



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA  
“FUNDACIÓN CONDE DE VALENCIANA” IAP

ASOCIACION ENTRE TAMAÑO DE GLÁNDULA LAGRIMAL Y OJO SECO EN  
ORBITOPATIA TIROIDEA

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE POSGRADO Y ESPECIALIZACIONES  
MÉDICAS EN OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:  
DRA. MONTSERRAT AGUIRRE MIRELES

TUTOR:  
DR. EN C. ÁNGEL NAVA CASTAÑEDA  
CURSO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ÍNDICE

<b>Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>Pregunta de investigación.....</b>	<b>5</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>5</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>5</b>
<b>Objetivo General.....</b>	<b>5</b>
<b>Diseño del estudio.....</b>	<b>5</b>
<b>Criterios de Inclusión y exclusión.....</b>	<b>6</b>
<b>Material y métodos.....</b>	<b>6</b>
<b>Tamaño de muestra.....</b>	<b>7</b>
<b>Variables de estudio.....</b>	<b>7</b>
<b>Análisis estadístico.....</b>	<b>8</b>
<b>Financiamiento de Investigación.....</b>	<b>8</b>
<b>Aspectos Éticos.....</b>	<b>8</b>
<b>Resultados y conclusiones.....</b>	<b>9</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>10</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>11</b>

## 1. Introducción

La orbitopatía tiroidea es una patología frecuente, la cual se presenta en alrededor del 50% de los pacientes con enfermedad de Graves<sup>1</sup>. La orbitopatía tiroidea es una enfermedad autoinmune caracterizada por autoanticuerpos contra el receptor de la hormona estimulante de tiroides produciendo una cantidad excesiva de hormona tiroidea y por ende una respuesta inflamatoria orbitaria. Se cree que existe una reacción cruzada entre el antígeno tiroideo y los tejidos orbitarios, con la migración de linfocitos T autoreactivos al tejido blando, grasa y músculo de la órbita<sup>2</sup>.

Se ha encontrado que un 90% de los pacientes con orbitopatía tiroidea se asocian a hipertiroidismo, el resto se encuentran eutiroideos e hipotiroidismo<sup>1</sup>.

Por lo general diagnosticar una OT en el contexto de una enfermedad de Graves es sencillo, pero deben descartarse otros diagnósticos en pacientes con función tiroidea normal, en especial en asimetrías importantes o unilateralidad, como lo son la fístula carótido-cavernosa, meningioma del esfenoides, linfoma y otros tumores<sup>3</sup>.

Como ya se había comentado la patogénia radica que la orbitopatía tiroidea es una enfermedad autoinmune provocada por linfocitos T autoreactivos que reaccionan contra uno o más antígenos compartidos por la tiroides y el tejido orbitario<sup>4</sup>, los linfocitos T se alojan en la órbita donde reconocen los antígenos presentados por las células presentadoras de antígenos (células dendríticas, macrófagos y linfocitos B), con lo que es activada la cascada de inflamación que conduce a la secreción de un gran número de citocinas, las cuales estimulan la proliferación de fibroblastos<sup>5</sup>.

La orbitopatía tiroidea es una enfermedad asociada con síndrome de ojo seco, que es la causa más frecuente de malestar ocular en pacientes con esta enfermedad. Las manifestaciones clínicas típicas de la orbitopatía tiroidea, particularmente los

síntomas de ojo seco disminuyen la calidad de vida de los pacientes. Los pacientes con orbitopatía tiroidea y ojo seco tienen daño significativo en la superficie ocular comparado con ojos sanos. Se ha visto una prueba de Schirmer significativamente menor en pacientes con orbitopatía tiroidea comparada con pacientes controles, sugiriendo una inadecuada producción lagrimal<sup>6</sup>.

La producción disminuida de lágrima resulta del proceso inflamatorio en la enfermedad, estudios han indicado que la glándula lagrimal se encuentra involucrada directamente en la patogénesis del ojo seco. La glándula lagrimal, al igual que los tejidos orbitarios, expresa receptores de la hormona estimulante de tiroides, la cual la hace un blanco para los autoanticuerpos en la orbitopatía tiroidea. Así es como los anticuerpos que se unen a los receptores de la hormona tiroidea pueden causar una señal aberrante y potencialmente contribuir a la disfunción, resultando en ojo seco por deficiencia acuosa<sup>7</sup>.

