

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
“HOSPITAL CLÍNICO QUIRÚRGICO HERMANOS AMEIJERAS”
SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA ORBITOPATÍA TIROIDEA
Y FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA RESPUESTA
TERAPÉUTICA

Tesis presentada para optar por el grado científico de:

Doctor en Ciencias Médicas

Autora: Dra. María Cáceres Toledo.

Especialista de Segundo Grado en Oftalmología.

Profesora Auxiliar

La Habana 2012

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
“HOSPITAL CLÍNICO QUIRÚRGICO HERMANOS AMEJEIRAS”
SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA ORBITOPATÍA TIROIDEA Y
FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA

Tesis presentada para optar por el grado científico de:

Doctor en Ciencias Médicas

Autora: Dra. María Cáceres Toledo
Especialista de Segundo Grado en Oftalmología.
Profesora Auxiliar

Tutora: Dra. Melba Márquez Fernández, Dr. C
Especialista de Segundo Grado en Oftalmología.
Profesora Titular

Asesora: Dra. Rosa Jiménez Paneque, Dr. C.
Profesora Titular

La Habana 2012

Agradecimientos

A Mella Márquez Fernández. Tutora de la tesis y de mi desempeño profesional.

Al profesor Jaime Alemañy Martorel. Evangelio vivo.

Al Dr. Francisco García González por su apoyo en la realización de la investigación.

Sin las doctoras Rosa Jiménez Paneque y Ángela Gutiérrez Rojas, este trabajo no hubiera tenido el rigor científico y metodológico que tanto le fortalece.

A todos los que de una u otra forma me prestaron su valiosa ayuda.

Dedicatoria

A mi familia por su amor y apoyo incondicional.

A mi esposo por contribuir con su genio, amor y creatividad en el diseño y la presentación gráfica del trabajo.

A los pacientes, que depositaron su confianza en mí.

SÍNTESIS

Se realizó un estudio observacional en una cohorte de 82 pacientes con Orbitopatía Tiroidea (OT), desde el año 1997 al 2009, con el propósito de evaluar los resultados terapéuticos y los factores que influyeron sobre los mismos.

En los casos con OT activa la corticoterapia se inició a los 19 meses de evolución y no fue satisfactoria en la mayoría de estos. Para preservar la visión se realizaron las siguientes intervenciones quirúrgicas: descompresión orbitaria, corrección del estrabismo y de la retracción palpebral. Los factores que influyeron sobre la respuesta terapéutica fueron: tabaquismo, actividad y severidad de la OT (OR=30,479, OR=14,557 y OR=4,233 respectivamente). En el estrabismo y la retracción se obtuvieron similares resultados terapéuticos con la Toxina Botulínica A (TBo.A) y con la cirugía.

Conclusiones. El fracaso de la corticoterapia pudiera estar relacionado con el tiempo de evolución prolongado de la OT. La respuesta terapéutica estuvo influenciada negativamente por factores del paciente y su enfermedad. En la mayoría de los casos se obtuvieron resultados satisfactorios con los procedimientos quirúrgicos realizados. La TBo.A y la cirugía son opciones terapéuticas válidas para el estrabismo y la retracción. El tratamiento precoz y la lucha contra el tabaquismo constituyen una pauta a seguir.

ÍNDICE	Pág.
INTRODUCCIÓN	8
Orbitopatía Tiroidea. Comportamiento clínico y epidemiológico.	8
Problema científico.	13
Hipótesis.	14
Objetivo general.	14
Objetivos específicos.	14
Diseño metodológico.	15
Novedad Científica.	16
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO	18
I.1. Antecedentes históricos y conceptuales.	18
I.2. Anatomía, fisiopatogenia y clasificación clínica de la enfermedad.	20
I.3. Alternativas terapéuticas actuales.	26
Conclusiones Parciales del Capítulo I.	34
CAPÍTULO II. MATERIAL Y MÉTODO	35
II.1. Clasificación de la investigación.	35
II.2. Universo y Muestra.	35
II.3. Criterios de inclusión.	35
II.4. Criterios de exclusión.	35
II.5. Variables evaluadas y operacionalización.	36
II.6. Técnicas y procedimientos utilizados.	42

II.7. Técnicas quirúrgicas.	48
II.8. Recolección y procesamiento de la información.	55
II.9. Consideraciones éticas.	59
CAPÍTULO III. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO MÉDICO Y QUIRÚRGICO. FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA	60
III.1. Resultados.	60
III.2. Discusión.	76
Conclusiones parciales del capítulo III.	85
CONCLUSIONES GENERALES	86
RECOMENDACIONES	87
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88
BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA	97
ANEXOS	99
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL AUTOR	106

SIGLAS

- OT. Orbitopatía Tiroidea
- HHA. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras.
- GAC. Glicosaminoglicano
- CI. Período activo congestivo o inflamatorio
- CF. Período inactivo crónico o fibrótico.
- TSH. Tirotropina.
- T3. Triyodotironina.
- T4. Tetrayodotironina.
- TBo.A. Toxina botulínica A
- MPO. Medidas de protección ocular
- SCA. Síndrome compresivo del ápex o vértice orbitario
- NOC. Neuropatía óptica compresiva.
- APS. Atención primaria de salud.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Graves (E.G) es una entidad donde concurren: bocio difuso, hiperfunción tiroidea, Oftalmopatía infiltrativa u Oftalmopatía de Graves (OG) y ocasionalmente dermatopatía infiltrativa o mixedema pretibial en miembros inferiores¹⁻¹⁰.

La prevalencia de la EG, no es bien conocida, se estima en 0,4% de la población mundial. La incidencia de esta enfermedad en los Estados Unidos es de 13,9 casos por 100 000 habitantes por año, con un rango de edad que oscila entre 25 a 65 años⁴⁻¹⁰.

En Cuba la EG es frecuente (35 %), según la información obtenida en un estudio epidemiológico realizado en el municipio Plaza de la Revolución⁷.

La OG se presenta en las mujeres de 30 a 35 años y su incidencia disminuye entre la séptima y octava década de la vida. Es frecuente la OG moderada en las mujeres y severa en los hombres de edad avanzada. Esta enfermedad es muy rara en niños y jóvenes¹¹⁻¹⁹. La afectación orbitaria de la EG se manifiesta en pocos casos (15%), pero en la mayoría (70%) se detectan las alteraciones en los estudios imagenológicos como la Tomografía Axial Computadorizada (TAC) y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN)¹¹⁻¹⁹. Afortunadamente, muy pocos enfermos (5%) desarrollan formas clínicas severas de la enfermedad orbitaria¹⁴. Según Wiersinga²⁰ la OG es bilateral en la mayoría de los casos.

En la Tiroiditis de Hashimoto, el carcinoma tiroideo y el hipertiroidismo primario se producen las mismas manifestaciones oculares y orbitarias que en la enfermedad de Graves, por lo que varios autores^{1-6,15,16} la denominan con los siguientes términos: Orbitopatía Distiroidea, Orbitopatía Relacionada con el Tiroides y Orbitopatía Tiroidea (OT). Este último se utilizó en la presente investigación.

Dos entidades deben ser diferenciadas: la OT debido a los efectos de la tirotoxicosis y la infiltrativa. La primera se caracteriza por la retracción palpebral, debida a la acción del sistema simpático sobre el músculo de Müller, mientras que en la segunda predominan los siguientes síntomas y signos: edema palpebral, quémosis e hiperemia conjuntival, enrojecimiento en la inserción de los músculos rectos y dolor a los movimientos oculares¹⁰⁻²³.

Según Rootman et al¹⁹ el período activo, congestivo o inflamatorio de la OT (CI), generalmente se extiende por un periodo de seis meses a dos años y afecta con mayor frecuencia a personas en la cuarta o quinta década de la vida. Los pacientes refieren diplopia debido a la miositis, que caracteriza al periodo CI, la cual evoluciona hacia la fibrosis que conlleva al estrabismo restrictivo del período fibrótico de la OT (CF) sin síntomas y signos de actividad inflamatoria.

El grupo europeo para el diagnóstico, tratamiento y complicaciones oculares de la OG, EUGOGO por sus siglas en inglés²¹⁻²³, considera que la mayoría de los pacientes con OT moderada y severa no son atendidos en los centros terciarios europeos o son remitidos tardíamente, lo que conlleva a la pérdida visual irreversible en algunos casos y a las deformaciones faciales en otros. Este grupo elaboró un protocolo para el tratamiento de la OT a nivel terciario, que es válido en

Europa y Norteamérica, además se confeccionó un cuestionario con los síntomas y signos de actividad inflamatoria, con el objetivo de orientar a los médicos generales en el diagnóstico y la remisión precoz de los casos con OT moderada y severa activa hacia centros especializados, dirigidos por grupos multidisciplinarios los cuales están integrados por endocrinólogos, oftalmólogos y otros especialistas²³.

En Cuba ha sucedido una situación similar a la antes planteada. En el Hospital Hermanos Ameijeiras (HHA) se realizó en el año 1997 la descompresión orbitaria por abordaje transcraneal para preservar la visión en dos casos remitidos en etapas avanzadas de la enfermedad. En el año 2006 se inició el protocolo de tratamiento para la OT²⁴, dirigido por un grupo multidisciplinario. Desde esa fecha hasta la actualidad, se han obtenido mejores resultados visuales con menos procedimientos quirúrgicos invasivos. En el referido protocolo se introdujo el uso terapéutico de la Toxina Botulínica A (TBo.A) en esta entidad.

El Instituto Cubano de Oftalmología (ICO) elaboró un protocolo para el tratamiento y seguimiento de estos casos^{25,26}, con resultados similares a los antes expuestos. Sin embargo no existe un consenso nacional e internacional en cuanto a estos resultados y a la posible influencia de los factores que caracterizan al paciente y a su enfermedad sobre la respuesta terapéutica.

