopia intermitente en posición primaria y 3=diplopia constante) y la fluctuación de esta; la medición de las ducciones medida mediante el reflejo corneal; y la restricción de la motilidad medida de 0-3 (0=ducción > 45º; 1= 30-45º; 2= 15-30º y 3=<15º). Un cambio superior a 12º en cualquier dirección puede ser considerado progresión según la ITEDS (International thyroid disease society). Este valor procede de los coeficientes de repetibilidad encontrados en los distintos estudios que emplean métodos para cuantificar ducciones en los pacientes con OG realizados por Dolman y colaboradores (65).

La clasificación del EUGOGO considera un cambio superior a 8º en el movimiento ocular como progresión, y a diferencia de la anterior clasificación, en esta, tan solo el cambio de la diplopia pero no la restricción es suficiente para indicar progresión. En las primeras publicaciones sobre evaluación del paciente con OG, el punto de corte establecido en la diplopia fue de 5º, los estudios subsiguientes pusieron en entredicho si este era un punto de corte válido y consideraron la necesidad de interpretar de forma secuencial las medidas tomadas en estos pacientes (2,8,49). En 2005, Haggerty y colaboradores realizaron una modificación en el método de medida de las ducciones mediante el perímetro de Goldmann y concluyeron que, además de tratarse de un método fiable, el cambio en las ducciones debía ser de al menos 8º para que fuera tenido en cuenta (10) desde el punto de vista clínico.

Estos valores publicados resultan de los coeficientes de repetitividad de cada uno de los estudios en los que se estimaron las ducciones en pacientes con OG. Creemos que sería más correcto establecer la diferencia mínima clínicamente importante de los grados del campo binocular de no diplopia, pues se calcula teniendo en cuenta la mínima cantidad de cambio requerida para que el paciente note diferencia en la variable que estamos estudiando (en este caso motilidad ocular). Este parámetro ha sido empleado por Terwee y colaboradores para determinar la DMCI en la puntuación del cuestionario específico de calidad de vida en los pacientes con OG tras las distintas modalidades de tratamiento (59).

Nuestro estudio presenta valores muy similares a los que publicó Dolman en su estudio multicéntrico y a partir de los cuales la ITEDS se basa para determinar progresión de la enfermedad en los pacientes. Ellos encontraron un coeficiente de repetitividad de 12º que interpretaron como que el 95% de las segundas medidas tomadas tanto por los medidores expertos como por los nóveles estaban alrededor de los 12º respecto de la primera medida (65). Un cambio en las ducciones de 12º tanto en ejes horizontales como verticales debe ser tenido en cuenta desde el punto de vista clínico como empeoramiento de la motilidad ocular en los pacientes con OG.

El valor del DMCI del eje superior fue de 10,2º indicando que un cambio de menor magnitud en la mirada superior es perceptible por los pacientes. Esto es importante desde el punto de vista clínico pues la diplopia normalmente comienza en miradas extremas (habitualmente en la parte superior del campo de visión binocular) y puede potencialmente progresar hacia la posición primaria de la mirada (63). Los cambios en los ejes superiores deben ser evaluados de forma sistemática.

El conocimiento de la DMCI de nuestros pacientes nos permite tener un valor a partir del cual considerar progresión de la enfermedad y nos ayudará en estudios futuros a evaluar la efectividad que puede tener en los pacientes con OG de nuestro medio un determinado tratamiento médico o rehabilitador.

ESTUDIO III

7 Estudio III

Correlación del campo de no diplopia con el cuestionario de calidad de vida de los pacientes con OG.

7.1 INTRODUCCIÓN

Los pacientes con OG pueden padecer diplopia hasta en un 40% de los casos y esto afecta de forma severa a sus actividades diarias como caminar, trabajar, conducir o leer.

Existen múltiples cuestionarios para evaluar la calidad de vida en el paciente con diplopia, pero dado que la OG afecta a otros aspectos además de la función visual, se han desarrollado cuestionarios específicos de calidad de vida en el paciente con OG (GO-QoL questionnaire) donde se tiene en cuenta la percepción que el paciente tiene de su apariencia (consecuencias psicosociales por el cambio en apariencia física) así como la influencia de la enfermedad en sus actividades diarias (consecuencias visuales, diplopia o déficit visual) (58,62,71).

En 1992, un comité de asociaciones de Enfermedad tiroidea recomendó incluir en la evaluación de los tratamientos de los pacientes con OG la propia percepción que el paciente tenía de su enfermedad ocular (72).

Los primeros cuestionarios fueron desarrollados por Terwee y colaboradores (58) en 1994 y más tarde por Dolman y colaboradores (TED-QoL) en 2011 (53). Estos cuestionarios están ampliamente validados y traducidos a múltiples idiomas con el fin de introducirlos en la práctica clínica diaria como instrumento de valoración de la calidad de vida y su uso en los ensayos clínicos en pacientes con OG es altamente recomendable.

7.2 OBJETIVO

El objetivo de nuestro estudio es valorar la calidad de vida y percepción de diplopia en los pacientes con OG y correlacionarla con diferentes parámetros como el área del campo binocular de no diplopia obtenido mediante pantalla plana, el índice de actividad de la enfermedad, el tipo de diplopia y la duración de la enfermedad.

7.3 MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo de 60 pacientes consecutivos con OG que acudieron a la unidad multidisciplinar de OG del Hospital Universitario Clínico San Carlos entre noviembre de 2017 y mayo de 2018. El protocolo del estudio se adhirió a las normas de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación. Se solicitó consentimiento informado a todos los pacientes (Anexo 1).

Los pacientes fueron sometidos a exploración ocular que incluía puntuación de actividad clínica (PAC o CAS: clinical activity score) de la enfermedad según las recomendaciones del Grupo Europeo de Orbitopatía de Graves (EUGOGO) tabla 7.1, el área del campo binocular de no diplopia (CBND) medido mediante pantalla plana en visión cercana (método validado por nosotros en el estudio I) y la percepción de diplopia por parte del paciente, catalogada como ausente, intermitente o constante.

Tabla 7.1. Puntuación de la actividad clínica del paciente OG propuesta por EUGOGO(68).

Evaluación inicial PAC, puntuación elementos 1-7. PAC 3/7 indica enfermedad activa
<ol style="list-style-type: none">1. Dolor retrobulbar espontáneo.2. Dolor al intentar subir o bajar la vista3. Enrojecimiento de los párpados4. Enrojecimiento de la conjuntiva5. Inflamación de los párpados6. Inflamación de la carúncula y/o de los pliegues7. Edema conjuntival
Evaluación tras seguimiento (1-3 meses), puntuación sobre 10 incluyendo elementos 8-10

8. Aumento de la proptosis >2mm
9. Disminución de la motilidad ocular de 8º en cualquier dirección
10. Descenso de la agudeza visual equivalente a 1 línea de E Snellen.

La calidad de vida fue recogida mediante cuestionario en castellano (GO-QoL Spanish questionnaire) propuesto por Terwee y colaboradores en el que se registran 16 ítems separados en dos grupos: (a) los relacionados con la apariencia; y (b) los relacionados con la función visual. Los pacientes recibieron información verbal y lo rellenaron sin supervisión (anexo 2).

