

INVESTIGACIONES

Toxina botulínica "A" versus cirugía en la retracción palpebral de la orbitopatía tiroidea**Botulinum toxin type A versus surgery in the eyelid retraction of thyroid orbitopathy**

María Cáceres Toledo^I; Melba Márquez Fernández^{II}; Odalys Cáceres Toledo^{III}

^I Especialista de II Grado en Oftalmología. Profesora Auxiliar. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{II} Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Oftalmología. Profesora Titular. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{III} Especialista de I Grado en Oftalmología. Instructora. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La retracción palpebral, es el signo más frecuente de la orbitopatía tiroidea. Se hace este estudio con el objetivo de evaluar los resultados del tratamiento de la retracción, con toxina botulínica A y compararlos con los obtenidos por la cirugía, en casos con la misma severidad clínica de la retracción.

MÉTODOS: Se realizó un estudio descriptivo y prospectivo, entre diciembre del 2008 a febrero de 2009, en 24 casos con retracción palpebral, divididos en dos grupos, el primero se trató con toxina botulínica A y el segundo con cirugía.

RESULTADOS: En los operados con la toxina botulínica A fueron satisfactorios 8 casos (67 %), con retracción ligera y moderada, de estos, 6 en el estadio congestivo de la orbitopatía tiroidea y no satisfactorio en los 4 con retracción moderada y severa, en el estadio crónico y con fibrosis del recto inferior. Los resultados de la cirugía fueron satisfactorios en los 10 pacientes operados (83,3 %). Se muestran los milímetros de retracción antes de la inyección y su reducción en el día 7, 45 y 90. No hubo diferencias significativas, entre los milímetros de retracción corregida, por ambos tratamientos, en casos con similar afectación clínica.

CONCLUSIONES: La toxina botulínica A, es una alternativa terapéutica, para la retracción palpebral ligera y moderada en el periodo congestivo de la orbitopatía

tiroidea. Ambos tratamientos, corrigieron la misma cantidad de milímetros de retracción palpebral, en los casos con similar afectación.

Palabras clave: Retracción palpebral, toxina botulínica A y cirugía.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Eyelid retraction is the most frequent sign of Thyroid Orbitopathy (TO). The objective of this study was to evaluate the results of Botulinum Toxin type A (BTA) in its correction and to compare them with those from the surgery in cases with the same clinical severity of the retraction.

METHODS: A prospective and descriptive study was performed in 24 patients with eyelid retraction from December 2008 to February 2009; they were divided into two groups, being the first treated with botulinum toxin type A and the second with surgical procedure

RESULTS: The results with the BTA were satisfactory in 8 cases (67 %), with slight and moderate retraction, 6 of them were in the congestive stage of the TO. The treatment was unsatisfactory in 4 cases with moderate and severe retraction in the chronic stage and fibrosis of lower rectus. The results of the surgery were satisfactory in the 10 operated patients (83.3 %). The number of retraction millimetres (mm) before the BTA injection and its reduction in the day 7th, 45th and 90th were shown. There were no significant differences in the number of corrected retraction milimeters between both methods in similar cases from the clinical viewpoint.

CONCLUSIONS: The botulinum toxin A is a therapeutic alternative for the slight and moderate eyelid retraction in the congestive period of the thyroid orbitopathy. Both treatments managed to correct the same number of retraction milimeters, in cases with similar degree of damage.

Key words: Eyelid retraction, botulinum toxin type A, surgery.

INTRODUCCIÓN

La retracción palpebral se observa en el 90 % de los pacientes con orbitopatía tiroidea (OT), es el signo más común, tanto en el estadio congestivo agudo (CI) como en el crónico o fibrótico (CF). Estos pacientes, tienen lagrimeo y fotofobia, debido a la queratitis por exposición, que puede llegar a la ulceración y perforación de la cornea en los casos más severos. Según los milímetros de retracción, se clasificó en ligera (1 a 2 mm), moderada (2 a 3) y severa de 4 o más. Ocurre por la hipertonia simpática del músculo de Müller y posteriormente se suman otros mecanismos fisiopatogénicos, como la hiperfunción del complejo recto superior-elevador del párpado superior (EPS) secundaria a la fibrosis del recto inferior y las adherencias del EPS al músculo orbicular y al septum orbitario.¹⁻⁴ En el periodo CI, el tratamiento es con lubricantes oculares, además se han utilizado colirios simpaticolíticos, como la guanetidina,⁵ pero su uso, está limitado por reacciones colaterales como, hiperemia conjuntival y miosis. Recientemente se ha usado, la inyección subconjuntival de triamcinolona, con buenos resultados, pero sólo en 4

