



---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA  
“FUNDACIÓN CONDE DE VALENCIANA”

**DURACIÓN DEL EFECTO DE LA TOXINA BOTULÍNICA  
TIPO-A EN LA RETRACCIÓN PALPEBRAL ASOCIADA A  
ORBITOPATÍA TIROIDEA EN FASE INFLAMATORIA ACTIVA**

**TESIS DE POSGRADO**  
Que para obtener el diplomado de especialidad en

**OFTALMOLOGÍA**

Presenta la

**DRA. JASBETH JAHAIRA LEDESMA GIL**

DIRECTOR DE TESIS

**DR. ANGEL NAVA CASTAÑEDA**

México, D.F.

2006





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi hijo...

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	2
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	2
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	3
METODOLOGÍA.....	3
RESULTADOS.....	4
DISCUSIÓN.....	8
CONCLUSIONES.....	8
BIBLIOGRAFIA.....	9

## DURACION DEL EFECTO DE LA TOXINA BOTULINICA TIPO-A EN LA RETRACCIÓN PALPEBRAL ASOCIADA A ORBITOPATÍA TIROIDEA EN FASE INFLAMATORIA ACTIVA

Dra. Jasbeth Ledesma, Dr. Dario de Calice, Dr. Tovilla J., Dra. María Helena Monroy, Dr. Victor Tapia, Dr. Miguel Quiroz, Dra. Sandra Sánchez, Dr. Yonathan Garfias, Dr. Angel Nava.

---

**OBJETIVO:** Evaluar la duración de la toxina botulínica tipo-A (BTX-A) para mejorar la retracción palpebral superior en fase inflamatoria activa ( FIA).

**MÉTODO:** Estudio experimental y comparativo en 15 pacientes con orbitopatía tiroidea (OT). Se aplicó una dosis de 5U de BTX-A , en ojo afectado, por encima del borde superior de la placa tarsal, por vía transconjuntival. (Fig.1). Evaluamos agudeza visual (AV), reflejo pupilo margen (RPM1), hendidura vertical palpebral (HVP) altura del surco, movilidad ocular, diplopía y queratitis punteada superficial (QPS) El seguimiento se realizó a la primera, cuarta , decimosexta semana y veinticuatrava semana. Se empleo una prueba de rangos de Wilcoxon para grupos dependientes.

**RESULTADOS:** A las 24 semanas, 15 pacientes (100 %) presentaron disminución del RPM1. El resultado promedio de RPM en el ojo afectado fue de 4.96 mm y en el ojo no afectado de 5.06 mm a las 24 semanas no encontrando diferencias estadísticamente significativas. No observamos cambios en la AV, movilidad ocular y altura del surco.

Una paciente presentó ptosis completa y diplopia vertical con duración de 3 semanas la cual se resolvió espontáneamente a las 6 sem.

### CONCLUSIONES:

La aplicación de BTX-A por vía conjuntival es eficaz y segura para el manejo de la retracción palpebral en pacientes con OT en FIA. La duración encontrada en este estudio es hasta los 6 meses, una duración más larga que lo habitualmente reportado para la duración de BTX-A. No observamos efectos secundarios importantes. Concluimos que la aplicación de BTX-A es una alternativa en aquellos pacientes que no son candidatos a un procedimiento quirúrgico y que este control puede ser tan duradero como hasta los 6 meses.