Se compararon los ítems por separado (Apariencia física (AF) y función visual (FV)) con cada uno de los parámetros anteriormente descritos. Para calcular la puntuación de los cuestionarios cada una de las respuestas se puntuaban como “severamente incapacitado” (1 punto), “un poco incapacitado” (2 puntos) o “no incapacitado” (3 puntos). Por otro lado, se separa en dos grupos de preguntas con puntuaciones de 8 a 24 puntos cada grupo, las referentes a FV y las de AF. En las preguntas 1 y 2 sobre conducir o montar en bicicleta se consideraron valores perdidos en caso de ser contestadas como “no conduzco”, “no se montar en bicicleta” y en estos casos se recalculaba la proporción de puntuación dividiendo entre las preguntas contestadas. Si faltaban más de la mitad de las preguntas sin contestar la puntuación no se calculaba y se daba como valor perdido dicho cuestionario. La puntuación final se calcula con la siguiente fórmula $Puntuación\ final = \frac{Puntuación\ parcial - 8}{16} * 100$, siendo el peor estado de salud el 0 y 100 el mejor.

Los criterios de exclusión fueron historia previa de estrabismo en la infancia o diplopia de cualquier otro origen (parálisis oculomotora previa, estrabismo restrictivo miópico, estrabismo secundario a traumatismos, etc).

Se consideraron activos los pacientes con CAS > 3/7 o 4/10 e inactivos aquellos con CAS < o igual a 3.

La correlación entre el CAS y los resultados del cuestionario de calidad de vida se realizaron mediante la prueba U Mann Whitney (mediana; p25-p75). El CBND y la

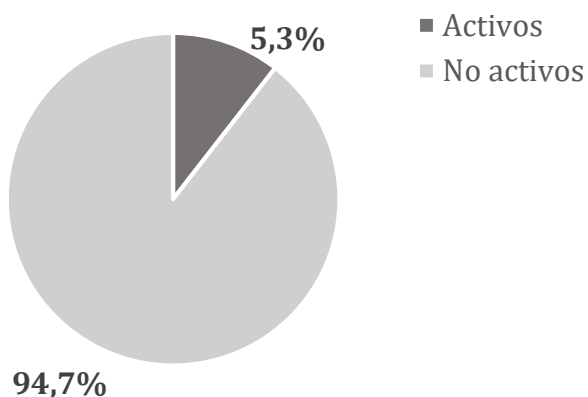
calidad de vida fueron evaluados mediante correlación de Spearman. La percepción de diplopía y la calidad de vida se calculó mediante test de Kruskal- Wallis. Se calculó el ratio como proporción respecto a la media del campo de no diplopia teniendo en cuenta los valores en sujetos normales que se obtuvieron en el estudio I.

7.4 RESULTADOS

52 mujeres y 8 hombres con OG fueron evaluados. 3 pacientes fueron excluidos por presentar historia previa de estrabismo desde la infancia.

El 94,7% de los pacientes eran inactivos mientras que el 5,3% presentaban enfermedad activa (Gráfico 7.1).

Gráfico 7.1. Grado de actividad de los pacientes con OG



Los valores medios de los elementos de los cuestionarios referentes a la función visual (FV) y apariencia (AP) fueron 93,75 puntos (75-100) y 81,25 (62,5-93,75). Se muestran los resultados de cada uno de los elementos del cuestionario según índice de actividad.

Tabla 7.2. Valores de puntuación del cuestionario Go-QoL en función del grado de actividad de la enfermedad.

CAS	QOL	N	MEDIANA	P25	P75	MIN	MAX
INACTIVO	FV	54	93.7	75	100	25	100

	AF	54	81.2	62.5	93.7	6.2	100
ACTIVO	FV	3	81.2	42.8	81.2	42.8	81.2
	AF	3	56.2	43.7	81.2	43.7	81.2
TOTAL	FV	57	93.7	75	100	25	100
	AF	57	81.2	62.5	93.7	6.2	100

N: número pacientes. Min: mínimo; Max: Máximo; P25: percentil 25; P75: percentil 75.

Las diferencias entre los valores de FV y AP entre pacientes activos e inactivos no fueron estadísticamente significativas ($p=0.07$; $p=0.16$ respectivamente).

El 73,7% de los pacientes no presentaba diplopia, el 21% lo hacía de forma intermitente y en el 5,3% la diplopia era constante (Gráfico 7.2).

Gráfico 7.2. Porcentajes según grado de diplopia.

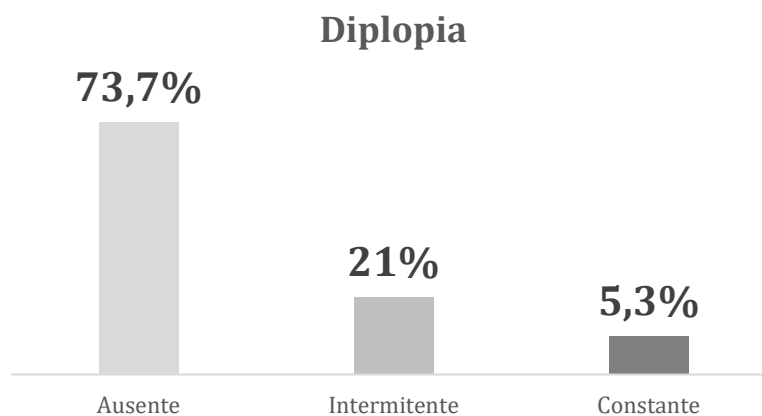


Tabla 7.3. Resumen de valores de puntuación de los cuestionarios, CBND por ejes, área y tiempo de evolución de la enfermedad.

CUESTIONARIOS	N	MEDIANA	P25	P75	MIN	MAX
GO-QOL-FUNCIÓN VISUAL	57	93.75	75	100	25	1

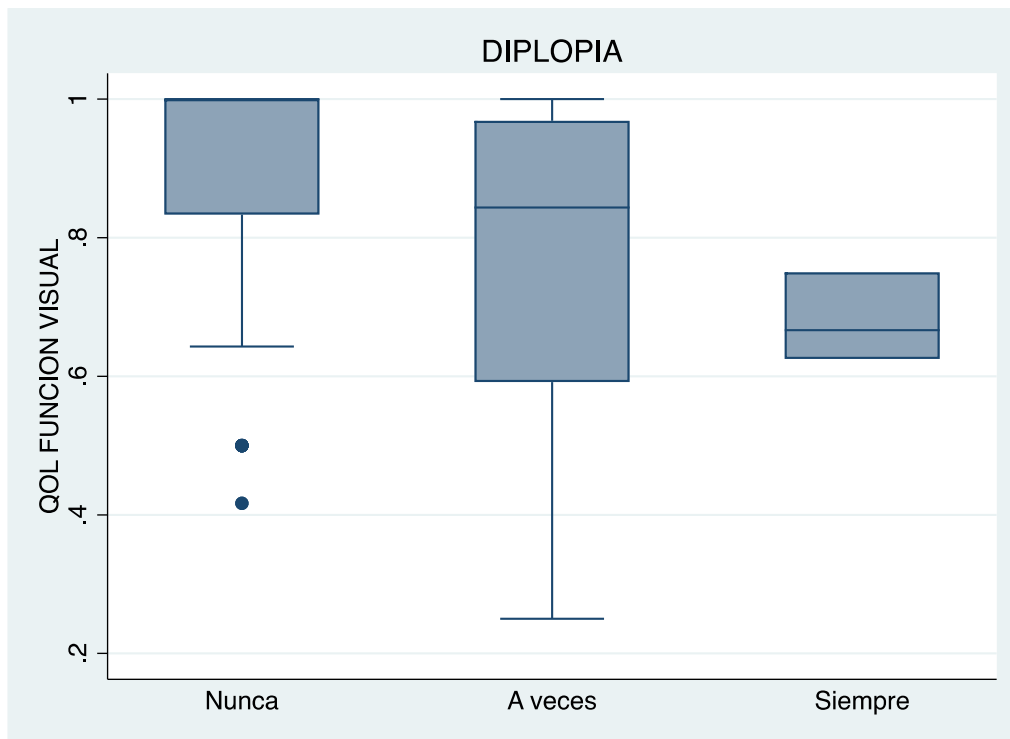
GO-QOL APARIENCIA	57	81.25	62.5	93.75	6.25	1
DIPLOPIA	12	55.87	49.25	90.7	12	100
CBND						
EJE SUPERIOR	57	35.53 ^º	23.19 ^º	40.60 ^º	0	52.12 ^º
EJE INFERIOR	57	60.75 ^º	55 ^º	64.23 ^º	0	64.98 ^º
EJE DERECHA	57	50.52 ^º	45 ^º	55 ^º	0	60.75 ^º
EJE IZQUIERDA	57	50.52 ^º	40.6 ^º	55	0	63.43 ^º
AREA (CM2)	57	5757.32	3858.271	6874.19	0	10506.83
TPO_EVOLUCIÓN (MESES)	53	30.53	15.1	94.4	-1.6	422.9