casos.⁶ La cirugía, es el tratamiento de elección en el estadio CF, cuando el paciente está eutiroideo y sin actividad inflamatoria por 6 meses a 1 año; la técnica quirúrgica más utilizada es la resección del EPS y de músculo de Müller.^{1,3,4,21} La hipercorrección y la hipocorrección del párpado, con respecto a su nivel fisiológico, son las complicaciones más frecuentes de esta cirugía.^{1,3}

En 1980, *Alan Scout*,⁷ introdujo la toxina botulínica, como una alternativa terapéutica para la retracción palpebral de la OT, seguido por *Ebner*,⁸ en 1993. Un año después, *Biglan*,⁹ obtuvo buenos resultados por vía subcutánea y *Uddin*¹⁰ por la vía subconjuntival en el 2004, con similares resultados. *Morgenstern*,¹¹ fue el primero en utilizar la toxina botulínica A (TBA), en el periodo CI, en 18 enfermos, pero no se conoce su seguimiento evolutivo. Este medicamento, se difunde desde el sitio de inyección subcutánea o subconjuntival, hacia el músculo EPS y causa una parálisis flácida temporal, por bloqueo de la conducción neuromuscular, al impedir la liberación de acetilcolina, mediador químico del sistema parasimpático, que inerva al EPS, por lo que se debilita su acción y el párpado superior regresa a su contorno normal, por un periodo de 4 a 6 meses.¹²⁻¹⁴ Algunos autores⁸⁻¹¹ la utilizan sólo en el periodo CI y recomiendan que se realice la cirugía en los que han evolucionado al CF, sin embargo *Costa*¹⁴ y colaboradores, opinan que la toxina es mas efectiva, en el estadio CF. Ante esta polémica, aún no resuelta, nos propusimos evaluar los resultados del tratamiento con la toxina botulínica A en el tratamiento de la retracción palpebral de la orbitopatía tiroidea, identificar las posibles asociaciones, entre los resultados del tratamiento con el estadio evolutivo de la orbitopatía (activo o inactivo) y con la severidad clínica de la retracción, y comparar los resultados de la toxina botulínica, con los obtenidos por la cirugía, entre los casos con la misma severidad clínica de la retracción palpebral.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y prospectivo, en el Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", desde diciembre del 2008 a febrero de 2009. A cada paciente se le solicitó el consentimiento informado, según lo planteado en la *Declaración de Helsinki* para participar en este estudio. Fueron incluidos, los pacientes mayores de 15 años, con retracción palpebral unilateral o bilateral, ligera, moderada o severa en el curso evolutivo de la orbitopatía tiroidea (OT) tanto en el periodo CI como en el CF. El primero se definió por la presencia de edema e hiperemia conjuntival y palpebral y el segundo en los casos a partir de 2 años de evolución y por la ausencia de los signos inflamatorios antes expuestos. Fueron excluidos los casos con neuropatía óptica u otra condición ocular que contraindicara su participación en el estudio, además de las embarazadas. A todos los casos incluidos se les realizó un examen oftalmológico completo. El estudio incluyó a 24 pacientes, (46 ojos) con retracción palpebral en el curso de la OT, divididos en dos grupos. El primero, de 12 casos (24 ojos), 6 de los cuales estaban en el periodo CI, recibió tratamiento con TBA. Los 12 casos (22 ojos) del segundo grupo, fueron operados (sección del músculo de Müller y la aponeurosis del EPS). La retracción se clasificó en: ligera, moderada y severa. La TBA, coreana, (Neuronox) se diluyó en 2 mL de solución salina estéril sin conservadores y se obtuvo una concentración de 5 unidades internacionales (UI) por cada 0,1 mL. Para la corrección de la retracción ligera y moderada, se inyectaron 5 UI (0,1 mL), por vía subcutánea, en la porción central del párpado superior, a 5 mm del borde adherente del tarso y en el mismo sitio 6 UI (0,12 mL) a la severa. Los pacientes se citaron, a los 7, 45 y 90 días, para evaluar su efecto.