---

## INTRODUCCIÓN

Las características de la enfermedad tiroidea ocular incluyen a la retracción palpebral y la proptosis, lo cual resulta en exposición escleral superior. Esto trae como consecuencias problemas relacionados a la exposición corneal y conjuntival, así como una mala cosmésis del paciente. El manejo quirúrgico de la retracción palpebral superior asociada a la orbitopatía tiroidea (OT) en fase inflamatoria aguda (FIA) puede representar un riesgo relativo para el paciente y resultados en ocasiones impredecibles. La causa de la retracción palpebral superior permanece indefinida, pero es probablemente multifactorial. Hoy en día la hipótesis más acertada indica que es dada por una hipertonia simpática del músculo de Muller y aumento del tono del complejo de elevadores. Algunos estudios han demostrado que la estimulación simpática produce retracción palpebral y que agentes anti – adrenérgicos ayudan a su mejoría. Durante este intervalo de FIA, los pacientes pueden presentar molestias oculares secundarias a exposición corneal y/o conjuntival, aunado además a alteraciones en su apariencia cosmética El uso de lágrimas artificiales, cámaras húmedas pueden mejorar estos síntomas, pero a

pesar del tratamiento médico, algunos pacientes persisten con una cosmésis inaceptable. Dentro de los procedimientos quirúrgicos para el manejo de la retracción palpebral se encuentran la de la inserción del músculo elevador, Mullerectomía, espaciadores o miotomías. Estas opciones, no son siempre las más adecuadas en una FIA de la OT debido a que no son tan predecibles.

La toxina botulínica (BTX-A) es una alternativa en estos, así como en aquellos que se encuentran en una fase inflamatoria activa de la enfermedad, en la cual el tratamiento quirúrgico no está indicado.

La toxina botulínica es un fármaco que bloquea selectivamente la liberación presináptica de acetilcolina de la placa neuromuscular uniéndose a la proteína SNAP 25, la cual se encarga de la fusión de las vesículas presinápticas con la membrana presináptica produciendo denervación neuromuscular y ocasiona parálisis transitoria del músculo tratado. Kirkness y cols., Adams y cols., utilizaron inyecciones de BTX-A (Allergan, Irvine, CA, U.S.A.) en el párpado superior vía percutánea para crear una ptosis protectora en pacientes con patología corneal. Scott y cols sugirieron en 1973 el manejo de retracción palpebral secundaria OT aplicando BTX-A (Allergan, Irvine, CA, U.S.A.) en tres pacientes, demostrando buenos resultados en dos casos y mejoría temporal en el tercero. Ebner reportó el uso repetido de una dosis única de BTX-A (Allergan, Irvine, CA, U.S.A.) subcutánea para el manejo de la retracción palpebral en 6 pacientes con OT, para inducir un descenso del párpado superior, con resultados cosméticos aceptables en 5 pacientes. Uddin y cols., Morgenstern y cols. colocaron BTX-A (Allergan, Irvine, CA, U.S.A.) en pacientes con OT, los segundos en FIA, utilizando un abordaje por vía conjuntival obteniendo una reducción del reflejo pupilo-margen (RPM) en los pacientes estudiados

Una ptosis temporal es una complicación bien reconocida del estrabismo y blefaroespasma tratados con inyecciones de toxina botulínica probablemente secundario a la difusión de la toxina el músculo elevador del párpado.

Una manera de definir o cuantificar la retracción palpebral es determinando el RPM, que se mide del centro de la cornea al margen del párpado superior (RPM1). Se ha constatado que el rango es de 3.5 mm +/- 1 mm por lo que por definición, un párpado con un RPM1 mayor de 4.5 mm es considerado retraído.

## **OBJETIVO**

Determinar la duración de la BTX-A aplicada por vía conjuntival para el tratamiento de la retracción palpebral superior en OT durante la FIA.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se trata de un estudio experimental, comparativo, longitudinal desarrollado de enero del 2006 a agosto del 2006.

Se seleccionaron pacientes procedentes de la Clínica de Tiroides del Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana" con retracción palpebral asimétrica en FIAA (definimos por FIA el inicio y/o progresión de la

enfermedad, dolor o sensación retrobulbar, dolor a los movimientos oculares, variabilidad de los síntomas, inflamación palpebral y/o conjuntival y progresión del exoftalmos, retracción o diplopía) ( Fig.1) que desearan mejorar dicha retracción.