N: número pacientes. Min: mínimo; Max: Máximo; P25: percentil 25; P75: percentil 75.

El área del campo de no diplopia de estos pacientes fue 5757cm².

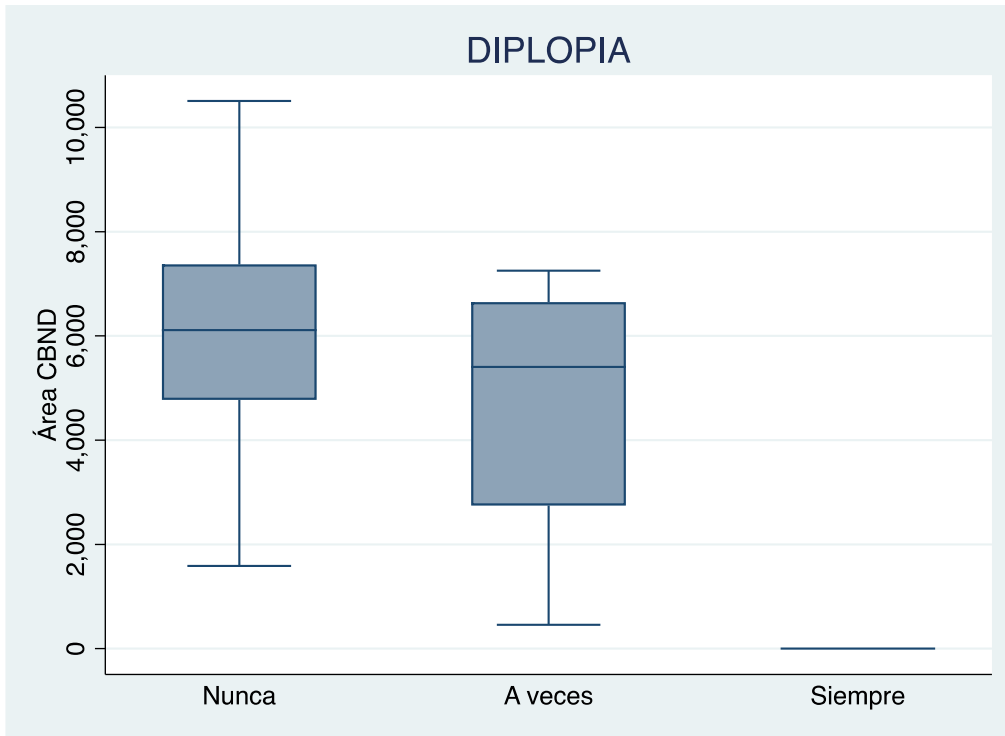
Encontramos diferencias entre la puntuación FV del Go-QoL y la percepción de diplopia siendo estas diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentaban diplopia (ya fuera intermitente o constante) y los que no (p=0,04 y p=0,02), pero no entre ambos tipos de diplopia (p=0,46) (Gráfico 7.2).

Gráfico 7.2. Diferencias en la FV del Go-QoL en función del grado de diplopia.



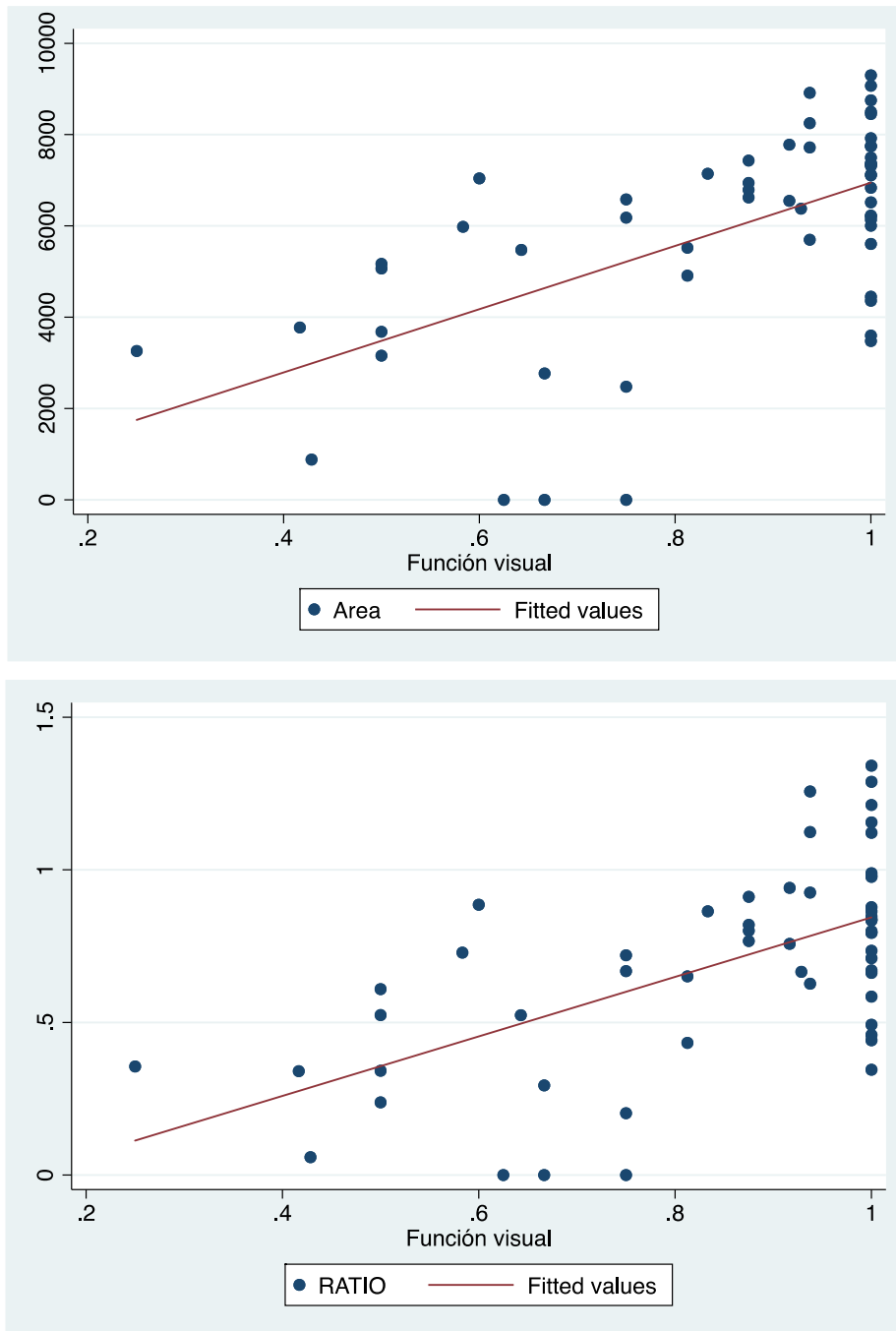
Sin embargo, la diferencia del área del CBND resultó menor de forma significativa entre los pacientes que percibían siempre visión doble y los que no la percibían ($p=0,004$) o la percibían de forma intermitente ($p=0,009$), no así entre los pacientes que nunca la percibían o lo hacían a veces ($p=0,169$) (gráfico 7.3).