El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado son cruciales para la recuperación anatómica y funcional de los tejidos orbitarios en estos enfermos, quienes en su gran mayoría son mujeres jóvenes en edad laboral y vida social activa¹⁻⁷.

Pérez et al ¹ plantean que la corticoterapia disminuye el dolor y la inflamación de los tejidos, pero la exoftalmía y la visión sólo mejoran cuando los pacientes son tratados en los primeros meses de evolución de la OT activa. Por otra parte, los pacientes con OT crónica con poca o mínima inflamación tienen una pobre respuesta terapéutica a los corticoides. Mourits et al ¹⁴ consideran que la corticoterapia es efectiva durante el período de actividad inflamatoria, independientemente del tiempo de evolución.

Tucker et al ⁵ opinan que la mayoría de los pacientes con OT activa mejoran los síntomas y signos de la actividad inflamatoria orbitaria con el uso de los esteroides, pero muy pocos experimentarán variaciones significativas del exoftalmos y la agudeza visual.

La mayoría de los autores ^{1-6,19-32} coinciden en que la descompresión orbitaria es el tratamiento más efectivo para los pacientes con OT moderada y severa activa que no mejoran con los esteroides y pueden perder la visión por la neuropatía óptica compresiva (NOC). Otros autores¹ consideran que este procedimiento quirúrgico es un fracaso terapéutico ante la imposibilidad de un tratamiento efectivo con esteroides e inmunosupresores en la etapa inicial del proceso inflamatorio orbitario. Existe una amplia información bibliográfica sobre el uso de la TBo.A como modalidad investigativa y de tratamiento para el estrabismo. Sin embargo, no está claro cuán efectivo es su uso en comparación con otras alternativas terapéuticas y cuál es la influencia del tiempo de evolución y la severidad del estrabismo sobre la respuesta terapéutica³³⁻³⁶.

El oftalmólogo norteamericano Alan Scott, utilizó por primera vez la TBo.A para el tratamiento del estrabismo congénito y de la retracción palpebral de la OT, en los años 1970 y 1980 respectivamente³⁵⁻³⁸.

Mauricio Lozano³⁹ considera que la TBo.A solo es efectiva en los pacientes con estrabismos ligeros y antes de los dos años de evolución, debido a que el medicamento actúa sobre las fibras musculares y la mayor parte de estas son sustituidas por la fibrosis que sigue al proceso inflamatorio agudo. Sin embargo Moguel Ancheitas et al,⁴⁰ han obtenido buenos resultados con el uso de la TBo.A en pacientes con estrabismo restrictivo moderado y severo en el curso de enfermedades endocrinas de varios años de evolución.

Shih et al⁴¹ y Morgenstern et al⁴² plantean que el medicamento es efectivo en la corrección de la retracción palpebral en el periodo CI. Sin embargo en la serie de Costa et al³⁷ se han obtenido mejores resultados en el periodo CF.

Kuriyan et al⁴ y Bartalena et al¹⁵ plantean que no se ha definido con claridad cuál es la influencia de la edad, el sexo, el tiempo de evolución, el estado tiroideo, el tabaquismo, la severidad y la actividad inflamatoria orbitaria sobre los resultados terapéuticos en la OT.

Pérez et al¹ consideran que la OT está negativamente influenciada por factores como el tabaquismo, el sexo y el color de la piel.

En la casuística presentada por Eckstein et al⁸, los resultados del tratamiento con esteroides fueron satisfactorios en la mayoría de los pacientes eutiroideos o hipotiroideos (78%) y en la minoría de los hipertiroideos ($p < 0.02$).

En un estudio realizado por Belzunce-Monterola et al ¹⁷ se demostró que los pacientes con mayor puntuación de actividad clínica (PAC) respondieron mejor al tratamiento con esteroides, independientemente de la función tiroidea. Sin embargo en la serie de Sasim et al ¹⁸ el aumento de la PAC se asoció a fracasos con la corticoterapia y al incremento y complejidad de los procedimientos quirúrgicos realizados en estos pacientes.

Kuriyan et al ⁴ plantean que el tabaquismo es un factor de riesgo para la progresión y severidad de la OT. Varios autores⁴³⁻⁴⁶ han planteado la asociación entre el tabaquismo y los resultados terapéuticos desfavorables.

Problema científico

En la literatura internacional existen opiniones contrapuestas en cuanto a los resultados terapéuticos obtenidos con las alternativas antes expuestas y la posible influencia de las características del paciente y su enfermedad sobre los mismos.

En Cuba no hay suficientes publicaciones sobre los resultados terapéuticos en la OT, ni consenso en cuanto a la conducta a seguir, la terapéutica a usar y los factores que pueden influir sobre la misma. Por tanto es un problema aún sin resolver. Con el presente trabajo se pretenden esclarecer las siguientes preguntas derivadas del problema planteado.

- ¿Cuáles son los resultados obtenidos en el contexto cubano con los tratamientos empleados para estos pacientes?
- ¿Cuáles son las características del paciente y su enfermedad que influyen en la respuesta terapéutica?

- ¿La TBo.A logra resultados similares a la cirugía en pacientes con estrabismo restrictivo y retracción palpebral?

Hipótesis

El éxito de la corticoterapia depende del tiempo de evolución de la OT activa. La TBo.A es tan efectiva como la cirugía en la corrección del estrabismo restrictivo y la retracción palpebral.

Los factores que interfieren con la respuesta terapéutica son: edad, sexo, severidad, actividad y tiempo de evolución de la OT, tabaquismo y estado tiroideo.

Objetivos

General

Evaluar los resultados del tratamiento médico y quirúrgico en los pacientes con Orbitopatía Tiroidea y los factores que influyen sobre la respuesta terapéutica.

Específicos

1. Evaluar los resultados del tratamiento médico y quirúrgico en los pacientes con Orbitopatía Tiroidea en cuanto a: mejoría de la agudeza visual, la disminución del exoftalmos, de la retracción palpebral y del estrabismo restrictivo.
2. Identificar cuál es la influencia de los factores que caracterizan al paciente y a la Orbitopatía Tiroidea sobre los resultados del tratamiento médico y quirúrgico.
3. Identificar las diferencias entre los resultados obtenidos con la Toxina Botulínica A y con la cirugía convencional en cuanto a la corrección del estrabismo restrictivo y la retracción palpebral.

Diseño metodológico.

La investigación realizada describe los resultados obtenidos con el tratamiento médico y quirúrgico de la OT en los últimos 12 años de trabajo en el HHA. Fueron excluidos los pacientes con OT ligera e inactiva que no requirieron de estas variantes terapéuticas.

La selección de las variables incluidas en la investigación estuvo determinada por la experiencia obtenida en la práctica clínica en los años de trabajo y por las revisiones bibliográficas realizadas sobre la fisiopatogenia y las diferentes modalidades terapéuticas que se han utilizado por los expertos en esta entidad.

La mejor agudeza visual corregida, los valores de exoftalmos, milímetros de retracción y dioptrías prismáticas de desviación de los ejes oculares, fueron las variables que evaluaron los resultados terapéuticos obtenidos. En cada caso se utilizó el análisis estadístico correspondiente, según las variables estudiadas.

La tesis tiene tres capítulos. El primero fue el marco teórico, donde se realizó una revisión bibliográfica sobre: antecedentes históricos, anatomía, fisiopatogenia y las alternativas terapéuticas actualmente utilizadas en la OT.

Las estrategias de búsquedas temáticas se basaron en los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) creado por BIREME y desarrollado a partir del Medical Subject Headings (MeSH) de la U.S. National Library of Medicine, (NLM) para ser usado en la búsqueda y recuperación de asuntos de la literatura científica

en las fuentes de información disponibles en la Biblioteca Virtual de Salud (BVS), LILACS, MEDLINE e HINARI.

En el segundo capítulo se describió el Material y método. El capítulo III versó sobre los resultados terapéuticos en una cohorte de 82 pacientes. Se dividió en tres acápites: en el primero se expusieron los resultados del tratamiento médico y quirúrgico, en el segundo el análisis de los factores que influyeron sobre la respuesta terapéutica y en el tercero, el estudio comparativo entre los resultados de la TBo.A en la corrección del estrabismo restrictivo y la retracción palpebral con los obtenidos por la cirugía de ambas afecciones en un total de 54 casos, divididos en cinco grupos de tratamiento.

Novedad Científica

La importancia del presente trabajo se expresa por la actualidad del tema y el enfoque individual que se hizo con los pacientes para prescribir cada una de las alternativas terapéuticas novedosas disponibles que se pueden resumir como sigue.

1. La descompresión orbitaria endoscópica nasal.
2. La autora introduce por primera vez en el país el uso de la TBo.A en la corrección del estrabismo y la retracción palpebral.
3. La utilización del Goretex como sutura para la retroinserción quirúrgica y como un espaciador de material biocompatible en el músculo afectado en la corrección del estrabismo restrictivo moderado y severo.
4. El uso terapéutico de mitomicina C para disminuir la fibrosis postoperatoria en los casos con estrabismo restrictivo severo.

En Cuba no existen publicaciones sobre el análisis de los factores que influyen sobre la respuesta terapéutica de los pacientes con OT. No se ha encontrado en la literatura internacional ni en la del país, un estudio comparativo entre los resultados de la TBo.A en la corrección del estrabismo y la retracción palpebral de la OT con los obtenidos por el tratamiento quirúrgico de ambas afecciones.