**Criterios de inclusión:**

- 1.- Retracción palpebral con reflejo pupilo-margen (RPM1) mayor de 4.5 mm.
- 2.- Fase inflamatoria aguda.
- 3.- Consentimiento escrito del paciente.

**Criterios de exclusión:**

- 1.- Otras causas de retracción palpebral.
- 2.- Ingesta de esteroides 15 días previos a su entrada al estudio o durante cualquier fase del mismo.
- 3.- Manejo quirúrgico urgente.

**Criterios de eliminación:**

- 1.- Falta de seguimiento.

**TÉCNICA DE DILUCIÓN Y APLICACIÓN DE LA TOXINA.**

La toxina botulínica tipo A, (Allergan, Irvine, CA, U.S.A.) diluida en solución salina balanceada a una concentración de 5 U/ 0.1 ml en una sola aplicación en el ojo afectado por vía conjuntival (Fig. 2), por encima del borde superior del tarso. La aplicación se realizó bajo anestesia tópica con proparacaina (Alcaine, Alcon SA de CV).

Los parámetros a evaluar fueron: agudeza visual (AV), RPM1 , basal y a los 6 meses, hendidura vertical palpebral (HVP), altura del surco, movilidad ocular, diplopía y queratitis punteada superficial (QPS). El seguimiento se realizó a las 24 semanas, con reporte fotográfico.

En cada paciente todas las aplicaciones fueron realizadas por el mismo investigador, así como la toma de las medidas, el mismo día y con la misma preparación de Toxina botulínica tipo A (Allergan, Irvine, CA, U.S.A.) .

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó una prueba no paramétrica de Rangos de Wilcoxon para grupos dependientes considerando una  $p > 0.05$  como significativa.



## Resultados

El estudio incluyó un total de 15 pacientes , 4 hombres (26.6%) y 11 mujeres (73.3%) , (Fig.3 ) , con un promedio de edad de 44.5 años, con un rango entre 20 y 69 años (Fig. 4). (Tabla 1) no encontramos diferencias entre el grupo de edades ( $p>0.05$ ) pero si en cuanto género ( $p<0.05$ ).

El resultado promedio en la medición de RPM (Fig 5 , 6) de los ojos tratados con toxina botulínica y de los no tratados se muestra en la tabla 1. Encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar el ojo afectado (AO) con el ojo no afectado (ONA) al inicio del estudio ( $p<0.05$  )

	Basal	24 semanas
No afectado	9.85 mm ( $\pm 4.3$ )	4.9 mm ( $\pm 1.29$ )
Afectado	5.46 mm ( $\pm 1.29$ )	5.06 mm ( $\pm 1.39$ )
$p < 0.05$	Sí	No

**Tabla 1.** Comparación del reflejo pupila margen (en milímetros) entre el ojo afectado y el ojo no afectado (sin retracción palpebral) al comienzo y a las 24 semanas. Encontramos diferencia estadísticamente significativa al comienzo pero no a las 24 semanas. N=5 , mean ( $\pm$ SE).

No observamos cambios en la AV, movilidad ocular y altura del surco en ninguno de los dos grupos.