Gráfico 7.3. Diferencias en el área del CBND en función del grado de diplopia.



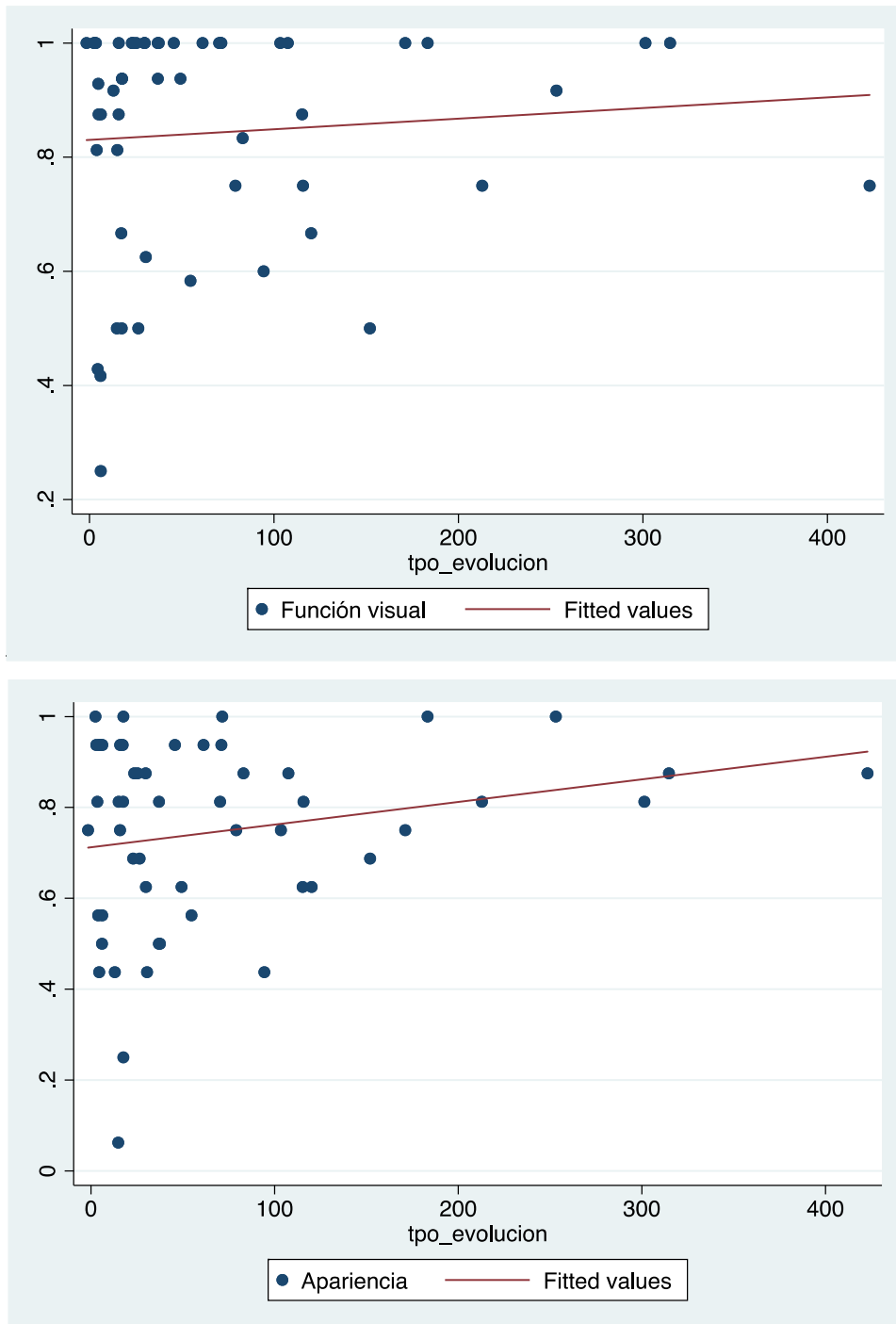
Tanto la correlación entre el área del CBND y el RATIO de esta, y la FV del cuestionario de calidad de vida fue buena con un coeficiente de correlación de 0,53 ($p=0,001$) (gráfico 7.4).

Gráfico 7.4. Correlación entre el área del CBND y la FV del cuestionario GO-QoL (izquierda), y el Ratio (área en función de media de sujetos sanos) y la FV del cuestionario GO-QoL (derecha).



El coeficiente de correlación Rho de Spearman entre la duración de la enfermedad con la FV y AP fue de 0,1 y 0 respectivamente no existiendo por tanto correlación entre la duración de la enfermedad y los parámetros del cuestionario de calidad de vida (gráfico 7.5).

Gráfico 7.5. Correlación entre la FV del cuestionario GO-QoL y el tiempo de evolución de la enfermedad (arriba) y entre la AF del cuestionario GO-QoL y el tiempo de evolución de la enfermedad (abajo).



A 12 de los 15 pacientes que presentaron diplopia se les realizó el cuestionario de diplopia. La correlación entre dicho cuestionario y el área del CBND fue baja con un coeficiente de correlación de -0,24. No se observó tampoco correlación con la FV del cuestionario de calidad de vida con un coeficiente de correlación de 0,23 (gráfico 7.6 y 7.7).

Gráfico 7.6. Correlación entre el cuestionario de diplopia y el área del CBND.