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

En el presente capítulo se abordan aspectos históricos, conceptuales, clínicos y terapéuticos de la Orbitopatía Tiroidea (OT) a través de una amplia revisión bibliográfica, con el propósito de conocer las alternativas terapéuticas actualmente utilizadas en esta entidad, las cuales se basan en novedosas investigaciones sobre su fisiopatogenia. La información obtenida se dividió en tres acápite. En el primero se plasmaron los antecedentes históricos y conceptuales de la OT, en el segundo la anatomía de la órbita, la fisiopatogenia y la clasificación clínica de la enfermedad. En el tercero se describen las alternativas terapéuticas utilizadas en la OT, por la mayoría de los autores consultados.

I.1. Antecedentes históricos y conceptuales.

El médico bizantino Aëtius de Amida vivió entre los años 502 y 575 de nuestra era y en su enciclopedia médica describió a un paciente con bocio y exoftalmos⁴⁷. El primer cirujano oftalmólogo que hizo referencia a la Orbitopatía Tiroidea fue De Saint Yves en 1773¹, posteriormente el inglés Caleb Parry (1755-1822) caracterizó la enfermedad en siete casos con cardiopatía, afectación del tiroides y exoftalmos. Sus artículos fueron publicados por su hijo, tres años después de su muerte^{1,6,47}. En el año 1835 el médico irlandés Robert James Graves describió una serie de

tres mujeres con aumento de volumen de la glándula tiroides y exoftalmos. Según el autor, uno de los casos tenía los ojos agrandados con imposibilidad de cerrarlos⁴⁷.

En 1840 el médico alemán Karl Adolf von Basedow (1799-1854) describió la triada compuesta por: exoftalmos, bocio y palpitaciones, la cual caracteriza a estos enfermos y se conoce como la triada de Merseburg. Basedow tuvo algunas imprecisiones, pues suponía que la asociación entre bocio y exoftalmos se debía a una infección por mycobacterias. El autor fue el primero en plantear que la causa del exoftalmos no estaba en el ojo sino en los tejidos orbitarios retrooculares^{1, 6,47}.

Parry, Graves y Basedow, se consideran los precursores en la descripción de la enfermedad, sin embargo en 1862, la Academia francesa de Medicina, la denominó como Oftalmopatía u Orbitopatía de Graves^{1-8,47}.

En el año 1861, el oftalmólogo y eminente sabio cubano Carlos Juan Finlay Barré, describe el primer caso de hipertiroidismo en la ciudad de Matanzas y dos años después publica un artículo sobre Bocio exoftálmico en los Anales de la Academia de Ciencias de Cuba.⁴⁸

Actualmente, varios autores,^{1-6,14,15,16,47} la denominan como Orbitopatía Relacionada con el Tiroides y Orbitopatía Tiroidea (OT), debido a que en la Enfermedad Tiroidea Autoinmune, el carcinoma tiroideo y el hipertiroidismo primario ocurren las mismas manifestaciones oculares y orbitarias que en la enfermedad de Graves.

La OT es una enfermedad autoinmune sin relación directa con las alteraciones metabólicas causadas por la sobreproducción de la hormona tiroidea, lo que explica que la enfermedad orbitaria se mantenga o empeore en algunos casos después del control de la enfermedad sistémica, así como la presencia de OT en pacientes eutiroideos o hipotiroideos. Sus síntomas y signos están asociados a la disfunción tiroidea y se manifiestan en el ojo, sus anexos y en los tejidos orbitarios¹²⁻²³.

I.2 Anatomía, fisiopatogenia y clasificación clínica de la enfermedad.

A continuación se realiza una breve descripción de la anatomía topográfica de la órbita ósea y de los tejidos intraorbitarios, dirigida a la comprensión de los procedimientos médicos y quirúrgicos que se realizan en la OT^{1,3,49}.

Las órbitas son dos amplias cavidades situadas entre los huesos del cráneo y de la cara. Su forma se compara con una pirámide cuadrangular de base anterior y vértice posterior. Tiene cuatro paredes que se describen a continuación¹.

La pared orbitaria superior o techo está constituida por la bóveda orbitaria del frontal y por el ala menor del esfenoides. En su parte externa se sitúa la fosa lagrimal, que aloja la glándula del mismo nombre. Esta pared se relaciona con el lóbulo orbitario del cerebro y a través de ella se realiza el abordaje neuroquirúrgico para la descompresión orbitaria por vía transcraneal⁴⁹.

La pared inferior o suelo orbitario está constituida por la cara superior del maxilar, la apófisis orbitaria del malar y la carilla orbitaria del palatino. En su parte media se sitúa el canal infraorbitario, ocupado por los vasos y nervios del mismo nombre. La descompresión del piso orbitario y porción inferior de la pared medial por la vía de Caldwell-Luc (Técnica de Walsh y Ogura), se realiza a través de esta pared, pero ha entrado en desuso por sus complicaciones sistémicas y oculares^{1,17}. Entre las cuales se encuentran el estrabismo restrictivo, el enoftalmos, la disminución de la sensibilidad en el territorio del infraorbitario, sinusitis maxilar y celulitis orbitaria.

La pared interna, formada de adelante hacia atrás por la apófisis ascendente del maxilar, el hueso lagrimal, el hueso plano del etmoides y la cara lateral del cuerpo del esfenoides. La lámina papirácea del etmoides se sitúa entre las crestas lagrimales anterior y posterior que delimitan el canal lagrimal. Esta pared es muy delgada, por lo que se utiliza, en el abordaje orbitario anterior para realizar la descompresión de la pared medial de la órbita por la técnica de Lynch.

La pared externa o lateral. Es plana en su parte posterior y se hace cóncava hacia adelante. Está constituida por la superficie orbitaria del ala mayor del esfenoides en su parte posterior y por la superficie orbitaria del hueso malar en su parte anterior. La remoción de esta gruesa y resistente pared, por la técnica quirúrgica de Stallard-Wright, permite la descompresión orbitaria y la disminución de dos o tres mm de exoftalmos. Entre el ala mayor y menor del esfenoides se observa la hendidura esfenoidal, la cual constituye una referencia anatómica de gran importancia para los cirujanos durante la descompresión orbitaria, debido a que el

límite de la resección ósea de las paredes medial, lateral e inferior se realiza hasta la referida hendidura.

Las paredes óseas están tapizadas por la periórbita, constituida por una membrana fibrosa y por el músculo de Müller orbitario, al cual se le atribuyen las siguientes funciones: tensor de la periórbita y regulador del retorno venoso.

La cápsula de Tenon divide a la cavidad orbitaria en un compartimiento precapsular y otro retro capsular. El primero contiene al globo ocular y sus anexos. En el segundo se sitúan las siguientes estructuras: la grasa retroocular y siete músculos extraoculares. A continuación se relacionan los que se insertan en el tendón y anillo de Zinn: el recto superior (RS), el recto medio (RM), el recto lateral (RL) el recto inferior (RI), el elevador del párpado superior (EPS) y el oblicuo mayor (OM).

La córnea y las paredes anteriores del globo ocular quedan por fuera de los límites del reborde de la órbita ósea, la cual no tiene posibilidades de expansión, por lo que el globo ocular se desplaza hacia adelante ante cualquier conflicto de espacio dentro de esta cavidad y da lugar al exoftalmos.

Fisiopatogenia de la Orbitopatía Tiroidea. En la actualidad no se conoce con certeza cuál es el antígeno, común al tiroides y a la órbita, que desencadena la enfermedad orbitaria⁴. El mecanismo fisiopatogénico de la OT es complejo: los linfocitos T autorreactivos reconocen a un antígeno común al tiroides y a la órbita, por lo que se desencadena una respuesta inmunológica con liberación de citoquinas. Estas últimas estimulan a los fibroblastos para sintetizar el ácido

glicosaminoglicano (GAC) el cual es higroscópico, por lo que atrae líquido y causa edema periorbitario y muscular. Esta reacción inflamatoria genera un conflicto dentro de la cavidad orbitaria, lo que causa exoftalmos, retracción palpebral, alteraciones de la motilidad, queratopatía por exposición y neuropatía óptica compresiva (NOC) en los casos más afectados ⁸⁻¹⁵.

En los últimos dos años se ha avanzado mucho en la investigación sobre la fisiopatogenia de la OT. Se plantea que los factores genéticos y ambientales pueden potenciar la respuesta inflamatoria humoral y celular ^{4,10,11,47,50}. En un estudio experimental realizado por Kuriyan et al⁴ se demostró que cuando los fibroblastos orbitarios son expuestos a un extracto del humo del tabaco, ocurre un aumento significativo de la síntesis de GAC y de la adipogénesis o formación de grasa orbitaria a partir de los fibroblastos o preadipocitos.

Se conoce que los pacientes con niveles elevados de anticuerpos contra los receptores de la tirotropina o TSH desarrollan una orbitopatía más severa y se cree que estos son los responsables de que se mantenga el proceso, a nivel ocular y orbitario, aún después de compensada la enfermedad sistémica ⁹⁻¹². Existe una estrecha correlación entre los niveles de estos anticuerpos y la actividad inflamatoria orbitaria¹¹.

Kumar et al ¹¹ realizaron un estudio experimental con una muestra de grasa y tejido conectivo orbitario, la cual se obtuvo durante la cirugía descompresiva en un caso con OT. La muestra de tejido, se expuso a la acción de los anticuerpos humanos

contra los receptores de la TSH, los cuales actúan a través de las fosfoquinasas. Se demostró que los autoanticuerpos incrementaron la formación de grasa a partir de los fibroblastos orbitarios. Los investigadores¹¹ plantean que la inhibición de la fosfoquinasa representa, en un futuro no muy lejano, un potencial terapéutico para la OT.

Existen varios mecanismos fisiopatogénicos involucrados en la retracción palpebral. La hiperfunción del músculo de Müller durante el hipertiroidismo es el más frecuente y el que se manifiesta en los casos ligeros. En los más afectados se añaden los siguientes: la hiperfunción del complejo RS-EPS, debido a la fibrosis del RI y la contractura del EPS por adherencias de su aponeurosis al músculo orbicular y al septum orbitario^{1-6, 47}.