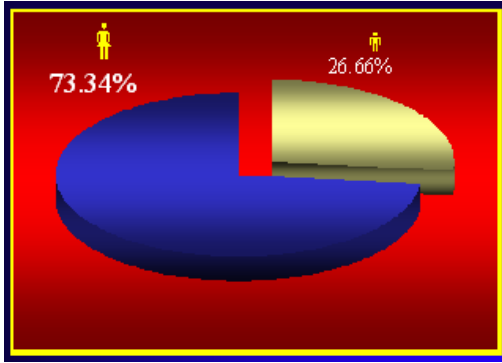


Fig. 3 Distribución por sexo

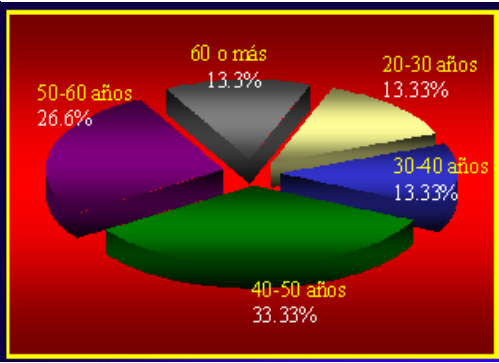
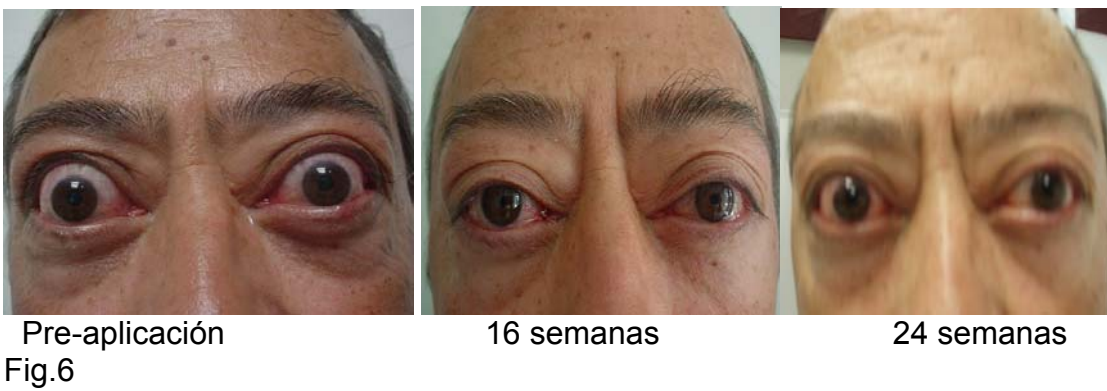


Fig.4 Distribución por edad





3 días postx



3 semanas



16 semanas



24 semanas

Fig 7

Una paciente presentó ptosis completa y diplopia vertical con duración de 3 semanas, y ambas se resolvieron espontáneamente a las 6 semanas posterior a la aplicación BTX-A (Fig. 7).

Paciente	Edad (años)	sexo	RPM1 OD/OI (mm) previo a colocación	RPM1 OD/OI (mm) 16 sem post-colocación	$\Delta$ RPM1 OD/OI (mm)	Ojo tratado	Dosis (5 u/0.1 ml) unidades por ojo	RPM OD/OI (mm) 24 sem post-colocación
1	38	M	5/6	5/5	0/-1	OI	5	7/5
2	56	M	10/8.5	6/6.5	-4/-2	OD	5	7/5
3	54	F	7/7	4.5/7	-2.5/0	OD	5	4/6
4	22	F	6.5/7	6.5/5	0/-2	OI	5	6/5
5	43	F	6/6	6/5	0/-1	OI	5	4/3
6	46	F	3/6	3/5	0/-1	OI	5	3/6
7	35	M	6/7	4.5/7	-1.5/0	OD	5	4/6
8	65	F	5/6	5/4	0/-2	OI	5	7/5
9	69	F	5.5/4.5	4.5/4.5	-1/0	OD	5	6/5
10	41	F	5/4	4/4	-1/0	OD	5	4/6
11	55	F	6/4	5/4	-1/0	OD	5	-
12	47	M	9/6	6/6	-3/0	OD	5	-
13	20	F	5.5/4.5	4/4.5	-1.5/0	OD	5	6/5
14	44	F	5/4	4.5/4	-0.5/0	OD	5	2.5/2.5
15	53	F	7/8	7/6.5	0/1.5	OI	5	7/5

**Tabla 2.** Características de los pacientes, resultados del efecto de la BTX-A en el RPM durante el seguimiento y dosis utilizada.