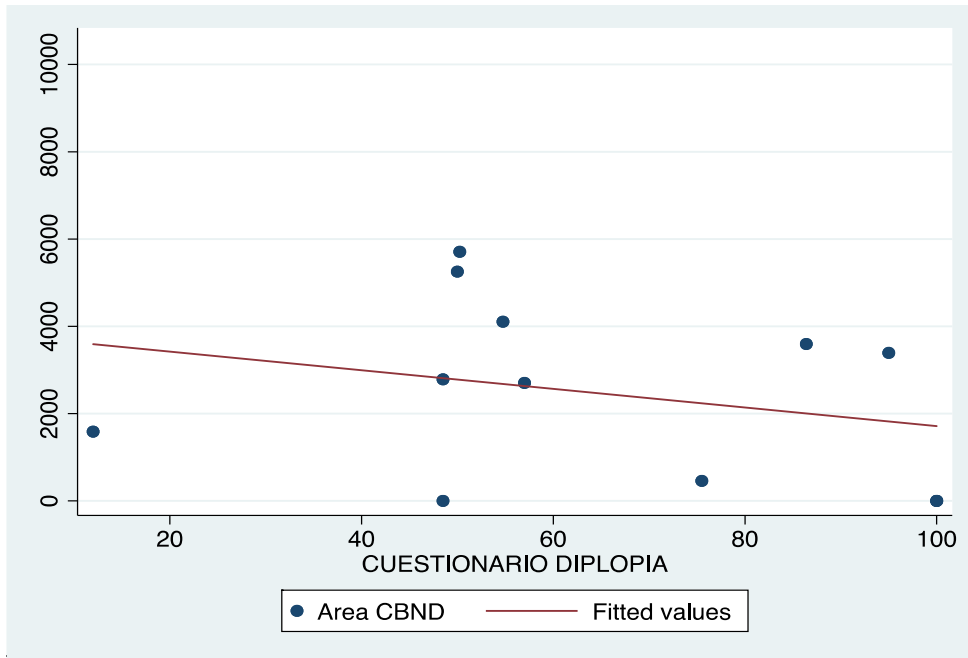
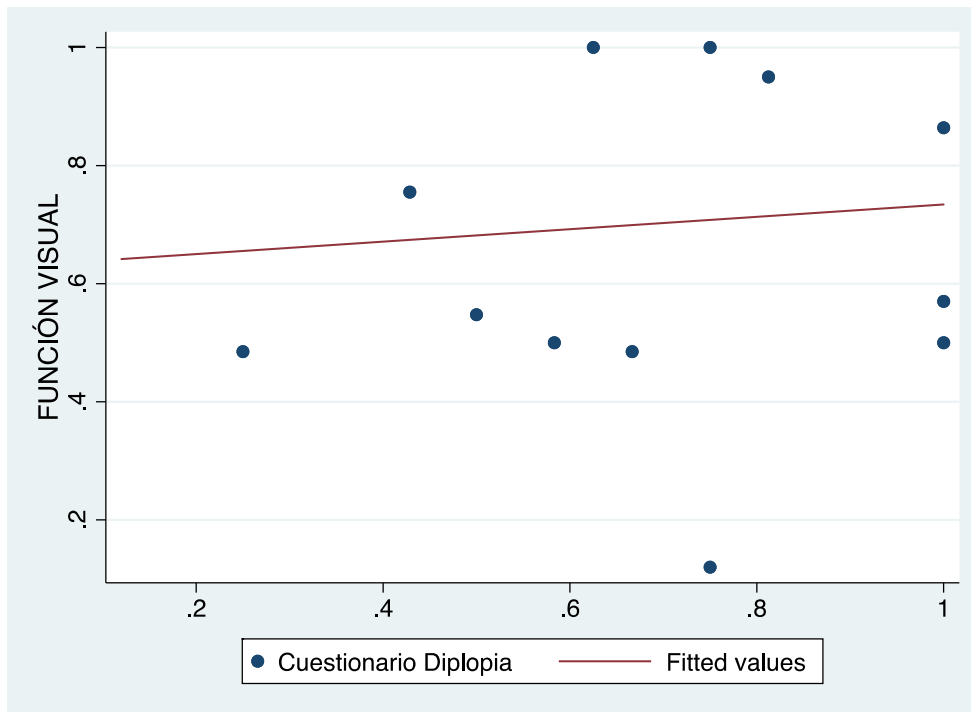


Gráfico 7.7. Correlación entre el cuestionario de diplopia y la FV del GO-QoL.



DISCUSIÓN

La OG es una enfermedad ocular crónica que puede llegar a ser incapacitante tanto por las limitaciones en la función visual como por las consecuencias psicosociales derivadas de la alteración en la apariencia estética del paciente. Estas situaciones, pueden llegar a afectar de forma significativa la calidad de vida de estos pacientes.

Desde el año 1992, se ha considerado necesario incluir en la evaluación y manejo de esta enfermedad la percepción que el paciente tiene de esta, para lo que se generaron los cuestionarios específicos de OG (72).

Este estudio nos ha permitido conocer que existe una correlación buena entre el área del CBND y la función visual del cuestionario de calidad de vida de la OG. De manera que cuanto mayor sea el área del CBND mayor será la puntuación en la función visual del cuestionario de calidad de vida.

Uno de los primeros autores en realizar una comparación de un cuestionario con el campo de no diplopia medido mediante perímetro de Golmann fue Jonathan Holmes. En su estudio comparó el cuestionario de diplopia con el campo de no diplopia medido con perímetro de Goldmann y encontró que el primero representaba mejor la diplopia en el día a día de los pacientes. En nuestro estudio, no encontramos correlación entre el área del CBND y el cuestionario de diplopia, ni entre el cuestionario de diplopia y la FV del cuestionario de calidad de vida de OG.

En los pacientes con OG, Jellema y colaboradores investigaron la correlación entre el cuestionario de calidad de vida de OG y el campo binocular de no diplopia medido mediante pantalla tangente de Maddox tras la cirugía de estrabismo. Encontraron una correlación débil entre la FV del GO-QoL y el CBND ($r=0,417$), lo que explican por la técnica de medición del CBND con la pantalla tangente, que es más lenta y por tanto diferente a los movimientos en la vida real (73).

Cuando comparamos las puntuaciones de FV del cuestionario con el grado de diplopia de los pacientes encontramos diferencias entre aquellos pacientes que presentan diplopia de forma constante y el resto, pero no la hay entre aquellos pacientes que presentan la diplopia de forma intermitente y los que no presentan nunca diplopia. Esto puede deberse a que la intermitencia en la diplopia no tiene

tanto impacto en su vida cotidiana. Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en el CBDN de estos dos grupos, lo que puede justificar que su cuestionario de FV no esté afectado.

El tiempo de evolución de la enfermedad no se correlaciona con la FV o la AF del cuestionario de calidad de vida, ni tampoco existen diferencias en la FV o AF en función de la PAC (activos o inactivos), probablemente explicado por la existencia de factores individuales como las características biológicas y psicológicas, o factores externos, como el entorno social, que hacen que dos pacientes con un mismo cuadro clínico tengan una afectación en la calidad de vida muy diferente (45).

Este cuestionario de calidad de vida específico para OG pretende ser una herramienta para evaluar la eficacia de distintos tratamientos en estudios clínicos. Para ello es preciso establecer unas guías para la interpretación de los cambios en las puntuaciones obtenidas. Terwee y colaboradores, llevaron a cabo un estudio en el año 2000 para definir cual era la diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) en las puntuaciones del cuestionario tras diferentes tratamientos, siendo esto la mínima diferencia en la puntuación que el paciente percibe como beneficiosa y que puede determinar, en ausencia de efectos secundarios graves o costes elevados, un cambio en el manejo del paciente (59). Según esto, en aquellos pacientes que refirieron un cambio subjetivo moderado, la presencia de cambio de puntuación en al menos 6 puntos en cualquiera de las áreas del cuestionario debía ser considerado un cambio importante para el paciente. En los pacientes que refirieron un cambio subjetivo grande o para aquellos que recibieron terapias más invasivas (como descompresión orbitaria o radioterapia) un cambio en 10 puntos debería ser considerado como DMCI. El cambio en 1-5 puntos se considera como no respondedor a tratamiento.

Este estudio puede ser el punto de partida para futuros estudios que nos permitan determinar si existen cambios en la calidad de vida y en el área del CBND de los pacientes con OG tras diferentes tratamientos.