Por cada milímetro (mm) de retracción palpebral corregido, se seccionaron, 2 mm del músculo de Müller y de la aponeurosis del EPS, por vía conjuntival posterior. Los resultados de la TBA, a los 90 días se compararon los obtenidos en el grupo de casos que fueron operados, por la técnica quirúrgica antes expuesta, cuando no disponíamos del medicamento, por lo que el estudio no fue aleatorizado, sólo nos limitamos a comparar ambos resultados. Las variables analizadas, como, edad, sexo, periodo congestivo y fibrótico de la OT y severidad clínica de la retracción, fueron procesadas por el paquete estadístico SPSS, versión 11.5. Los resultados se expondrán en tabla y gráficos, en los que se muestran medias y test de Fisher. El valor de $p < 0,05$, se consideró como significativo.

RESULTADOS

La tabla 1, muestra que los valores promedios de la edad y el del sexo, son similares en ambos grupos y difieren en cuanto a la actividad de la OT y la severidad clínica, debido a que la cirugía, sólo está indicada en los casos más severos y en el estadio CF de la orbitopatía tiroidea.

Tabla 1. Comparación de los grupos tratados con toxina botulínica y cirugía

Edad (X) DE	Inyección de toxina botulínica subcutánea	Sección del músculo de Müller y aponeurosis del EPS
	47,92 DE 11,6	39,9 DE 11,6
Sexo		
Femenino	11	1
Masculino	1	11
Periodo congestivo de la OT (casos)	6	-
Periodo fibrótico de la OT (casos)	6	12
Severidad clínica de la retracción		
Ligero	6	2
Moderado	5	6
Severo	1	4

X: Promedio. DE: Desviación estándar

Fueron tratados con TBA, 12 pacientes (24 ojos) y los resultados fueron satisfactorios en 8 (67 %), 12 ojos con retracción ligera y 4 moderada y no satisfactorio en 4 casos (6 ojos con retracción moderada y 2 severa). De estos 8 casos, 6 estaban en el estadio CI y 2 en el CF, con fibrosis del RI. Los 4 casos, que no mejoraron con este medicamento, estaban en el CF, con fibrosis del recto inferior.

Los valores promedios de los mm de retracción palpebral antes del tratamiento fueron los siguientes: en el OD 2,75 (DS 0,45) y 2,25 en el OI, (DS 1,13) lo que se redujo de forma significativa, después de la inyección de TBA a: 1,0 (DS 1,34) en OD y 0,92 (DS 1,24) en OI. ($p < 0,007$ y $p < 0,011$), respectivamente. La figura 1, representa los valores promedios de los mm de retracción de ambos ojos, antes de la inyección y su reducción en el día 7, 45 y 90.

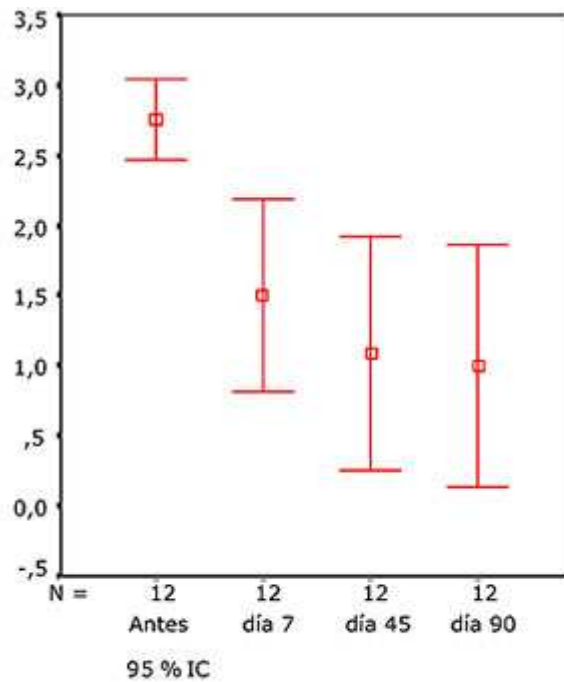


Fig. 1. Valores promedio de los milímetros de retracción ambos ojos, antes de la inyección de TBA y en el día 7, 45 y 90.