Se ha encontrado que hasta en un 85% de los pacientes con orbitopatía tiroidea presentan síntomas de ojo seco, comparado con un 30% en grupos controles. El tiempo de ruptura lagrimal y prueba de Schirmer se encuentran significativamente menores, de 5.84 segundos y 11.11 mm respectivamente<sup>8</sup>. En el análisis de los índices de producción de lagrimal en pacientes con enfermedad de graves y orbitopatía, se ha confirmado involucro del proceso inflamatorio autoinmune; con una correlación directa entre la producción y la severidad-actividad de la enfermedad<sup>9</sup>.

Harris, et al.<sup>10</sup> encontró que la glándula lagrimal se encontraba significativamente aumentada en la orbitopatía de Graves, encontrando pobre correlación con el tamaño y antecedente de tabaquismo, proptosis y actividad inflamatoria. Con lo cual

sería de utilidad conocer el impacto del aumento del tamaño de la glándula lagrimal y su función secretora de lágrima, correlacionándola con ojo seco.

## **2. Pregunta de Investigación**

¿ Existe alguna asociación entre el tamaño de la glándula lagrimal y el grado de ojo seco en la orbitopatía tiroidea?

## **3. Justificación**

La glándula lagrimal es una de las estructuras orbitarias que se ve afectada en la orbitopatía tiroidea por expresar receptores de hormona estimulante de tiroides, por lo cual se ha visto un rol importante en el ojo seco en ésta patología. Se intenta correlacionar el tamaño de glándula lagrimal con su función y los síntomas de ojo seco.

## **4. Hipótesis**

El tamaño de la glándula lagrimal se encuentra aumentada en la orbitopatía tiroidea y este se encuentra relacionado con la gravedad de ojo seco.

## **5. Objetivo General**

Medir el tamaño de la glándula lagrimal en pacientes con orbitopatía tiroidea y correlacionarlo con ojo seco.

## **6. Diseño del Estudio**

Se realizará un estudio de encuesta transversal analítica

## **7. Criterios de inclusión y exclusión**

### **Inclusión**

Pacientes mayores de 18 años

Pacientes que cuenten con diagnóstico clínico y de laboratorio de orbitopatía tiroidea con anticuerpos antimicrosomales y antitiroglobulina.

### **Exclusión**

Pacientes que presenten alguna otra forma de orbitopatía tiroidea secundaria a enfermedad no Graves'

Pacientes con diagnóstico de alguna otra enfermedad autoinmune.

Pacientes con algún tipo de tratamiento tópico ocular en las últimas 2 semanas.

### **Eliminación**

Pacientes de los cuales no se pueda procesar la muestra.

## **8. Material y métodos**

Se incluirán pacientes consecutivos de la consulta del servicio de oculoplástica y de clínica de tiroides del Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana I.A.P, con diagnóstico de orbitopatía tiroidea, se les realizará cuestionario de primera vez y se aplicará el instrumento del sistema de clasificación VISA (Vision-Inflammation-Strabismus-Appearance/Exposure)<sup>19</sup>, y niveles de Anticuerpos para realizar el diagnóstico de orbitopatía tiroidea se tomarán datos demográficos y se realizará prueba de Schirmer II, exoftalmometría de Hertel y cuestionario DEQ-5 para evaluación de ojo seco. La prueba de Schirmer II se realizará instilando una gota de clorhidrato de tetracaína, se espera un minuto y se realiza secado de fondo de saco con isopo, se coloca la tirilla de Schirmer en la unión del tercio externo y

tercio medio de párpado inferior por 5 minutos con los ojos cerrados; se toma medida.

Se realizará medición de glándula lagrimal por medio de tomografía computada con software OsiriX y ayuda del servicio de Radiología e Imagenología del Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana I.A.P.

### 9. Tamaño de Muestra

Se calculó un tamaño de la muestra de 25 pacientes.