CONCLUSIONES

8 CONCLUSIONES

1. La Pantalla Plana es un instrumento fiable para la medición de las ducciones y el campo binocular de no diplopia con alta reproducibilidad intra e interobservador tanto en sujetos sanos como en pacientes con Orbitopatía de Graves.
2. La Pantalla Plana es un instrumento fácil de usar, rápido, barato, no ocupa espacio de almacenamiento y no precisa de un examinador experimentado para su utilización.
3. Es útil para el seguimiento de los pacientes con diplopia o restricción de la motilidad ocular y proporciona datos objetivos en grados de las ducciones en las diferentes posiciones de la mirada.
4. Nos permite poder conocer la evolución de la motilidad del paciente de forma sencilla y muy visual, comparando los resultados de cada visita y determinando así progresión o mejoría del estado oculomotor.
5. Las medidas realizadas con la pantalla plana tienen buena concordancia respecto a las del perímetro de Goldmann.
6. El cambio mínimo clínicamente importante en la motilidad ocular en la mirada superior es de $10,2^\circ$, en la mirada inferior es de $11,41^\circ$, en la mirada derecha es de $12,5^\circ$ y en la izquierda es de $12,3^\circ$. Debería considerarse progresión de la Orbitopatía de Graves una diferencia igual o superior a estos valores en visitas sucesivas.
7. El cuestionario específico de calidad de vida de la OG (GO-QoL) se correlaciona bien con los síntomas y signos de diplopia (área del CBND de la Pantalla Plana) no así con la duración de la enfermedad o la severidad de esta.

BIBLIOGRAFÍA

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Rowe FJ. Clinical orthoptics. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell; 2012.
2. Steel DHW, Hoh HB, Potts MJ, Harrad RA. Uniocular fields of fixation in thyroid eye disease. *Eye*. 1995 May;9(3):348–51.
3. Woodruff G, O'Reilly C, Kraft SP. Functional scoring of the field of binocular single vision in patients with diplopia. *Ophthalmology*. 1987 Dec;94(12):1554–61.
4. Sullivan TJ, Kraft SP, Burack C, O'Reilly C. A functional scoring method for the field of binocular single vision. *Ophthalmology*. 1992 Apr;99(4):575–81.
5. Fitzsimons R, White J. Functional scoring of the field of binocular single vision. *Ophthalmology*. 1990 Jan;97(1):33–5.
6. Walker MF, Zee DS. Eye-movement recordings in the evaluation of ophthalmologic and neurologic disorders: *Curr Opin Ophthalmology*. 1999 Dec;10(6):401–4.
7. Rowe FJ, Hanif S. Uniocular and binocular fields of rotation measures: Octopus versus Goldmann. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011 Jun;249(6):909–19.
8. Mourits MPh, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Measuring Eye Movements in Graves Ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 1994 Aug;101(8):1341–6.
9. Hanif S, O'Connor A, Rowe F. Measuring Uniocular Fields of Rotation: Modified Goldmann Perimetry Versus Aimark Perimetry. *Strabismus*. 2014 Sep;22(3):125–32.
10. Haggerty H. A Modified Method for Measuring Uniocular Fields of Fixation: Reliability in Healthy Subjects and in Patients With Graves Orbitopathy. *Arch Ophthalmol*. 2005 Mar 1;123(3):356.
11. Gerling J, Lieb B, Kommerell G. Duction ranges in normal probands and patients with Graves' ophthalmopathy, determined using the Goldmann perimeter. *Int*

- Ophthalmol. 1997 1998;21(4):213–21.
12. Abraham-Nordling M, Byström K, Törring O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol.* 2011 Dec;165(6):899–905.
 13. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol.* 2020 Nov 30;11:615993.
 14. Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Apr 20;12(1):72.
 15. Diana T, Ponto KA, Kahaly GJ. Thyrotropin receptor antibodies and Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest.* 2021 Apr;44(4):703–12.
 16. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A, van der Gaag R. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med.* 1990 May;150(5):1098–101.
 17. Rundle FF, Wilson CW. Development and course of exophthalmos and ophthalmoplegia in Graves' disease with special reference to the effect of thyroidectomy. *Clin Sci.* 1945;5(3–4):177–94.
 18. Selva D, Chen C, King G. Late reactivation of thyroid orbitopathy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2004 Feb;32(1):46–50.
 19. Menconi F, Leo M, Sabini E, Mautone T, Nardi M, Sainato A, et al. Natural history of graves' orbitopathy after treatment. *Endocrine.* 2017 Aug;57(2):226–33.
 20. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA.* 1993 Jan 27;269(4):479–82.
 21. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and Prevention of Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid.* 2002 Oct 1;12(10):855–60.

22. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, 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):9–26.
23. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(4):167–86.
24. Gerding MN, van der Meer JWC, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52(3):267–71.
25. Stein JD, Childers D, Gupta S, Talwar N, Nan B, Lee BJ, et al. Risk Factors for Developing Thyroid-Associated Ophthalmopathy Among Individuals With Graves Disease. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Mar 1;133(3):290–6.
26. Wiersinga W, Žarković M, Bartalena L, Donati S, Perros P, Okosieme O, et al. Predictive score for the development or progression of Graves' orbitopathy in patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2018 Jun;178(6):635–43.
27. Smith TJ, Hegedüs L, Douglas RS. Role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) pathway in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun 1;26(3):291–302.
28. Taylor PN, Zhang L, Lee RWJ, Muller I, Ezra DG, Dayan CM, et al. New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Feb;16(2):104–16.
29. Smith TJ. TSHR as a therapeutic target in Graves' disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2017 Apr 3;21(4):427–32.
30. Men CJ, Kossler AL, Wester ST. Updates on the understanding and management of thyroid eye disease. *Ther Adv Ophthalmol*. 2021 Jan;13:251584142110277.

31. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2016 Oct 20;375(16):1552–65.
32. Eckstein AK, Lösch C, Glowacka D, Schott M, Mann K, Esser J, et al. Euthyroid and primarily hypothyroid patients develop milder and significantly more asymmetrical Graves ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol*. 2009 Aug;93(8):1052–6.
33. Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1994;92:477–588.
34. Dolman PJ. Evaluating Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun;26(3):229–48.
35. Dolman PJ. Grading Severity and Activity in Thyroid Eye Disease. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2018 Jul;34(4S):S34–40.
36. Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E, Velázquez-Villoria Á, Galofré JC. Graves' Ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO Classification, Assessment, and Management. *J Ophthalmol*. 2015;2015:249125.
37. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021 Aug 27;185(4):G43–67.
38. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*. 2011 May 19;364(20):1920–31.
39. Morin J, Dolman PJ. Challenges and developments in both surgical and non-surgical treatments for thyroid eye disease. *Expert Rev Ophthalmol*. 2018 Mar 4;13(2):105–12.
40. Bradley EA, Gower EW, Bradley DJ, Meyer DR, Cahill KV, Custer PL, et al. Orbital radiation for graves ophthalmopathy: a report by the American Academy of

Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2008 Feb;115(2):398–409.

41. Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Perez-Pampin E, Romo Lopez A, Rodríguez Alvarez FM, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*. 2018 Nov;195:181–90.
42. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1748–61.
43. Khong JJ, McNab A. Medical treatment in thyroid eye disease in 2020. *Br J Ophthalmol*. 2021 Mar;105(3):299–305.
44. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol*. 2008 Mar 1;158(3):273–85.
45. Genol Saavedra I, Toledano Fernández N. *Orbitopatía de graves*. Barcelona: Glosa; 2011.
46. Jellema HM, Baader A, Pitz S, Prick L, Wiersinga WM, Mourits MP. Comparison of cyclodeviation and duction measurement in Graves' orbitopathy patients using different devices. *Strabismus*. 2011 Jun;19(2):43–51.
47. Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, Boboridis K, et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol*. 2006 Sep;155(3):387–9.
48. Frueh BR. Why the NOSPECS classification of Graves' eye disease should be abandoned, with suggestions for the characterization of this disease. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 1992;2(1):85–8.
49. Gerling J, Lieb B, Kommerell G. Duction ranges in normal probands and patients with Graves' ophthalmopathy, determined using the Goldmann perimeter. :9.