La cirugía se realizó a los 2 años de evolución, como promedio, sin signos de actividad inflamatoria, en 12 pacientes (22 ojos), los resultados fueron satisfactorios en 10 (83,3 %). Dos casos fueron reintervenidos con buenos resultados, a la semana de la primera cirugía, uno por hipocorrección y el otro por hipercorrección. Antes de la cirugía, los valores promedio de los mm de retracción fueron: 3,00 (DS 0,60) en OD y 2,58 (DS 1, 13) en OI, que se redujeron significativamente en OD, a: 0,25 (DS 0,45) y 0,33 (DS 0,49) en OI ($p < 0,028$ y $p < 0,008$, respectivamente).

La paciente de la figura 2(A), con retracción palpebral severa, fue tratada con 6 UI de NTBA subcutánea y la de la 2(B), con similar afectación, fue operada. No hubo diferencias significativas, entre la cantidad de mm de retracción palpebral corregidos por ambos tratamientos, en casos con similar grado de afectación clínica de la retracción palpebral (tabla 2).



Fig. 2. Tratamiento de la retracción. A: antes y después de TBA y B: antes y después de la cirugía.

Tabla 2. Comparación entre los valores promedio de los MM corregidos por ambos tratamientos, en ojos con similar severidad clínica de la retracción palpebral

Ojo	Severidad	Cirugía		Toxina		Significación
		X	DE	X	DE	
OD	1	2,00	-	2,33	0,81	p= 0,38
	2	2,66	0,51	1,40	1,34	p= 0,76
	3	3,00	1,00	0,00	-	p= 0,13
OI	1	2,00	-	1,66	0,98	p= 0,40
	2	2,50	0,83	1,80	1,30	p= 0,31
	3	2,00	2,00	0,0	-	p= 0,34

Severidad clínica de la retracción: 1: ligero, 2: moderado, 3: severo; X: Valores promedio de los milímetros de retracción corregidos por cirugía y toxina; DE: Desviación estándar; OD: Ojo derecho; OI: Ojo izquierdo; Significación estadística. $p < 0,05$

DISCUSIÓN

Esta investigación confirma lo planteado en otros estudios, sobre los resultados satisfactorios que se han obtenido con la TBA, en la corrección de la retracción palpebral y la importancia de este medicamento, como una alternativa terapéutica actual, para la retracción palpebral secundaria a la OT, en el periodo CI y durante el hipertiroidismo, situaciones en las que contraindicada la cirugía y las opciones terapéuticas son escasas, sobre todo para los casos más severos.⁷⁻²⁰ Según nuestros resultados, ambos tratamientos, corrigieron la misma cantidad de mm de retracción, en casos con similar grado de afectación clínica, lo que coincide con los resultados individuales de otros autores sobre la cirugía de la retracción palpebral^{1,21} y con la inyección de TBA por separado,¹⁷⁻²⁰ pero no hemos encontrado, en la literatura internacional y en la del país, otros trabajos que comparen ambos resultados.

En nuestra casuística, los resultados de la TBA fueron superiores durante el estadio CI, similar a lo que plantean *otros autores*,⁸⁻¹¹ a diferencia de *Costa*¹⁴ y otros, que obtuvieron mejores resultados, en los casos que estaban en el periodo CF, sin embargo, ellos excluyeron de su serie a los pacientes con estrabismo restrictivo por afectación del recto inferior. La miopatía restrictiva del RI, es uno de los mecanismos fisiopatogénicos de la retracción palpebral severa y es un factor de mal pronóstico terapéutico, en lo que coinciden la mayoría de los autores consultados,^{1-4,8,14,17-21} por lo que se puede inferir, que la exclusión de estos casos de la serie de *Costa*,¹⁴ modificó sus resultados terapéuticos.

Consideramos que los resultados no fueron satisfactorios en los 4 casos de nuestra serie, tratados con la TBA, debido a la unión de varios factores como: el estadio CF, la fibrosis del recto inferior y la severidad de la retracción, por lo que con vistas a mejorar nuestros resultados, sugerimos la inyección previa de TBA o la cirugía sobre este músculo, antes de tratar la retracción palpebral ipsilateral.

