



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FUNDACION HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ I.A.P.
DEPARTAMENTO DE ORBITA, PÁRPADOS Y VIAS LAGRIMALES

TOXINA BOTULINICA TIPO A PARA LA RETRACCION
PALPEBRAL DE LA ORBITOPATIA DE GRAVES'

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
CIRUJANO OFTALMOLOGO
P R E S E N T A :
DR. RIGOBERTO QUINTERO Y DE LEON

ASESOR:
DR. HUMBERTO LOPEZ GARCIA



MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 2007



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.

FUNDACION HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ I.A.P.

Departamento de Orbita, Párpados y Vías Lagrimales

TESIS DE POSGRADO

**Toxina Botulínica Tipo A para la Retracción
Palpebral de la Orbitopatía de Graves'**

AUTOR:

Dr. Rigoberto Quintero y De León*

ASESORES:

Dr. Humberto López García**

*Medico Residente de Tercer Año FHNSL

**Jefe del servicio de Orbita, Párpados y Vías Lagrimales FHNSL

AGRADESCO A MI FAMILIA POR SU APOYO INCONDICIONAL

Índice

Resumenpg. 4
Antecedentespg. 5
Objetivopg. 7
Material y Métodopg. 8
Discusiónpg. 10
Conclusionespg. 11
Anexos y Apéndicespg. 12
Bibliografíapg. 19

La orbitopatía de Graves' es una alteración autoinmune, con componente celular y humoral que puede ser deformante y que consta de una fase activa o inflamatoria para después presentar la fase de fibrosis. La retracción palpebral, parte de la orbitopatía, causa importante sintomatología de exposición y una alteración estética importante. Por lo que se realizó un estudio prospectivo analítico y experimental para evaluar la eficacia de la toxina botulínica tipo A para la retracción palpebral superior de la orbitopatía de Graves'. **Material y Método:** 4 pacientes con retracción palpebral superior causada por orbitopatía de Graves' con distancia de reflejo marginal mayor a 4.5 mm con evidencia de alteración tiroidea por medio de laboratorio. 8 párpados con aplicación de 5 Unidades transconjuntival supratarsal. Control preaplicación, a las 72 horas post-aplicación y semanal hasta semana 8. **Resultados:** 100% (8/8) de los párpados con modificación de retracción. 25% (2/8) ptosis. **Discusión:** La toxina botulínica disminuye la retracción palpebral en la orbitopatía de Graves'. **Conclusión:** La toxina Botulínica es efectiva para el tratamiento de la retracción palpebral en la orbitopatía de Graves', los resultados serán mejores si se aplica en la fase activa y la vía transconjuntival supratarsal es una vía adecuada de aplicación.

La orbitopatía tiroidea ha sido descrita por la comunidad médica desde hace más de 200 años. Los cambios oculares de la enfermedad tiroidea fueron primero publicadas por Graves en 1835 y después por Von Basedow en 1840 aunque fueron notadas por Parry en 1786 sin embargo sus escritos fueron publicados hasta después de su muerte en 1825 (1). La variada nomenclatura, epónimos y sobre todo la falta de conocimiento de la historia natural y de la epidemiología la convierten en una entidad de difícil manejo.

Actualmente la denominación de orbitopatía tiroidea, o como orbitopatía de Graves', es la más utilizada en la literatura dejando atrás la oftalmopatía ya que el proceso es orbitario más que ocular.

La orbitopatía de Graves' tiene una correlación importante con el hipertiroidismo y usualmente se presenta alrededor a los 18 meses de su presentación (1) (la mayoría de los pacientes tienen evidencia clínica o de laboratorio de alteración tiroidea pero el proceso orbitario puede ocurrir aun sin evidencia de alteración tiroidea). Existe una correlación entre el origen del hipertiroidismo, su manejo y la orbitopatía. El manejo debe de consistir en un tratamiento multidisciplinario enfocado principalmente a abatir y controlar la fase activa de la enfermedad y la prevención de daño ocular y psicofísico, alteración motora ocular y el mejorar el desfiguramiento cosmético.