### 10. Variables de Estudio

<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>Escala</b>	<b>UNIDAD DE MEDIDA</b>
Estadio de Orbitopatía Tiroidea	Cualitativa	Ordinal	Activa: Leve, Moderada, Severa Inactiva
<b>VARIABLES DEPENDIENTES</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>Escala</b>	<b>UNIDAD DE MEDIDA</b>
Nivel de prueba de Schirmer II	Cuantitativa	Continua	mm
Tipo de Tratamiento	Cualitativa	Ordinal	1. Médico no esteroideo 2. Médico esteroideo 3. Quirúrgico
Tamaño de glándula lagrimal	Cuantitativa	Continua	mm
Exoftalmometría	Cuantitativa	Continua	mm
DEQ-5 (Cuestionario Ojo Seco)	Cualitativa	Ordinal	1. Ojo seco 2. Sin ojo seco



## **11. Análisis Estadístico**

Para el análisis de las variables se utilizará

Estadística descriptiva: variables demográficas

Estadística inferencial: se realizarán medidas de asociación entre los grupos de comparación.

## **12. Financiamiento de la Investigación**

El protocolo requiere la colaboración por parte del departamento de radiología e imagen y las tirillas de Schirmer las cuales ya se encuentran disponibles en el Instituto.

## **14. Aspectos éticos**

Se tomará medida de tamaño de glándula lagrimal por medio de tomografía computada, la cual ya ha sido indicada para evaluación de la enfermedad por parte del equipo de Oculoplástica.

Se tomará prueba de Schirmer la cual no resulta invasiva para el paciente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bhatt, R., Nelson, C. Thyroid-associated orbitopathy: Current insights into the pathophysiology, immunology and management. *Saudi Journal of Ophthalmology* 2011; 25:15-20.
2. Bothun, E. Scheurer, R. Update on thyroid eye disease and management. *Clinical Ophthalmology*. 2009;3, 543-551.
3. Eckstein AK. Losch C, Glowacka D, et al. Euthyroid and primarily hypothyroid patients develop milder and significantly more asymmetrical Graves ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1052-6.
4. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000;21:168–99.
5. Bahn RS. Pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: the cycle of disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1939–46.
6. Selter, J. Gire, A. The relationship between Graves' ophthalmopathy and dry eye síndrome. *Clinical Ophthalmology* 2015;9 57-62.
7. Eckstein, A. Finkenrath, A. Dry eye síndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82: 291-97.
8. Nowak, M. Marek, B. Tear film profile in patients with active orbitopathy. *Klin Oczna*. 2005; 107:7-9: 479-82.
9. Sadonova, T. Likhvantseva, V. Functional tear production indices in thyroid eye disease. 2013;129:3 78-80.
10. Harris, M. Realini, T. CT dimensions of the lacrimal gland in Graves orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2012;28(1):69-72.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

## PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

**Título del protocolo:** “ASOCIACIÓN DE TAMAÑO DE GLÁNDULA LAGRIMAL Y OJO SECO EN ORBITOPATIA TIROIDEA”

Investigador principal: Dra. Montserrat Aguirre Mireles

Lugar donde se realizará el estudio: Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana

Nombre del paciente:

---

---

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad de preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, del cual se le entregará una copia firmada y fechada.

### 1. 1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Se realizará el estudio con la finalidad de investigar el tamaño de glándula lagrimal en pacientes con orbitopatía tiroidea y su relación con ojo seco.

### 2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos **Conocer el tamaño de la glándula lagrimal en pacientes con orbitopatía tiroidea y su relación con ojo seco.**

### 3. PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos, Antecedentes, médicos, y se tomará una muestra de su propia lágrima la cual se mantendrá en las condiciones necesarias en el laboratorio para poder procesarlas, el procedimiento no es doloroso, se colocará una gota de anestésico como se realiza en el consultorio en sus consultas habituales y se tomará dicha muestra con un tubo de cristal, para posteriormente almacenarlas en el laboratorio para su

procesamiento, lo cual no causa efectos adversos en sus ojos.

Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera implica la realización de la historia clínica detallada y la revisión oftalmológica completa en el consultorio, evaluando las características de su padecimiento y confirmando el diagnóstico de orbitopatía tiroidea para lo cual usted ya se ha realizado estudios de laboratorio específicos así como tomografía computada para conocer la fase y la gravedad de su padecimiento .