CONCLUSIONES

La toxina botulínica A, es una alternativa terapéutica, para la retracción palpebral, tanto en el periodo congestivo como en el fibrótico, pero los resultados terapéuticos son mejores en la retracción ligera y moderada y durante el periodo congestivo de la orbitopatía tiroidea. Se obtienen similares resultados terapéuticos con el uso de la toxina botulínica A y con la cirugía, en los pacientes con similar grado de afectación clínica, pero la toxina es un tratamiento menos invasivo y se puede utilizar en el periodo en el que está contraindicada la cirugía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tucker S, Tucker N, Linberg JV. Thyroid eye diseases. En Duane's Ophthalmology. Duane's clinical Ophthalmology 2005. Philadelphia: Lippincott CD-ROM Edition.
2. Sánchez-Covisa MA. Tratamiento de la oftalmopatía tiroidea. *Endocrinol Nutr* 2006;53:550-8.
3. Bartalena L, Tanda M. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2009;360:994-1001.
4. Sasim IV, Berendschot TT, van Isterdael C, Mourits MP. Planning health care for patients with Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;1315-21.
5. Gay AJ, Wolkstein MA. Topical guanethidine therapy for endocrine lid retraction. *Arch Ophthalmol* 1966;76:364-7.
6. Chee E, Chee SP. Subconjunctival injection of triamcinolone in the treatment of lid retraction of patients with thyroid eye disease: a case series. *Eye* 2008;22:311-5.
7. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol* 1973;12:924-7.
8. Ebner R. Botulinum toxin type A in upper lid retraction of Graves' ophthalmopathy. *J Clin Neuroophthalmol* 1993;13:258-61.
9. Biglan AW. Control of eyelid retraction associated with Graves' disease with botulinum A toxin. *Ophthalmic Surg* 1994;25:186-8.
10. Uddin JM, Davies PD. Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection. *Ophthalmology* 2002;109:1183-7.
11. Morgenstern KE, Evanchan J, Foster JA, Cahill KV, Burns JA, Holck DE. Botulinum toxin type A for dysthyroid upper eyelid retraction. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2004;20:181-5.
12. Jankovic S, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1991;324:1186.

13. Melling J, Hamblelin P, Shone CC. Clostridium botulinum toxin: nature and preparation for clinical use. *Eye* 1988;2:16-8.
14. Costa PG, Saraiva FP, Pereira IC, Monteiro MLR, Matayoshi S. Comparative study of Botox injection treatment for upper eyelid retraction with 6-month follow-up in patients with thyroid eye disease in the congestive or fibrotic stage. *Eye* 2008:165-7.
15. Ozkan SB, Can D, Soylev MF, Arsan AK, Duman S. Chemodenervation in treatment of upper eyelid retraction. *Ophthalmologica* 1997;211:387-90.
16. Traisk F, Tallstedt L. Thyroid associated ophthalmopathy: botulinum toxin A in the treatment of upper eyelid retraction a pilot study. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:585-8.
17. Shih MJ, Liao SL, Lu HY. A single transcutaneous injection with Botox for dysthyroid lid retraction. *Eye* 2004;18:466-9.
18. Dintelmann T, Sold J, Grehn F. Botulinum toxin A injection treatment of upper lid retraction in thyroid eye diseases. *Ophthalmologe* 2005;102:247-50.
19. Goldberg RA. Advances in surgical rehabilitation in Thyroid eye disease. *Thyroid*. 2008;18(9):989-95.
20. Barroso A, Jiménez M, González-Candial M, Jeanfronte P. Indicaciones actuales en la cirugía oculoplástica, de la órbita y la vía lagrimal. *Arch. Soc. Canar. Octal*. 2004:1-13.
21. Pérez Moreira JV, Prada Sánchez MC, Coloma Bockos J, et al. Oftalmopatía Distiroidea. En: Pérez Moreira JV, Prada Sánchez MC. *Patología Orbitaria* (tomo 2; capítulo (41). 2002;949-1033.

Recibido: 20 de julio de 2010.

Aprobado: 18 de octubre de 2010.

Dra. *María Cáceres Toledo*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro No. 701, esquina a Belascoaín, Municipio Centro Habana, La Habana, Cuba. Correo electrónico: alvaca@infomed.sld.cu