50. Kupersmith MJ, Fazzone HE. Comparing Ocular Muscle Limitation Tests for Clinical Trial Use. *ARCH OPHTHALMOL*. 2004;122:2.
51. Holmes JM, Leske DA, Kupersmith MJ. New Methods for Quantifying Diplopia. *Ophthalmology*. 2005 Nov;112(11):2035–9.
52. Lin TY, Li N, Yeh MW, Leung AM, Rootman DB. Prognostic indicators for the development of strabismus among patients with graves' ophthalmopathy. *J Clin Transl Endocrinol*. 2017 Sep;9:38–40.
53. Akbari MR, Mirmohammadsadeghi A, Mahmoudzadeh R, Veisi A. Management of thyroid eye disease-related strabismus. *J Curr Ophthalmol*. 2019 Nov;S2452232519301763.
54. Eckstein A, Esser J, Oeverhaus M, Saeed P, Jellema HM. Surgical Treatment of Diplopia in Graves Orbitopathy Patients. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2018 Jul;34(4S):S75–84.
55. Roncevic R, Savkovic Z, Roncevic D. Results of diplopia and strabismus in patients with severe thyroid ophthalmopathy after orbital decompression. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62(3):268.
56. Willaert R, Maly T, Ninclaus V, Huvenne W, Vermeersch H, Brusselaers N. Efficacy and complications of orbital fat decompression in Graves' orbitopathy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020 Apr;49(4):496–504.
57. Estcourt S, Quinn AG, Vaidya B. Quality of life in thyroid eye disease: impact of quality of care. *Eur J Endocrinol*. 2011 May;164(5):649–55.
58. Terwee CB, Gerding MN, Dekker FW, Prummel MF, Wiersinga WM. Development of a disease specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy: the GO-QOL. *Br J Ophthalmol*. 1998 Jul 1;82(7):773–9.
59. Terwee CB, Dekker FW, Mourits MP, Gerding MN, Baldeschi L, Kalmann R, et al. Interpretation and validity of changes in scores on the Graves' ophthalmopathy

- quality of life questionnaire (GO-QOL) after different treatments. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Mar;54(3):391–8.
60. Yeatts RP. QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH GRAVES OPHTHALMOPATHY. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2005 Dec;103:368–411.
 61. Lee THB, Sundar G. Quality of Life in Thyroid Eye Disease: A Systematic Review. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2020 Apr;36(2):118–26.
 62. Wiersinga WM. Quality of life in Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun;26(3):359–70.
 63. Laurberg P, Berman DC, Pedersen IB, Andersen S, Carlé A. Double Vision Is a Major Manifestation in Moderate to Severe Graves' Orbitopathy, but It Correlates Negatively With Inflammatory Signs and Proptosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 May 1;100(5):2098–105.
 64. Hanif S, Rowe F, O'Connor A. A comparative analysis of monocular excursion measures. *Strabismus*. 2009 Mar;17(1):29–32.
 65. Dolman PJ, Cahill K, Czyz CN, Douglas RS, Elner VM, Feldon S, et al. Reliability of Estimating Ductions in Thyroid Eye Disease. *Ophthalmology*. 2012 Feb;119(2):382–9.
 66. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016 Jun;15(2):155–63.
 67. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet Lond Engl*. 1986 Feb 8;1(8476):307–10.
 68. Hatt SR, Leske DA, Holmes JM. Comparing methods to quantify diplopia. *Ophthalmology*. 2007 Dec;114(12):2316–22.
 69. Shechtman D, Shallo-Hoffmann J, Rumsey J, Riordan-Eva P, Hardigan P. Maximum angle of ocular duction during visual fixation as a function of age. *Strabismus*. 2005 Mar;13(1):21–6.

70. Latour J, Abaira V, Cabello JB, López Sánchez J. Las mediciones clínicas en cardiología: validez y errores de medición. *Rev Esp Cardiol.* 1997 Jan;50(2):117-28.
71. Fayers T, Dolman PJ. Validity and reliability of the TED-QOL: a new three-item questionnaire to assess quality of life in thyroid eye disease. *Br J Ophthalmol.* 2011 Dec 1;95(12):1670-4.
72. Classification of eye changes of Graves' disease. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 1992;2(3):235-6.
73. Jellema HM, Merckel-Timmer E, Kloos R, Saeed P, Mourits MP. Quality of life improves after strabismus surgery in patients with Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2014 May;170(5):785-9.

10 PRESENTACIONES EN CONGRESOS

Evaluación del campo de no diplopia en espacio plano. Comunicación libre CL24. XXIV Congreso de la Sociedad Española de Estrabología y Oftalmología Pediátrica. Córdoba 2016.

Reliability of a new method for measuring single visual field an uniocular fields of fixation. European Strabismological Association Congress. Budapest 2016.

Evaluación de la diplopia e impacto en la calidad de vida en los pacientes con Orbotopatía de Graves. XXI Congreso del Consejo Latino Americano de Estrabismo. Buenos Aires 2017.

Correlation of Diplopia and Quality of Life in Patients with Graves Orbithopathy. ISA-AAPOS Joint Meeting. Washington. 2018.

ABREVIATURAS

11 ABREVIATURAS

ATAN: arco cuya tangente

AF: apariencia física.

BSVF: binocular single vision field.

CAS: clinical activity score.

CBND: Campo binocular de no diplopia.

CCI: coeficiente de correlación intraclase.

CMD: cambio mínimo detectable.

DMCI/MCID: diferencia mínima clínicamente importante/ minimal clinically important difference

CROM: cervical range of motion.

CS: corticoesteroides

D: dioptrías.

DE: desviación estándar.

DO: descompresión orbitaria.

EG: Enfermedad de Graves.

EUGOGO: european group of Graves orbitopathy/ grupo europeo de orbitopatía de Graves.

FDA: food and drugs administration/ administración de alimentos y medicamentos de Estados Unidos.

FV: función visual.

GO-QoL: calidad de vida en la orbitopatía de Graves.

Gy: Grays

HRQL: health related quality of life/ calidad de vida en relación con la salud.

IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1.

IGF-1R: receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1.

IL-4: interleukina 4.

ITEDS: international thyroid eye disease society.

IV: intravenosa.

LR: light réflex/reflejo de luz.

MSE/SEM: medida del error estándar/Standard error measurement.

MMF: micofenolato mofetilo

NOD: neuropatía óptica distiroidea.

OD: ojo derecho.

OI: ojo izquierdo.

P25: percentil 25

P75: percentil 75

PP: pantalla plana.

OG Orbitopatía de Graves.

PAC: puntuación de actividad clínica.

Th: linfocitos T helper/ colaboradores

TSH: hormona tirotrópica.

TSHR: receptor de la hormona tirotrópica.

TSHRAbs: anticuerpos contra la hormona tirotrópica.

TSI: anticuerpos estimuladores del tiroides.

UFOF: unocular field of fixation /campo unocular de fijación.

ANEXOS

12 ANEXOS

12.1 ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PACIENTE POR ESCRITO DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

TITULO: ESTUDIO DE CAMPO BINOCULAR DE NO DIPLOPIA MEDIANTE PANTALLA PLANA

Código:

Investigador Principal:

Dra. _____, Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Clínico San Carlos.

Yo....., declaro:

El Dr./ Dra..... me ha informado del presente estudio.

- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- Comprendo que la participación es voluntaria
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - o Cuando quiera
 - o Sin tener que dar explicaciones
 - o Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

En Madrid, a..... de..... de 20.....