La patogénesis de la orbitopatía tiroidea se presenta en una población genéticamente preseleccionada (1) afectando al sexo femenino de 4 a 5 veces más que al sexo masculino, diferencia que disminuye en el grupo de mayor edad. La susceptibilidad y la severidad puede estar relacionada a factores tanto genéticos como de medio ambiente. El tejido conectivo orbitario, lipocitos y posiblemente los antígenos de los músculos

extraoculares parecen ser el blanco de los linfocitos T (1). Receptores de la tirotropina pueden jugar un papel de autoantígenos en el hipertiroidismo de Graves' y la orbitopatía. Linfocitos activados principalmente linfocitos T, que infiltran los tejidos orbitarios, particularmente en la fase temprana de la alteración, induce los cambios de la orbitopatía. Esta infiltración resulta en liberación de citoquinas que pueden causar una expresión secundaria de numerosas proteínas circulantes (rango de 63 – 67 kDa así como la 72 kDa). La respuesta local a citoquinas, radicales libres de oxígeno y factores de crecimiento fibrogénico llevan a la estimulación de fibroblastos resultando en un aumento en la síntesis de glucosaminoglicanos (GAG), crecimiento celular y transformación del preadipocito con expresión de moléculas inmunomoduladoras. El efecto en el tejido orbitario, especialmente fibroblastos en los músculos extraoculares así como tejidos blandos de la órbita es un incremento en GAGS hidrofílicos orbitarios, aumento en los volúmenes, tanto de músculo como de grasa orbitaria, edema inflamatorio, lesión muscular y cicatrización (1). Estas alteraciones dan los cambios característicos de la orbitopatía, incluyendo la retracción palpebral y esta a su vez sintomatología de exposición y la alteración estética, en muchos casos deformante que es causa de aislamiento y de estrés social.

Objetivo

Evaluar la eficacia de la toxina botulínica tipo A para el tratamiento de la retracción palpebral superior en la orbitopatía de Graves'.

Material y Método

Se reunieron a pacientes con retracción palpebral superior cuantificada a través de la distancia del reflejo marginal, midiendo del centro de la pupila con reflejo luminoso al borde libre del párpado superior. Se ha establecido que en un paciente sin alteración tiroidea esta distancia es en promedio de 3.5 mm en párpado superior derecho y de 3.4mm en el izquierdo (2). Teniendo que ser mayor a 4.5 mm con evidencia de alteración tiroidea por laboratorio, para poder ser incluidos en el estudio.

Un total de 8 párpados de cuatro pacientes fueron incluidos. El rango de edad fue de 17 años a 46. El sexo femenino representó el 100% de los pacientes. Las medidas preaplicación fue de un rango de 6 mm a 9 mm.

A los 8 párpados se les aplicó toxina botulínica tipo A, una neurotoxina elaborada por *Clostridium botulinum*, siendo su sitio de acción en la terminación nerviosa presináptica, donde evita la liberación de acetilcolina. La concentración de la aplicación fue de 5 u por 1ml a través de una aplicación supratarsal transconjuntival. El seguimiento se llevo a cabo con medidas del reflejo marginal: preaplicación, a las 72 horas por efecto de la toxina botulínica y después semanalmente hasta 8 semanas de seguimiento. La Tabla 1 nos da el seguimiento en milímetros valorando el comportamiento de cada párpado.

Resultados

En el 100% de los párpados tratados obtuvimos disminución del reflejo marginal. Rango de disminución de 3 a 6 mm con un promedio de 3.62 mm. El 25% (2/8) de los párpados presentaron ptosis Tabla 2. Los párpados con ptosis fueron izquierdos 2/2. La ptosis fue total en el un párpado izquierdo que se resolvió a las 48 horas posterior a su establecimiento. El otro parpado en ptosis fue de presentación leve que persistió a la semana 8 de seguimiento. El comportamiento del párpado derecho fue mas estable comparado con el izquierdo (tabla 3) por la ptosis encontrada de ambos párpados izquierdos en dos pacientes.