El tejido conectivo muscular juega un rol fundamental en el proceso inmunológico que conlleva a la aparición de edema, con separación de las fibras musculares y la consecuente alteración del funcionamiento del músculo^{1,11-18}. En las etapas iniciales los pacientes refieren visión borrosa matinal y dificultad para enfocar por el aumento del edema que causa el decúbito. Cuando la enfermedad avanza los músculos son menos distensibles y la diplopia ocurre en las posiciones extremas de la mirada, acompañada de dolor a los movimientos oculares y posteriormente se hace permanente e indolora¹. La hipotropía y la esotropía, por afectación del RI y del RM respectivamente, son las manifestaciones clínicas más frecuentes de la OT, lo cual se confirma en los estudios imagenológicos realizados^{51,52}.

Según Ing et al ⁶ la miositis evoluciona hacia la fibrosis debido a la proliferación de tejido conjuntivo y al reemplazo del tejido muscular por grasa, lo que conlleva a la miopatía crónica que caracteriza a las fases tardías o período fibrótico de la OT. Los pacientes que reciben el tratamiento con esteroides y con TBo.A en el período CI, eliminan la diplopia y el músculo mantiene su función normal, contrariamente en el período CF los enfermos no responden a los esteroides y solo queda la difícil y muchas veces frustrante labor de realizar la cirugía rehabilitadora sobre unos músculos con función anormal^{1,6}. Lo antes planteado reafirma la importancia del tratamiento precoz de la OT^{1-6,15,16,21-23}.

Clasificación de la Orbitopatía Tiroidea: una de las más utilizadas es la de la Asociación Americana del Tiroides, conocida por el acrónimo NOSPECS en idioma inglés, la cual fue enunciada por Werner ⁵¹ en 1969 y modificada por este mismo autor en el año 1977 ⁵². Existen otras, como la de Dolman ⁵³, Mouritz ¹⁴ y Pérez Moreiras ¹, que son de gran utilidad en la práctica clínica y con fines terapéuticos. Estas clasificaciones se basan en la presencia o no de actividad inflamatoria y en la severidad clínica de la OT.

El período activo, congestivo o inflamatorio (CI) se extiende por un plazo de seis a 24 meses y afecta con mayor frecuencia a personas en la cuarta o quinta década de la vida, con un espectro clínico muy amplio que va desde la OT moderada hasta la severa. La evolución natural es hacia el período inactivo, crónico o fibrótico (CF) sin síntomas y signos de actividad inflamatoria^{1-6,16,17,18,19,50-56}. La OT ligera e inactiva es muy frecuente en pacientes jóvenes, debido a que la mayoría de estos

casos, son examinados después que la fase activa la cual fue leve y casi imperceptible¹.

I.3 Alternativas terapéuticas actuales.

En todos los casos con retracción palpebral y exoftalmía, se utilizan las medidas de protección del globo ocular (MPO) las cuales son: el uso de lubricantes oculares en colirio y en gel o ungüento oftálmico al dormir, gafas para el sol en el día y un antifaz para la oclusión de los párpados en la noche, además de la elevación de la cabeza con una o dos almohadas para mejorar el drenaje orbitario^{1-6,56-60}.

Los esteroides, los inmunosupresores, los antioxidantes y la radioterapia se han utilizado con buenos resultados⁶¹⁻⁶⁹. En los casos con OT severa y activa se indican altas dosis de metilprednisolona endovenosa por su efecto antiinflamatorio e inmunosupresor al interferir con los linfocitos T y B, neutrófilos, macrófagos y monocitos e inhibir las citoquinas como mediadoras de la reacción inflamatoria y de la secreción de ácido GAG, el cual favorece la proliferación de los fibroblastos orbitarios. Con este tratamiento se alcanza la linfocitosis y la supresión de la actividad inflamatoria con menos reacciones colaterales que con el uso de esteroides orales.

Es importante recalcar que las dosis bajas de prednisona (60 miligramos) son insuficientes en los pacientes con actividad inflamatoria evidente. De estas dosis solo se obtienen los efectos colaterales negativos de los esteroides: hirsutismo,

hipertensión arterial, aumento de peso, úlcera péptica, descalcificación, catarata, enfermedad de Cushing, etc^{1-6,14-26,61-64}.

En un ensayo clínico, diseñado por Van Geest et al⁶¹ se demuestra que la metilprednisolona endovenosa es más efectiva que los glucocorticoides orales en cuanto a la mejoría de la agudeza visual, la disminución de la exoftalmía y de los efectos adversos de los esteroides.

La inyección de 0.5 mililitros de triamcinolona intraorbitaria, disminuyó la inflamación de los tejidos orbitarios en una serie de tres casos presentada recientemente por Zegada y Dánova⁶².

Coloma-González et al⁶³ han obtenido buenos resultados con el uso terapéutico del octreotide, el cual es un potente análogo sintético de las somatostatinas. Se ha demostrado su utilidad en los casos con OT, especialmente en los que se demuestra la actividad inflamatoria orbitaria con el OctreoScan-111.

La pentoxifilina, inhibe la síntesis de las citoquinas y del ácido GAC por los fibroblastos orbitarios, por lo que se ha utilizado, con buenos resultados, en pequeñas series de casos con OT activa^{6,64}.

El Rituximab disminuye los linfocitos B y el etanercept, infliximab y daclizumab, son drogas que actúan sobre el factor anti necrosis tumoral y se han utilizado en algunos casos con OT. Aún no se ha determinado el riesgo/beneficio de estos medicamentos. Los efectos adversos más frecuentes son las reacciones a la infusión endovenosa y en algunos casos puede incrementar el riesgo de adquirir

infecciones y leucoencefalopatía multifocal⁶⁴⁻⁶⁶. Douglas et al⁶⁵ y Kanna et al⁶⁶ han utilizado el Rituximab con resultados satisfactorios en los pacientes con OT que no mejoraron con los esteroides, sin embargo todavía no se ha demostrado su efectividad en ensayos clínicos aleatorizados y su elevado costo ha limitado el uso terapéutico.

El Selenio es un potente antioxidante. Marocci et al⁶⁷ lo han utilizado con buenos resultados en cuatro pacientes con OT moderada a una dosis de 200 microgramos diarios.

Se realizó un ensayo clínico para comparar los resultados terapéuticos de la plasmaféresis con respecto a los esteroides y se demostró que ambos son efectivos en el tratamiento de los casos con OT activa^{6,64}.

Bradley et al⁶⁸ y Weis et al⁶⁹ realizaron un ensayo clínico en pacientes con OT, tratados con radioterapia, con esteroides o una combinación de ambos. Se demostró que el último tratamiento fue más efectivo que la radioterapia sola.

La descompresión orbitaria es un tratamiento quirúrgico invasivo, pero necesario para preservar la visión en los casos con NOC que no mejoran con la corticoterapia y en los que evolucionaron al periodo CF con deformaciones faciales causadas por el exoftalmos, la retracción palpebral y el estrabismo restrictivo.²⁷⁻³² El procedimiento quirúrgico ha evolucionado desde el abordaje transcraneal, el cual es muy invasivo y presenta complicaciones sistémicas y oculares, hasta el orbitario

anterior, que es menos invasivo y se obtienen buenos resultados terapéuticos con menos complicaciones^{1,6,30-32,70}.

En la actualidad la mayoría de los autores preconizan la descompresión orbitaria por vía endoscópica endonasal^{30-32,70}, procedimiento de acceso mínimo que logra la recuperación visual en siete a diez días, con muy pocas complicaciones sistémicas y oculares. Sin embargo el estrabismo restrictivo postoperatorio es la complicación más temida de esta cirugía, la cual ocurre por el desplazamiento de los músculos y grasa orbitaria hacia las cavidades perinasales vecinas^{1,6,71}. Su corrección quirúrgica se realiza entre cinco y siete días después de la descompresión orbitaria⁷¹⁻⁷⁴.

Según Chu et al³² con la descompresión selectiva del vértice de la órbita se evita este desplazamiento de los tejidos, se obtienen excelentes resultados terapéuticos y se minimiza esta complicación.

La retroinserción del músculo afectado es la técnica quirúrgica convencional para corregir el estrabismo o disminuirlo a 10 dioptrías prismáticas (DP) o menos, las cuales son toleradas por la mayoría de los pacientes en el cristal corrector de la visión de lejos y de cerca por separados. Cantidades superiores a este valor son rechazadas^{1,13}. Esta cirugía se realiza en pacientes eutiroideos, sin actividad inflamatoria orbitaria, ni variaciones en el ángulo de desviación de los ejes oculares por seis meses a un año^{1,71-74}.

El colirio de guanetidina al 10% es útil para la corrección de la retracción palpebral,

dado su efecto simpaticolítico, pero la irritación conjuntival, la miosis y otras reacciones adversas han limitado su uso¹⁻⁵. Autores, como Cartlidge, refieren que la guanetidina al 5% causa una ptosis de 1,5 mm⁴⁷. Chart utiliza el colirio al 2% con buenos resultados y los pacientes no se quejan de irritación conjuntival^{1,5}. Sin embargo, en la actualidad, no se utiliza con frecuencia^{1-6,15-26,47}.

Chee y Chee⁵⁶ inyectaron un mililitro de triamcinolona subconjuntival para la corrección de la retracción palpebral en cuatro casos y obtuvieron buenos resultados. Se necesitan estudios más extensos para demostrar su efectividad.

La inyección subcutánea o subconjuntival de la TBo.A es otra opción terapéutica, sobre todo durante el hipertiroidismo y la OT activa, períodos en los que está contraindicada la cirugía de la retracción palpebral^{6,37,47,57-60}.