## **Discusión**

Como mencionamos al comienzo el manejo de la retracción palpebral sigue siendo complejo. Nuestros resultados son similares a los descritos por Uddin y col. y Morgenstern y col. En el estudio de Morgenstern, se trataron 18 pacientes en FIA y 17 de ellos presentaron una reducción en el RPM1 posterior a la colocación de unidosis (2.5, 5 o 10U) de BTX-A y a pesar de que la respuesta individual al tratamiento es variable, lo recomiendan para mejorar las molestias del paciente durante esta fase.

Nuestros resultados demostraron que el abordaje por vía conjuntival nos permite un resultado más predecible mediante el incremento del efecto sobre el músculo de Muller y el decremento en el debilitamiento indeseado del músculo orbicular como ocurre a través del abordaje transcutáneo.

Quince pacientes (100%) presentaron una disminución del RPM1 posterior a la colocación de BTX-A. Todos los pacientes tratados tuvieron alguna mejoría en la reducción de la HVP, por ende, ninguno de los párpados tratados presentó un incremento de dicha apertura. Sólo un paciente presentó mejoría del RPM1 en el párpado contralateral, esto posiblemente secundario a la ley de Hering o el efecto puede ser alterado por el curso natural de la retracción en la enfermedad tiroidea. Pensamos que la aplicación de BTX-A podría mejorar la QPS y el lagofthalmos como lo observamos en nuestro estudio.

Esta reportado que el promedio de duración de la toxina botulínica es de 4 a 6 meses, en los diversos usos reportados. El objetivo principal de nuestro estudio es determinar el tiempo de duración de la toxina. Basándonos en la actividad reportada, que es al menos de 6 meses, decidimos evaluar este grupo de pacientes durante este tiempo y podemos concluir que el efecto de la BTX-A al ser usado para el manejo de la retracción palpebral en FIA es estable al menos 6 meses. Sabemos también que el rango de manejo de los pacientes con OT es complejo y en la mayoría de las veces muy largo y que el cuadro clínico se va modificando a medida que la enfermedad tiene periodos de actividad. Pensamos que la mejoría transitoria de la retracción palpebral con la aplicación de BTX-A debe formar parte del arsenal terapéutico a ofrecerse en este tipo de pacientes.

## **Conclusiones**

Concluimos que la aplicación de BTX-A para el tratamiento de la retracción palpebral en OT en FIA dura al menos 6 meses y que es una alternativa segura y eficaz.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Shih MJ, Liao SL, Lu HY. A single transcutaneous injection with Botox for dysthyroid lid retraction. *Eye*. 2004 May ; 18(5):466-9.
- 2) Uddin JM, Davies PD. Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with conjunctival botulinum toxin injection. *Ophthalmology*. 2002 Jun; 109(6):1183-7.
- 3) Traisk F, Tallstedt L. Thyroid associated ophthalmopathy: botulinum toxin A in the treatment of upper eyelid retraction – a pilot study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001 De;79(6):585-8.
- 4) Olver JM. Botulinum toxin A treatment of overactive corrugator supercilii in thyroid eye disease. *Br J Ophthalmol*. 1998 May; 82(5):528-33.
- 5) Ozkan SB, Can D, Soylev MF, et al. Chemodeneration in treatment of upper eyelid retraction. *Ophtalmologica*. 1997;211 (6): 387-90.
- 6) Biglan A W. Control of eyelid retraction associated with Grave´s disease with botilinum A toxin. *Ophthalmic Surg*. 1994 Mar;25(3):186-8.
- 7) Ebner R. Botulinum toxin tupe A in upper lid retraction of Grave´s ophthalmopathy. *J Clin Neuroophthalmol*. 1993 Dec;13(4):258-61.
- 8) Angel Nava-Castañeda, Jose L. Tovilla-Canales, Victor Bullosa, et al. Duration of botulinum toxin effect in the tratment of crocodile tears. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive surgery*. Vol 22, No.6 2006.
- 9) Osako M, Keltner JL, Botulinum A toxin ( Oculinum) in ophthalmoly. *Surv Ophthalmol* 1991;36:28-46.