La segunda parte del estudio consistirá en la toma de muestra de la lágrima con las medidas necesarias para poder realizar su procesamiento en el laboratorio. La toma de muestra de lágrima se ha realizado en otros estudios y no se han reportado efectos secundarios o eventos adversos por la toma de la misma.

## **5. BENEFICIOS QUE PUEDE OBTENER DEL ESTUDIO**

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que la interleucina 6 se encuentra elevada en pacientes con orbitopatía tiroidea, sin embargo no se ha relacionado con las características clínicas que son propias de su padecimiento.

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido y conocer el pronóstico de la enfermedad ocular relacionada con la tiriodes.

## **6.- ACLARACIONES:**

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria
- En el proceso del estudio usted podrá solicitar información sobre cualquier pregunta y/o aclaración de cualquier duda acerca de los procedimientos riesgos y beneficios. Si requiere ampliar información sobre su participación en el estudio puede comunicarse al Comité de Ética en Investigación, al teléfono 54421700 ext. 3212 con la Lic. Edith Romero Chávez
- Si decide participar en el estudio usted puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo manifestar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad. Sin que esto cree perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la

identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

- El investigador tiene la obligación de proporcionarle información actualizada sobre los avances del estudio.
- En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.
- No recibirá pago por su participación
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación a participar en este estudio.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

## **7. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

**Firma del participante o del padre o tutor**

**Fecha:**

**No. Teléfono:**

**Testigo 1**

	<b>Nombre</b>	<b>Parentesco</b>
<b>Fecha</b>		

Domicilio \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

---

---

No. Telefónico: \_\_\_\_\_

**Testigo 2**

<b>Fecha</b>	<b>Nombre</b>	<b>Parentesco</b>
Domicilio _____		
_____		
_____		
_____		

No. Telefónico: \_\_\_\_\_

**Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

**Firma del investigador**  
**Fecha**

**No. Telefónico**

**\* Este Consentimiento Informado ha sido aprobado por unanimidad en el Comité de Ética en Investigación de nuestro Instituto, con fundamento en los Artículos 20, 21, 22 del Reglamento de la Ley**

# General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

## ANEXOS

R.L. Chalmers et al./Contact Lens & Anterior Eye 33 (2010) 55–60

### DEQ 5

1. Questions about **EYE DISCOMFORT**:

a. During a typical day in the past month, **how often** did your eyes feel discomfort?

- 0 Never
- 1 Rarely
- 2 Sometimes
- 3 Frequently
- 4 Constantly

b. When your eyes felt discomfort, **how intense was this feeling of discomfort** at the end of the day, within two hours of going to bed?

- |                         |                              |   |   |   |   |                        |
|-------------------------|------------------------------|---|---|---|---|------------------------|
| Never<br><u>have it</u> | Not at All<br><u>Intense</u> |   |   |   |   | Very<br><u>Intense</u> |
| 0                       | 1                            | 2 | 3 | 4 | 5 |                        |

2. Questions about **EYE DRYNESS**:

a. During a typical day in the past month, **how often** did your eyes feel dry?

- 0 Never
- 1 Rarely
- 2 Sometimes
- 3 Frequently
- 4 Constantly

b. When your eyes felt dry, **how intense was this feeling of dryness** at the end of the day, within two hours of going to bed?

- |                         |                              |   |   |   |   |                        |
|-------------------------|------------------------------|---|---|---|---|------------------------|
| Never<br><u>have it</u> | Not at All<br><u>Intense</u> |   |   |   |   | Very<br><u>Intense</u> |
| 0                       | 1                            | 2 | 3 | 4 | 5 |                        |

3. Question about **WATERY EYES**:

During a typical day in the past month, **how often** did your eyes look or feel excessively watery?

- 0 Never
- 1 Rarely
- 2 Sometimes
- 3 Frequently
- 4 Constantly

Score:  $1a + 1b + 2a + 2b + 3 = \text{Total}$   
\_\_\_\_ + \_\_\_\_ + \_\_\_\_ + \_\_\_\_ + \_\_\_\_ = \_\_\_\_