El tratamiento quirúrgico de la retracción palpebral se realiza cuando el paciente está eutiroideo y sin actividad inflamatoria por seis meses a un año; la técnica quirúrgica más utilizada es la resección del EPS y del músculo de Müller^{1,47}. La hipercorrección y la hipocorrección del párpado, con respecto a su nivel fisiológico, son las complicaciones más frecuentes^{1-6,15,47}.

Actualmente se ha incrementado el uso de la Toxina Botulínica A (TBo.A) como una alternativa terapéutica a la cirugía del estrabismo restrictivo y la retracción palpebral, sobre todo durante el hipertiroidismo y la OT activa, período en el que está contraindicada la cirugía de ambas afecciones^{37-42,75-84}.

El uso de la TBo.A para la corrección del estrabismo y la retracción palpebral fue descrito y desarrollado por el oftalmólogo norteamericano Alan Scott en los años 1973 y 1980 respectivamente³⁵⁻³⁷. Inicialmente la utilizó en los músculos extraoculares de los primates y a partir de 1973 en humanos. En la mayoría de los casos (entre 50 y 80%), se logró la reducción del ángulo de desviación después de la inyección del medicamento en el músculo afectado^{38,39}.

En el año 1983, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó su uso en el tratamiento del estrabismo en adultos y niños mayores de 12 años en los Estados Unidos. Desde entonces se ha utilizado por los oftalmólogos como una alternativa terapéutica a la cirugía³⁸.

La toxina botulínica es producida por el Clostridium Botulinum, la cual es una bacteria anaeróbica Gram positiva. Es considerada como la toxina biológica de mayor potencia conocida hasta nuestros días. En condiciones de laboratorio se obtiene un producto liofilizado estéril de la toxina botulínica purificada tipo A, la cual es una proteína no tóxica denominada neurotoxina.

Farmacología clínica del medicamento: la TBo.A, es anti colinérgica y actúa sobre las terminaciones nerviosas presinápticas e impide la liberación de acetilcolina, por lo que actúa como un relajante muscular.

Entre cuatro y seis horas después de la inyección de esta droga se observa una disminución de los minipotenciales de la placa neuromotora debido a la quimiodenervación temporal de la unión neuromuscular, lo que se manifiesta en cambios de longitud y en la disminución de la contractilidad del músculo que recibe el medicamento, sin producir ninguna lesión física en las estructuras nerviosas ni

en las fibras musculares. Su efecto es progresivo en los primeros días (probablemente por liberación de acetilcolina no vesicular), óptimo a la semana y disminuye a los tres o cuatro meses³⁷. Se necesitan dosis repetidas para mantener el efecto antes expuesto cuando los músculos comienzan a contraerse nuevamente⁷⁵⁻⁸⁴.

La TBo.A es la más utilizada en la práctica clínica. En los Estados Unidos el laboratorio californiano Allergan-Pharmaceuticals la comercializa con el nombre de Botox y la que se produce en Corea se conoce como Neuronox⁷⁵⁻⁸⁴.

Cada unidad, que en ambos preparados es expresión de su potencia, equivale a la dosis letal media de TBo.A calculada en un grupo de ratones hembras Swiss-Webster de 18 a 20 gramos de peso e inyectada en el peritoneo⁷⁵⁻⁸⁴.

La relación dosis-animal se extrapola a la dosis estimada en humanos. Se calcula que la actividad biológica de la neurotoxina es aproximadamente la siguiente: un nanogramo (ng) equivale a 20 unidades del complejo obtenido en el laboratorio.

El complejo cristalino de neurotoxina botulínica tiene un peso molecular de 900 000 Kilodaltons (Kd) y es disuelto en solución salina, filtrado y liofilizado. Cada bulbo de Toxina Botulínica, contiene: 100 unidades internacionales (UI) de la neurotoxina del *Clostridium Botulinum* tipo A, 0.5 miligramos (mg) de albúmina humana y 0.9 mg de cloruro de sodio³³⁻⁴². Antes de la inyección intramuscular se reconstituye con solución salina sin preservantes.

A pesar de que ya hace más de dos décadas que comenzaron las primeras aplicaciones en Oftalmología, Neurología y otras especialidades, el conocimiento y la experiencia en la práctica médica con el uso terapéutico de esta droga tardó un

largo tiempo en difundirse, debido que era considerada como un tóxico muy potente^{77,78,80}.

El tratamiento con TBo.A se puede aplicar mediante control electromiográfico o por aplicación directa sobre el músculo en el que se desea obtener un efecto paralizante. Los resultados obtenidos son buenos en casi todos los tipos de estrabismo y se ha comprobado que su uso terapéutico evita la cirugía en algunos casos⁷⁵⁻⁸⁴.

La TBo.A difunde hacia el músculo EPS desde el sitio de inyección 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 este músculo. Por eso logra que el párpado superior regrese a su contorno normal dentro de un periodo de cuatro a seis meses³⁷.

Kowal et al⁷⁶ plantean que aún no se ha realizado un ensayo clínico aleatorio y a doble ciegas que evalúe el potencial terapéutico de la TBo.A en la corrección del estrabismo, especialmente en la miopatía tiroidea.

En el año 2009 Rowe y Noonan³³ diseñaron un metaanálisis con el objetivo de identificar las diferencias entre los resultados de la TBo.A y la cirugía en el tratamiento del estrabismo infantil. Se concluyó que ambas alternativas fueron efectivas en la corrección del estrabismo, en dos de los cuatro ensayos clínicos aleatorizados incluidos en el estudio.

En el año 2010, Campomanes et al⁸⁴ inyectaron la TBo.A para reducir el ángulo de desviación en la esotropía infantil, con el objetivo de evitar la cirugía. La conclusión

de este estudio fue que tanto la TBo.A como la cirugía fueron efectivas en los pacientes con un ángulo de desviación menor o igual a 30 DP.

Conclusiones parciales del capítulo I

1. La comunidad científica coincide en que los corticoesteroides e inmunosupresores todavía son el tratamiento de primera línea para los pacientes con Orbitopatía Tiroidea activa, a pesar de la reciente introducción de otros más novedosos, basados en la fisiopatogenia de la enfermedad y que ya constituyen un potencial terapéutico.
2. La descompresión orbitaria es un tratamiento quirúrgico invasivo pero necesario para preservar la visión y la estética facial. Con los procesos de mínimo acceso, como la descompresión endoscópica y la selectiva del vértice orbitario, se logran buenos resultados visuales con menos complicaciones sistémicas y oculares.
3. La Toxina Botulínica A es una opción terapéutica de gran utilidad en la corrección del estrabismo restrictivo y de la retracción palpebral, sobre todo durante el hipertiroidismo y la Orbitopatía Tiroidea activa, periodo en el que está contraindicada la cirugía de ambas afecciones.

CAPÍTULO II. MATERIAL Y MÉTODO

CAPÍTULO II. MATERIAL Y MÉTODO

II.1. Clasificación de la investigación. Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectiva con pacientes tratados por Orbitopatía Tiroidea en el Hospital Hermanos Ameijeiras (HHA) desde el 1997 al 2009.

II.2. Universo y Muestra.

Universo. Todos los pacientes con Orbitopatía Tiroidea atendidos en el HHA que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión que se relacionan posteriormente.

Muestra. Se estudió una cohorte de 82 pacientes que fueron diagnosticados y tratados por Orbitopatía Tiroidea, los cuales acudieron consecutivamente a la consulta de Neurooftalmología en el Hospital Hermanos Ameijeiras desde el año 1997 al 2009 y que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

II.3. Criterios de inclusión.

1. Los pacientes con Orbitopatía Tiroidea ligera, moderada y severa relacionada con enfermedades del tiroides, tanto en el período de actividad inflamatoria como en el inactivo, los cuales recibieron tratamiento médico, quirúrgico o ambos.

II.4. Criterios de exclusión.

1. Los pacientes con Orbitopatía Tiroidea tratados sólo con las medidas de protección del globo ocular y que no requirieron del tratamiento médico,

quirúrgico o ambos para el control de la enfermedad.

2. Los pacientes con manifestaciones similares a la Orbitopatía Tiroidea en el curso de enfermedades paraneoplásicas, neurológicas y traumáticas.
3. Los pacientes con conjuntivitis alérgica u otra alteración de la conjuntiva, fueron excluidos del grupo que recibió la TBo.A por vía subconjuntival.

II.5. Variables evaluadas y operacionalización.

La información se obtuvo por el interrogatorio y el examen clínico (ver Anexo 1)

Edad: a partir de los 15 años.

Sexo: masculino o femenino según el sexo biológico.

Color de la piel: según las características fenotípicas (blanca, negra y mestiza).

El estado tiroideo: se determinó por el examen clínico de los pacientes, realizado por un especialista en Endocrinología y por el estudio de las hormonas hipofisarias y de la glándula tiroidea en el laboratorio especializado para la cuantificación de estas hormonas. Se clasificó en eutiroideo, hipertiroideo e hipotiroideo.

Paciente eutiroideo: examen clínico y hormonal normal.

Paciente hipertiroideo: síntomas y signos clínicos de hipertiroidismo y aumento de las hormonas triyodotironina (T3), tetrayodotironina (T4) y disminución de la tirotrópina o TSH.

Paciente hipotiroideo: síntomas y signos clínicos de hipotiroidismo y disminución de las hormonas T3, T4 y aumento de la TSH.

Hipotiroidismo iatrogénico: pacientes con síntomas y signos de hipotiroidismo, después de la tiroidectomía o la ablación con Iodo radiactivo.

Tiempo de evolución: meses transcurridos desde la aparición de los primeros síntomas y signos clínicos de OT, hasta que el enfermo acudió a la consulta de Neurooftalmología.