Nombre y Firma del participante	Nombre y firma del Investigador
Fecha	Fecha

12.2 ANEXO 2: CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDAD GO-QoL EN ESPAÑOL

Cuestionario de calidad de vida para oftalmopatía de Graves			
Durante la semana pasada ¿tuvo incapacidad para la realización de las siguientes actividades debido a su enfermedad ocular de Graves? si fue así ¿en qué grado?			
	Sí, severamente incapacitado	Sí, un poco incapacitado	No incapacitado
Andar en bicicleta			
Manejar			
Caminar dentro de casa			
Caminar fuera de casa			
Leer			
Ver televisión			
Realizar actividades de recreación			
	Sí, severamente limitado	Sí, un poco limitado	No, sin limitación
¿Durante la semana pasada se sintió limitado en sus actividades diarias debido a su enfermedad ocular de Graves?			
	Sí, fuertemente	Sí, un poco	No, para nada
¿Siente que su apariencia ha cambiado debido a su enfermedad ocular de Graves?			
¿Siente que es observado en la calle debido a su enfermedad ocular de Graves?			
¿Siente que recibe reacciones no placenteras debido a su enfermedad ocular de Graves?			
¿Siente que su enfermedad ocular de Graves influye su auto-estima?			
¿Siente que su enfermedad ocular de Graves influye el hacer nuevas amistades?			
¿Se siente aislado socialmente debido a su enfermedad ocular de Graves?			
¿Siente que está menos en fotografías que antes que tuviera enfermedad ocular de Graves?			
¿Trata de disimular los cambios en su apariencia debido a la enfermedad ocular de Graves?			

12.3 ANEXO 3: ÍNDICE FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICOS.

FIGURA 3.1. PERÍMETROS DE ARCO (IZQUIERDA), GOLDMANN (CENTRO) Y OCTOPUS (DERECHA).....	21
FIGURA 3.2. CROM, PANTALLA TANGENTE DE HARMS Y CRUZ DE MADDOX.....	22
FIGURA 3.3. PLANTILLAS PUNTUACIÓN DEL CBND. A. PROPUESTO POR WOODRUF. B MODIFICACIÓN DE FITZSIMONS; C. MODIFICACIÓN DE SULLIVAN PONDERANDO POSICIONES DE LA MIRADA.....	22
FIGURA 3.4. CURVA DE RUNDLE.....	25
FIGURA 3.5. PERÍMETRO DE ARCO MODIFICADO POR MOURITS PARA LA EVALUACIÓN DE LAS DUCCIONES EN PACIENTES CON OG.....	35
FIGURA 3.6. MODIFICACIÓN DE LA MEDICIÓN DE LAS DUCCIONES CON EL PERÍMETRO DE GOLDMANN. HAGGERTY 2005.....	37
FIGURA 5.1. PANTALLA PLANA.....	47
FIGURA 5.2. CÁLCULO DEL ÁREA.....	48
FIGURA 5.3. CAMPO UNIOcular OD Y OI.....	51
FIGURA 5.4. VALORES DE DUCCIONES OD Y OI Y CBND POR EJES COMPLEMENTARIOS.....	53
FIGURA 5.5. CAMPO BINOCULAR DE NO DIPLOPIA EN SUJETOS SANOS.....	54
FIGURA 5.6. EVOLUCIÓN DEL CBND EN VISITAS DE SEGUIMIENTO (AZUL: CBND PACIENTES SANOS; AMARILLO: VISITA 1; NARANJA: VISITA 2; AZUL OSCURO: VISITA 3; GRIS: VISITA 4).....	66
TABLA 3-1. CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD.....	29
TABLA 5.1. VALORES DE LAS DUCCIONES POR EJES EN CADA UNO DE LOS OJOS.....	51
TABLA 5.2. VALORES DE LAS DUCCIONES POR EJES COMPLEMENTARIOS.....	52
TABLA 5.3. CAMPO BINOCULAR DE NO DIPLOPIA POR EJES.....	54
TABLA 5.4. CAMPO BINOCULAR DE NO DIPLOPIA POR EJES COMPLEMENTARIOS.....	55
TABLA 5.5. VALORES DE CCI INTEROBSERVADOR DE MERIDIANOS DE AMBOS OJOS DATOS PAREADOS POR EJES.....	55
TABLA 5.6. CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR CAMPO BINOCULAR DE NO DIPLOPIA POR EJES COMPLEMENTARIOS; CONCORDANCIA DEL ÁREA DE CADA OJO Y DEL CBND.....	56
TABLA 5.7. CONCORDANCIA INTRA-OBSERVADOR DE LAS DUCCIONES POR EJES COMPLEMENTARIOS.....	57
TABLA 5.8. CONCORDANCIA INTRA-OBSERVADOR CAMPO BINOCULAR DE NO DIPLOPIA EJES COMPLEMENTARIOS.....	57
TABLA 5.9. CONCORDANCIA INTRA- OBSERVADOR DEL ÁREA DE CADA OJO Y DEL ÁREA DEL CBND.....	58
TABLA 5.10. VALORES DEL CAMPO BINOCULAR DE NO DIPLOPIA EN PACIENTES CON ORBITOPATÍA GRAVES.....	59
TABLA 5.11. CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR CAMPO BINOCULAR DE NO DIPLOPIA EN PACIENTES CON OG. (EJES COMPLEMENTARIOS Y ÁREA).....	60
TABLA 5.12. CONCORDANCIA INTRA-OBSERVADOR CAMPO BINOCULAR DE NO DIPLOPIA EN PACIENTES CON OG (EJES COMPLEMENTARIOS Y ÁREA).....	60
TABLA 6.1. COEFICIENTE DE CORRELACIÓN INTRACLASE PARA EL CÁLCULO DE LA MSE.....	70
TABLA 6.2. VALORES DE LA DMCI PARA CAJA EJE DEL CBND.....	70
TABLA 7.1. PUNTUACIÓN DE LA ACTIVIDAD CLÍNICA DEL PACIENTE OG PROPUESTA POR EUGOGO(68).....	75
TABLA 7.2. VALORES DE PUNTUACIÓN DEL CUESTIONARIO Go-QoL EN FUNCIÓN DEL GRADO DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD.....	77

TABLA 7.3. RESUMEN DE VALORES DE PUNTUACIÓN DE LOS CUESTIONARIOS, CBND POR EJES, ÁREA Y TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	78
GRÁFICO 5.1. CONCORDANCIA MEDIDAS DEL PERÍMETRO DE GOLDMANN Y LA PANTALLA PLANA. GRÁFICO DE BLAND- ALTMAN	58
GRÁFICO 7.1. GRADO DE ACTIVIDAD DE LOS PACIENTES CON OG	77
GRÁFICO 7.2. DIFERENCIAS EN LA FV DEL GO-QOL EN FUNCIÓN DEL GRADO DE DIPLOPIA.....	80
GRÁFICO 7.3. DIFERENCIAS EN EL ÁREA DEL CBND EN FUNCIÓN DEL GRADO DE DIPLOPIA.....	81
GRÁFICO 7.4. CORRELACIÓN ENTRE EL ÁREA DEL CBND Y LA FV DEL CUESTIONARIO GO-QOL (IZQUIERDA), Y EL RATIO (ÁREA EN FUNCIÓN DE MEDIA DE SUJETOS SANOS) Y LA FV DEL CUESTIONARIO GO-QOL (DERECHA).....	82
GRÁFICO 7.5. CORRELACIÓN ENTRE LA FV DEL CUESTIONARIO GO-QOL Y EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD (ARRIBA) Y ENTRE LA AF DEL CUESTIONARIO GO-QOL Y EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD (ABAJO).....	83
GRÁFICO 7.6. CORRELACIÓN ENTRE EL CUESTIONARIO DE DIPLOPIA Y EL ÁREA DEL CBND.	84