Discusión

La toxina botulínica tipo A esta reportada en la literatura en el tratamiento de la retracción palpebral de la orbitopatía de Graves'. Ozkan y colaboradores (3) obtuvo resultados cosméticamente aceptables en 4 pacientes con una aplicación percutánea. Ebner (4) reportó ptosis en 5 de 6 pacientes con una aplicación subcutánea. Uddin y Davies (5) trataron 11 pacientes con dosis de 5 a 15 unidades en 10 pacientes con resultados satisfactorios. Lo que se encontró en el estudio concuerda con la literatura, coincidiendo que la aplicación de toxina botulínica mejora la posición del párpado disminuyendo, como se demostró en este estudio, la medida del reflejo marginal y con ello la sintomatología de exposición.

Se reconoce que la toxina botulínica es un tratamiento de efecto temporal, y poco controlable, sin embargo al ser la cirugía de este padecimiento en ocasiones, de resultados no satisfactorios, tanto para el paciente como para el cirujano, se puede considerar como posibilidad para el beneficio del paciente y como un paso previo para el tratamiento quirúrgico, que sería el tratamiento definitivo.

Conclusión

La orbitopatía de Graves' es, como ya se ha descrito, una entidad que además de su sintomatología ocular agregada, puede llegar a ser deformante en algunos casos con las implicaciones psicosociales que esto implica. Es una entidad de fisiopatología compleja y de difícil tratamiento. La cirugía es el método de tratamiento definitivo para estos pacientes sin embargo los resultados no son siempre los deseados en simetría o en la mejoría estética brindada, siendo además, altamente invasiva.

La toxina botulínica tipo A es efectiva para el tratamiento temporal de la retracción palpebral superior causada por la orbitoptia de Graves', sin embargo para poder así concluirlo requerimos de un grupo de estudio mayor que nos aporte las bases suficientes para un análisis concluyente.

Tabla 1.

Paciente	PRE	POST 72 hrs	1 semana	8 semanas
1 PD	6.0 mm	4.0 mm	4.0 mm	3.0 mm
	PI	6.0 mm	4.0 mm	4.0 mm
2 PD	7.0 mm	4.0 mm	4.0 mm	4.0 mm
	PI	7.0 mm	4.0 mm	PTOSIS
3 PD	6.0 mm	4.0 mm	4.0 mm	4.0 mm
	PI	6.0 mm	3.0 mm	2.0 mm (ptosis)
4 PD	9.0 mm	3.0 mm	3.0 mm	3.0 mm
	PI	9.0 mm	4.0 mm	4.0 mm

Tabla 2.

Parpado Derecho:

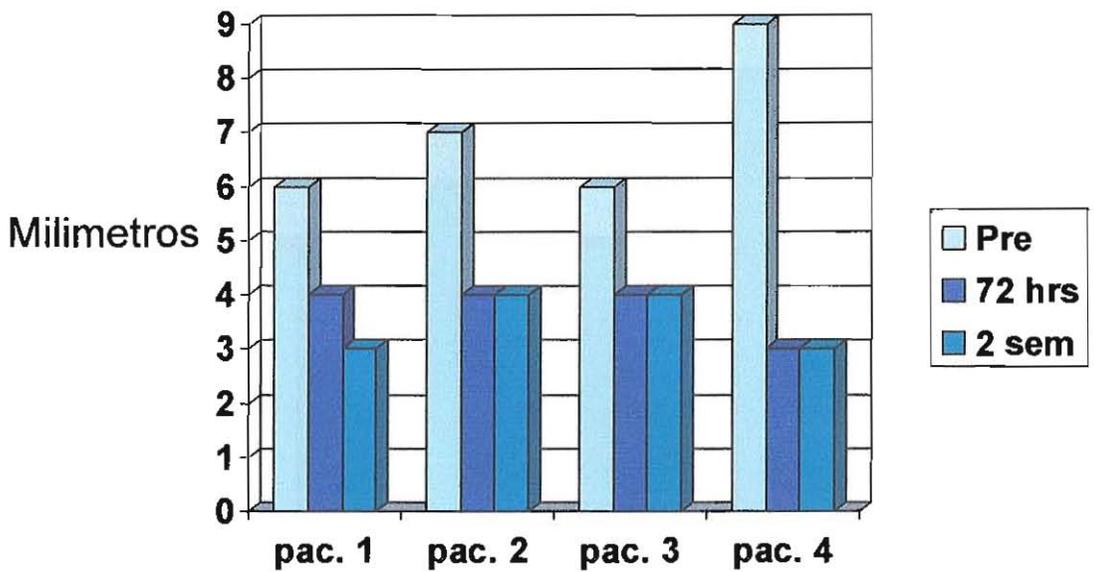
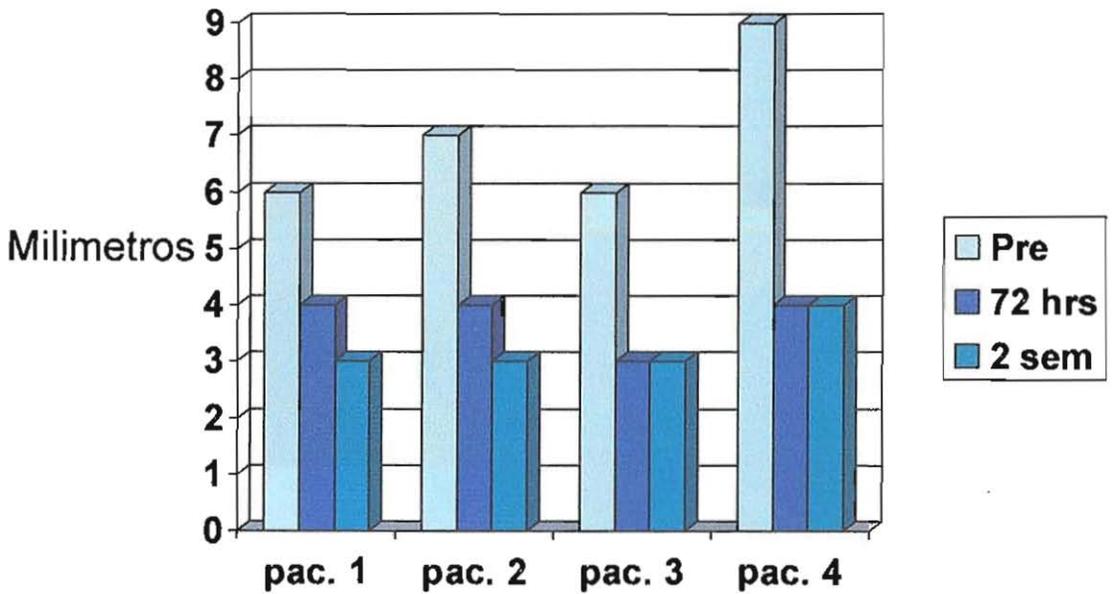


Tabla 3.

Parpado Izquierdo:



Paciente 1:



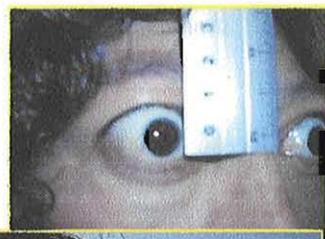
Paciente 2:



Paciente 3:



Paciente 4:



Bibliografía

1. Rootman, Jack. **Diseases of the orbit: a multidisciplinary approach**. Lippincott Williams and Wilkins. 2 edición:169-211.
2. Morgenstern, K.E. MD. **Botulinum Toxin Type A for Dysthyroid Upper Eyelid Retraction**. *Ophthal Plast Reconst Surg*, 2004; 20:181-185
3. Ozkan SB, Can D, SoylevMF, et al. **Chemodenervation in treatment of upper eyelid retraction**. *Ophthalmologica*.1997;211:387-90
4. Ebner R. **Botulinum toxin type A in upper lid retraction of Graves ophthalmopathy**. *J Clin Neuroophthalmol* 1993;13:258-61
5. Uddin JM, Davies PD. **Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection**. *Ophthalmology* 2002;108:1183-7