Se utilizó la clasificación de Pérez Moreiras et al ¹ para definir la actividad y severidad de la enfermedad en cada caso. La Orbitopatía Tiroidea activa se definió por los signos y síntomas de actividad inflamatoria orbitaria, los cuales fueron: dolor opresivo con los movimientos oculares, enrojecimiento palpebral, conjuntival y en la inserción de los músculos rectos, edema palpebral y de la carúncula. Después que se definió la presencia o no de actividad se indagó sobre los síntomas y signos de la severidad o grado de afectación.

La Orbitopatía Tiroidea ligera se diagnosticó en los casos con retracción palpebral ligera o moderada, sin exoftalmos y visión normal.

La Orbitopatía Tiroidea moderada se diagnosticó en los pacientes con exoftalmos entre 22 y 24 mm, máxima agudeza visual corregida (MAVC) de 0,4 a 0,6; diplopia, retracción palpebral moderada y neuropatía óptica compresiva subclínica en algunos casos, la cual se diagnosticó por la disminución ligera de la MAVC, de la visión a color (VC) y por la presencia de un escotoma central relativo en el campo visual (CV).

La Orbitopatía Tiroidea severa se diagnosticó en los pacientes con MAVC menor de 0,1; exoftalmos entre 25 mm ó más, diplopia, queratitis por exposición, síntomas y signos de neuropatía óptica compresiva, entre los que se encontraron: MAVC menor de 0,1, afectación de la VC, escotoma central absoluto en el CV, edema, palidez papilar o un disco óptico normal.

Síndrome compresivo del vértice de la órbita (SCA) es una forma clínica muy severa de la enfermedad orbitaria. Los valores de exoftalmos fueron menores de 24 mm con afectación severa de la MAVC, de la VC y escotoma central absoluto en el CV.

Orbitopatía Tiroidea activa: síntomas y signos de actividad inflamatoria orbitaria.

Orbitopatía Tiroidea inactiva: ausencia de los síntomas y signos de actividad inflamatoria orbitaria.

Período activo, congestivo o inflamatorio: generalmente se presentan entre los seis y 24 meses del inicio de la enfermedad.

Período inactivo, crónico o fibrótico: Es el estadio evolutivo después de los 24 meses del inicio de la Orbitopatía Tiroidea activa o congestiva.

El Tabaquismo se define como una drogodependencia. La nicotina, presente en el tabaco, es una sustancia psicoactiva con acciones específicas sobre receptores del sistema nervioso distribuidos con mayor densidad en un conjunto de núcleos vinculados con el sistema mesocorticolímbico y cuyo estímulo repetido ocasiona un fenómeno de adaptación neuroendocrina^{46,85}. En estos enfermos existe un consumo habitual del tabaco en cualquiera de las siguientes modalidades: fumado, inhalado o masticado⁴⁶. Los pacientes se clasificaron en fumadores y en no fumadores a los que nunca han fumado o lo abandonaron al menos un año antes del inicio de la Orbitopatía Tiroidea. No se encontró dependencia para fumar si la suma de los valores numéricos otorgados a cada una de las preguntas del Test de Fargestron⁸⁵ fue menor de cuatro. La dependencia se clasificó como ligera con un valor de cinco a siete y moderada a partir de siete. Según el resultado obtenido con

el test, los enfermos se clasificaron en fumadores sin dependencia y con dependencia para fumar, desde ligera hasta moderada (ver anexo 2). En la presente investigación, los primeros fueron considerados como fumadores ligeros y los segundos como severos, debido a la drogodependencia.

Los factores que hipotéticamente pudieran influir sobre los resultados terapéuticos se dividieron en dos grupos. En el primero se analizaron los inherentes al enfermo y son los siguientes: edad, sexo, color de la piel, tiempo de evolución de la enfermedad, el estado de la enfermedad tiroidea sistémica y el tabaquismo. Los segundos, caracterizaron a la Orbitopatía Tiroidea y son los siguientes: actividad y severidad.

Máxima agudeza visual corregida. (MAVC): mejor agudeza visual obtenida con la corrección óptica. Se clasificó en: normal entre 0,8 a 1,0; entre 0,5 a 0,6 como afectación moderada y 0,4 o menos como afectación severa.

Exoftalmos Axial: protrusión del globo ocular en el eje antero posterior. Se considera normal una medición igual o inferior a 21 mm y la diferencia de uno a dos milímetros entre ambos ojos. Se clasificó en: ligero entre 22 y 23 milímetros, moderado entre 24 a 25 y severo mayor de 25.

Estrabismo restrictivo: disminución de la capacidad de estiramiento y elasticidad de los músculos extraoculares que ocurre después del proceso inflamatorio agudo o miositis. Se clasificó como sigue: ligero de 10 a 15 dioptrías prismáticas de desviación de los ejes oculares, moderado de 15 a 35 y severo mayor de 35.

Estrabismo restrictivo postoperatorio: ocurre después de la descompresión orbitaria o cuando empeora el que tenía el paciente antes de la cirugía.

En condiciones fisiológicas el párpado superior cubre un milímetro la zona del limbo corneal correspondiente a las doce horas y el párpado inferior pasa tangente a la hora seis^{1-6,47}.

Retracción palpebral superior e inferior: separación de ambos párpados con respecto al nivel fisiológico. Se clasificó en: ligera entre uno y dos milímetros, moderada tres y severa cuatro o más.

Resultados del tratamiento médico con esteroides e inmunosupresores. Satisfactorio: en los casos que mejoraron dos décimas o más de la MAVC y disminuyeron dos milímetros o más los valores de exoftalmos después del tratamiento y no satisfactorio en los casos que no mejoraron, se mantuvieron igual o empeoraron.

Resultados del tratamiento quirúrgico del estrabismo restrictivo: satisfactorio en los casos con disminución del ángulo de desviación entre cero y 10 dioptrías prismáticas (DP) al mes de la cirugía y no satisfactorio en los casos con un ángulo de desviación mayor de diez DP.

Resultados del tratamiento del estrabismo restrictivo con la TBo.A: satisfactorio en los casos con disminución del ángulo de desviación entre cero y 10 dioptrías prismáticas a los siete, 45 y 90 días después de la inyección de TBo.A, en el músculo afectado y no satisfactorio en los casos sin respuesta terapéutica al medicamento y en los que el ángulo de desviación fue mayor de 10 DP.

Resultados del tratamiento quirúrgico de la retracción palpebral superior e inferior: satisfactorio en los casos con disminución de los milímetros de retracción preoperatorios hasta el nivel fisiológico palpebral y no satisfactorio en los pacientes

con uno o ambos párpados a un milímetro o más por encima o por debajo de este nivel.

Resultados del tratamiento de la retracción palpebral superior con TBo.A: satisfactorio en los casos con disminución de los milímetros de retracción hasta el nivel fisiológico palpebral, a los siete, 45 y 90 días de la inyección subcutánea y subconjuntival de TBo.A y no satisfactorio en los casos sin respuesta terapéutica al medicamento o con el párpado superior a un milímetro o más por encima o por debajo de este nivel.

Hipercorrección: pacientes con el párpado superior a un milímetro o más por debajo del nivel fisiológico y el inferior a un milímetro o más por encima de este nivel, después del tratamiento quirúrgico o con TBo.A, para la corrección de la retracción.

Hipocorrección: pacientes con el párpado superior a un milímetro o más por encima del nivel fisiológico y el inferior a un milímetro o más por debajo de este nivel, después del tratamiento quirúrgico o con TBo.A, para la corrección de la retracción.

En el estudio comparativo entre los resultados de la TBo.A en el estrabismo restrictivo y la retracción palpebral con los obtenidos por la cirugía de ambas afecciones se evaluaron las siguientes variables.

Dioptías prismáticas de desviación de los ejes oculares corregidas por la TBo.A en los ojos con la misma severidad clínica del estrabismo.

Dioptías prismáticas de desviación de los ejes oculares corregidas por la cirugía en los ojos con la misma severidad clínica del estrabismo.

Milímetros de retracción palpebral corregidos por la TBo.A por vía subcutánea y subconjuntival en los ojos con la misma severidad clínica de la retracción palpebral.

Milímetros de retracción palpebral corregidos por la cirugía en los ojos con la misma severidad clínica de la retracción palpebral.

II.6. Técnicas y procedimientos.

II.6.1. Para el diagnóstico clínico y terapéutico: los pacientes con Orbitopatía Tiroidea fueron atendidos por el grupo multidisciplinario antes expuesto. En el Servicio de Endocrinología se realizó el examen clínico para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tiroidea sistémica. A través del Elecsys 2010, que se basa en la electroquimioluminiscencia, se obtuvieron los valores de la TSH y T3, T4.

Los pacientes fueron remitidos por los endocrinólogos y por otros profesionales (cirujanos, oftalmólogos) a la consulta de Neurooftalmología. El diagnóstico positivo de OT se basó en el interrogatorio y en el examen clínico. El tratamiento se indicó según la terapia escalonada (ver Anexo 3).

La máxima agudeza visual corregida (MAVC) se obtuvo a través del estudio refractivo realizado a seis metros de distancia en la consulta, por una licenciada en optometría con el uso la cartilla de Snellen. Se utilizó el refractómetro y el retinoscopio de banda de la firma Neitz de procedencia Japonesa para la esquiascopía. Se realizó con midriasis farmacológica solo en los pacientes menores de 40 años, previo examen en lámpara de hendidura para observar la amplitud de la cámara anterior y realizar o no el estudio refractivo con cicloplejía.

La medida del exoftalmos, con el exoftalmómetro de Hertel, se realizó en la consulta por la autora del presente trabajo, quien se situó frente al paciente con la iluminación de la lámpara del techo sobre la cabeza del enfermo. El instrumento se apoyó sobre ambos rebordes orbitarios externos, para efectuar la medición en el

punto donde el vértice corneal se refleja en el espejo lateral del mismo. La distancia intercantal o base del exoftalmómetro, con la que se tomó esta medida, se anotó en la historia clínica y se utilizó en la siguiente mensuración, realizada después del tratamiento médico-quirúrgico en cada paciente.

La medida de la retracción palpebral superior e inferior se realizó con una regla milimetrada en la consulta por la autora del presente trabajo, quien se colocó frente al paciente con la iluminación de la lámpara del techo para medir los milímetros de separación del borde libre de ambos párpados con respecto a su nivel fisiológico. Se clasificó en ligera (1 a 2 mm) moderada (2 a 3) y severa (4 o más). Se tomó una foto digital del rostro del paciente, de frente y lateral, para su oportuna comparación después del tratamiento médico y quirúrgico.

En los casos con estrabismo, la evaluación del ángulo de desviación se realizó por la autora y por una licenciada en optometría. Con el método de Hirschberg se obtuvo una evaluación aceptable de la magnitud de la desviación del paralelismo ocular. La función motora se exploró con el covert test. La medida del ángulo de desviación se realizó con la barra de prismas a 33 centímetros y a seis metros de distancia. El método de Krimsky se utilizó en los casos con déficit visual (MAVC menor de 0,4). Según los métodos empleados, el estrabismo se clasificó en: ligero (10 y 15 DP), moderado (15 a 35) y severo más de 35 DP.

En el departamento de Imagenología, se realizó la tomografía axial computadorizada (TAC) de órbitas en los 30 pacientes con OT moderada y severa en los que se realizó la descompresión orbitaria, para definir el abordaje quirúrgico y evaluar los resultados obtenidos en el posoperatorio. El examen se practicó en

cortes axiales y coronales, secuenciados cada tres a cinco milímetros, desde el párpado hasta el seno esfenoidal y se utilizó el plano de centrado de Salvolini y Cabanis^{1,54,55}.

Los síntomas y signos de actividad inflamatoria orbitaria y el grado de severidad clínica de la OT se determinaron por el interrogatorio y el examen clínico oftalmológico de cada paciente.

A continuación se describen los procedimientos médicos y quirúrgicos realizados.

Tratamiento médico.

Local. Las MPO, se prescribieron en todos los casos.

Sistémico. Los pacientes con Orbitopatía Tiroidea moderada y severa activa fueron tratados con metilprednisolona por vía endovenosa, además de los inmunosupresores. La dosis utilizada en los casos analizados fue de un gramo diario de metilprednisolona por tres días, distribuidos en dos a tres ciclos separados por seis a siete días, asociados a la ciclosporina oral. Frasco de 100mg/1ml (50ml), tabletas de 100 mg, a una dosis de 5-10mg/kg/día) y la Azatioprina (tabletas de 50 mg, a una dosis de 1-2 mg/kg/día) por tres a seis meses. En los diabéticos, se utilizó la insulina durante los pulsos de metilprednisolona. El mayor inconveniente de esta modalidad fue el ingreso hospitalario por 24 horas como mínimo para el control de los parámetros sistémicos como glicemia, tensión arterial y electrolitos. El tratamiento se utilizó en dosis única en el preoperatorio y postoperatorio inmediato de la cirugía descompresiva orbitaria, aún en los casos con OT inactiva.

Tratamiento con TBo.A. Se realizó en el período comprendido entre noviembre del 2008 a febrero del 2009 con la siguiente metodología: el complejo purificado de toxina botulínica tipo A (Marca Neuronox, fabricado en Corea), se diluyó en dos mililitros (ml) de solución salina estéril al 0,9% sin conservadores y sin agitar el frasco para no provocar el burbujeo que puede inactivar el medicamento.

Al diluir el liofilizado se obtuvo una concentración de cinco unidades Internacionales (ul) por cada 0,1 ml (Ver tabla de dilución en el Anexo 4).

En la figura 1 se muestra el modo de administración de la TBo.A para la corrección del estrabismo restrictivo por inyección directa en el músculo recto inferior (RI), a tres milímetros del tendón de inserción escleral y lo más cerca posible del vientre muscular, donde abundan las placas neuromusculares sobre las que actúa esta droga. Se inyectaron 2,5 ul de TBo.A a los pacientes con estrabismo ligero, cinco a los moderados y 10 a los severos.

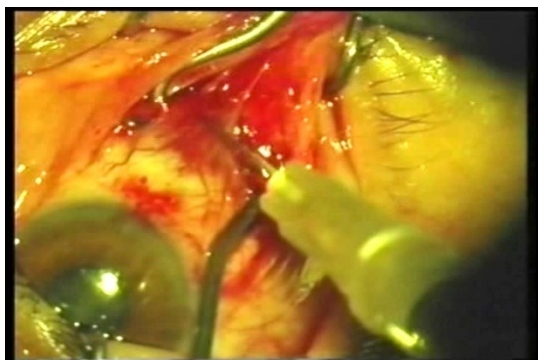


Figura 1. Inyección de TBo.A en el músculo recto inferior.

Los pacientes con retracción palpebral superior ligera y moderada fueron tratados con cinco ul de TBo.A y seis en los casos con retracción severa. El medicamento se inyectó por dos vías: subcutánea y subconjuntival.

En la primera, el medicamento se inyectó en la porción central del párpado a cinco mm del borde adherente del tarso superior. En este procedimiento se tomaron algunas fibras superficiales del músculo orbicular debido a que la piel del párpado es la más fina de todo nuestro cuerpo, lo que facilitó la difusión del medicamento hacia la porción muscular del EPS. La figura 2 muestra la administración subcutánea de la TBo.A con la metodología antes expuesta.

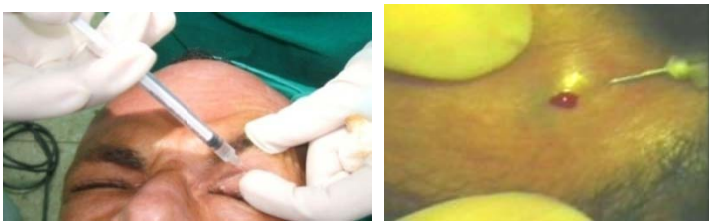


Figura 2. Inyección de TBo.A por vía subcutánea.

Los casos que recibieron la TBo.A por vía subconjuntival fueron previamente examinados en la lámpara de hendidura, para determinar la presencia de folículos, papilas u otra alteración anatómica o séptica de la conjuntiva que pudiera contraindicar el procedimiento. Después de aplicar colirio anestésico y lidocaína subcutánea, se pasó una sutura por el borde libre del párpado superior para facilitar su doble eversión sobre un separador de Desmarres. De esta forma se inyectó la TBo.A con jeringa de insulina y aguja calibre 26 por debajo de la conjuntiva tarsal superior. El medicamento difundió desde este sitio hacia el EPS, situado en el plano anatómico inferior para lograr el efecto deseado: la parálisis del músculo y el descenso del párpado hasta su nivel fisiológico.

En la figura 3, se muestra la administración subconjuntival del medicamento.



Figura 3. Inyección de TBo.A por vía subconjuntival.

Tratamiento quirúrgico. Descompresión orbitaria, cirugía del estrabismo restrictivo y de la retracción palpebral.

La cirugía descompresiva de una o dos paredes de la órbita, por abordaje transcraneal, orbitario anterior y endoscópico nasal fue el tratamiento quirúrgico que se realizó a los casos con OT moderada y severa activa que no mejoraron con los esteroides, con peligro de pérdida visual por NOC, queratitis por exposición con riesgo de perforación corneal y en los pacientes con OT inactiva con deformaciones faciales, para eliminar las molestias oculares y mejorar su aspecto estético.

La selección de la técnica quirúrgica se basó en el valor del exoftalmos, la afectación de la MAVC, del CV y en los resultados de la TAC. En los pacientes con SCA, se realizó la descompresión de la pared medial e inferior hasta llegar a la hendidura esfenoidal. En los casos con OT severa crónica sin afectación visual, sin NOC y sin diplopia, se realizó la descompresión de la pared lateral o la medial sin llegar al vértice orbitario. La descompresión grasa se realizó en los casos sin resistencia a la retropulsión del globo ocular dentro de la órbita, debido al predominio del componente graso sobre el engrosamiento muscular.

La retroinserción quirúrgica del músculo afectado con la técnica deslizante, fija o ajustable y la adición de los prismas para corregir el ángulo residual postoperatorio, se realizó en pacientes con estrabismo moderado y severo sin actividad inflamatoria orbitaria y sin modificaciones en el ángulo de desviación por un año o más. La corrección del estrabismo restrictivo que apareció o empeoró después de la descompresión orbitaria, se realizó a los 10 días del procedimiento quirúrgico.

La resección en bloque del músculo de Müller y la aponeurosis del elevador fue la técnica quirúrgica que se realizó en los pacientes con retracción moderada y severa además de los casos con retracción ligera que no estaban de acuerdo con su aspecto estético o porque tenían bulas de filtración anti glaucomatosa realizadas previamente, las cuales se hacían visibles.

II.7 Técnicas quirúrgicas.

A continuación se describen de forma resumida las diferentes vías de abordaje y técnicas quirúrgicas que se realizaron para la descompresión orbitaria y la corrección de la retracción palpebral y del estrabismo restrictivo en la casuística estudiada.

La descompresión orbitaria se realizó con anestesia general endotraqueal e hipotensión controlada para todos los abordajes, con un tiempo quirúrgico promedio de tres horas. En todos los casos se realizó la tarsorrafia antes de iniciar la cirugía, para proteger el globo ocular.

En la figura 4 se ve el abordaje neuroquirúrgico de Naffziger. El neurocirujano realizó una craneotomía y resecó la porción horizontal del hueso frontal por una incisión

bicoronal para destechar ambas órbitas y desplazar su contenido hacia arriba en contacto con la duramadre de la fosa anterior. Con este procedimiento se logró la reducción del exoftalmos y la mejoría de la visión. Las desventajas de esta técnica son: tiempo de hospitalización prolongado y mayor morbilidad médica, quirúrgica y anestésica, además de las posibles complicaciones sistémicas y oculares asociadas a la afectación del músculo EPS, el cual transcurre por el techo orbitario, la posibilidad de un globo ocular pulsátil y de una fístula de líquido cefalorraquídeo.



Figura 4. Abordaje neuroquirúrgico

En la figura 5, vemos una representación esquemática de las diferentes vías utilizadas para la descompresión orbitaria por abordaje orbitario anterior.

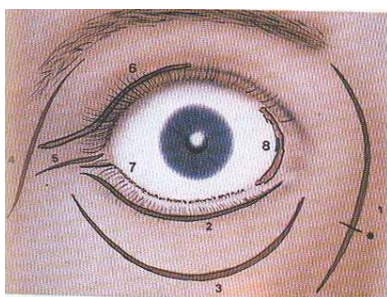


Figura 5. Vías para la descompresión por abordaje orbitario anterior
Fuente. Pérez Moreiras et al

La técnica quirúrgica de Lynch, representada con el número 1 del esquema, fue la que se utilizó para la remoción de la pared medial y parte del piso orbitario. La

incisión se hizo en el canto medial y se extendió por la cresta lagrimal superior hasta alcanzar el periostio, el que una vez disecado, permitió la apertura de un orificio con la sierra oscilante a nivel del seno etmoidal anterior. Con la pinza gubia se pudo retirar la lámina papirácea del etmoides y continuar la resección ósea hasta la hendidura esfenoidal. Posteriormente se abrió la periórbita para facilitar el desplazamiento de los tejidos orbitarios hacia las cavidades perinasales vecinas y disminuir los valores de exoftalmos postoperatorios entre tres y cinco mm.

La resección de la pared lateral de la órbita se realizó por la técnica quirúrgica de Stallard-Wright, representada en el esquema con el número 4. La incisión se realizó en forma de S desde la cola de la ceja hacia abajo o a través de una cantotomía externa, con despegamiento de la piel y del orbicular del párpado superior. Al acceder al reborde óseo lateral y superior se desbridó el periostio para disecar la apófisis ascendente del malar y realizar la apertura de la apófisis con sierra oscilante hasta hacerla estallar con una pinza gubia y terminar la osteotomía de toda la pared lateral, hasta la hendidura esfenoidal. Antes de recolocarla en su posición anatómica se fresó la porción interna de la apófisis para adelgazarla y disminuir el conflicto contenido-continente dentro de la órbita. Los valores de exoftalmos postoperatorios se redujeron entre dos y tres mm con la técnica descrita.

Vía endoscópica nasal: se infiltró una solución de epinefrina al 1:30 000 en la pared lateral de la cavidad nasal para disminuir el sangrado. A través del endoscopio recto con un ángulo de iluminación de cero grados, se mediatizó el cornete medio y se retiró el proceso uncinado del etmoides y la lámina papirácea. Se utilizó el

endoscopio con un ángulo de iluminación de 30 grados para la apertura de los senos etmoidal, maxilar y esfenoidal, posteriormente se retiró la pared medial e inferior de la órbita hasta la hendidura esfenoidal y se expuso la periórbita.

En la figura 6-A la flecha señala la apertura parcial de la periórbita con el bisturí de hoz, la cual después fue total como se ve en la imagen ampliada de la figura 6-B. Este procedimiento quirúrgico permitió el desplazamiento de la grasa y los músculos rectos medios e inferior hacia las cavidades perinasales vecinas. Los valores de exoftalmos postoperatorios se redujeron entre tres y cinco mm con la técnica descrita.

En el HHA el abordaje transcraneal, orbitario anterior y en endoscópico nasal, se realizó por un grupo multidisciplinario integrado por especialistas en Oftalmología, Neurocirugía y Otorrinolaringología ^{86,87}.

6-A



6-B

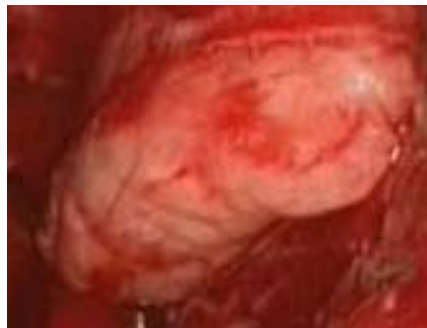


Figura 6. Descompresión endoscópica endonasal.

La técnica quirúrgica para la corrección de la retracción palpebral superior se muestra en la figura 7. Se realiza la resección de un bloque de tejido compuesto

por el músculo de Müller y la aponeurosis del EPS con la punta más fina del equipo de corte y coagulación de la Nidek a cuatro vatios de potencia. Para corregir un mm de retracción se seccionaron dos del bloque del tejido señalado con la flecha.

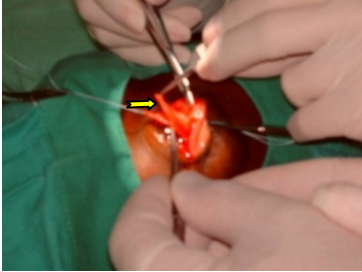


Figura 7. Tratamiento quirúrgico de la retracción palpebral superior.

En el esquema de la figura 8, se muestra la corrección quirúrgica de la retracción palpebral inferior, con el uso de un separador de Desmarres. En la vista frontal, se ve el espaciador de material biocompatible suturado por un extremo al borde adherente del tarso y por el otro al retractor. En el recuadro inferior, en un corte sagital, se ve la posición del implante entre el retractor y el tarso, el cual está representado con el número 1 en ambas vistas. Para corregir un mm de retracción palpebral inferior se colocaron dos del implante.

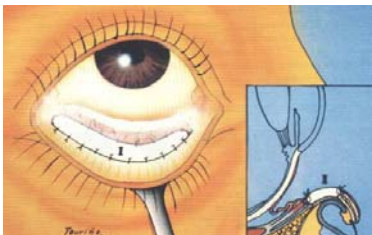


Figura 8. Corrección quirúrgica de la retracción palpebral inferior.
Fuente. Pérez Moreiras et al.

La figura 9 muestra la retroinserción del músculo afectado o cirugía debilitante del estrabismo, la cual se realizó en todos los casos por la técnica quirúrgica deslizante, ajustable o fija, según la elasticidad del músculo en el momento de la

cirugía. Se tomó el músculo con el gancho de estrabismo y se fijó mediante una sutura de vicryl 5-0 con doble aguja. Después se seccionó a nivel de su inserción escleral y se dejó un remanente de 1,5 mm para el paso de la aguja. Se corrigieron entre dos y tres DP por cada mm de retroinserción, según la menor o mayor elasticidad del musculo seccionado respectivamente.

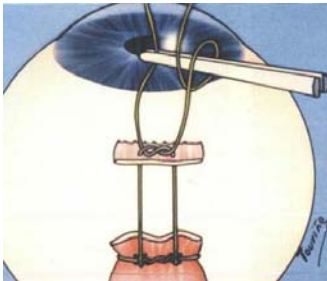


Figura 9. Técnica deslizante para la corrección quirúrgica del estrabismo restrictivo. Fuente. Pérez Moreiras et al.

Si durante la cirugía se observa que el músculo se retrae después de su desinserción, se deja un nudo corredizo en la sutura que puede ser ajustado al día siguiente. La figura 10 muestra uno de los casos, cuando 24 horas después, se realiza el ajuste final de la sutura en el ojo derecho.

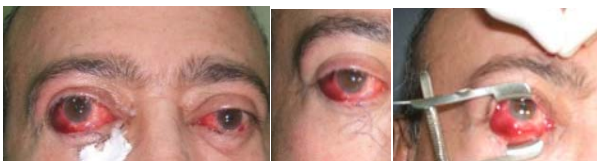


Figura 10. Técnica deslizante ajustable a las 24 horas de la cirugía.

En los casos con estrabismo severo la mayoría de las fibras musculares se atrofiaron y se adhirieron a la esclera. Se retiró todo el tejido fibrótico y se irrigó la esclera con mitomicina C al 10 % durante cinco minutos. El procedimiento quirúrgico se realizó con una sutura de doble aguja, diseñada con Polytetrafluoroethylene, el cual es un material biocompatible que se comercializa

con el nombre de Goretex. Se utilizó con dos objetivos: la retroinserción quirúrgica y la colocación de un espaciador entre el músculo afectado y su inserción en la esclera, como se observa en la figura 11.

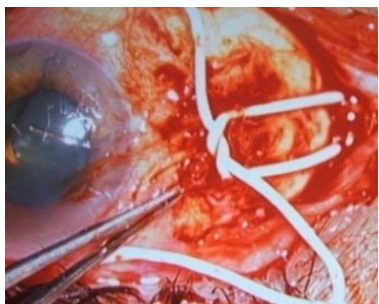


Figura 11. Retroinserción quirúrgica con sutura de Goretex.

Evaluación de los resultados: a todos los pacientes se les realizó el examen neurooftalmológico antes y al día siguiente del tratamiento médico y quirúrgico, pero la evaluación de los resultados se realizó a los cinco a siete días del tratamiento médico con metilprednisolona endovenosa y entre 15 a 30 días después de la descompresión orbitaria, del tratamiento quirúrgico del estrabismo y de la retracción palpebral superior e inferior, en espera de la desaparición del edema y hemorragias.

Los pacientes tratados con TBo.A fueron citados a los siete, 45 y 90 días, según el mecanismo farmacológico de la droga antes expuesto.

Se repitieron los siguientes exámenes: la MAVC, el valor del exoftalmos, la medida de la retracción palpebral superior e inferior y de las DP de desviación de los ejes oculares en los casos con estrabismo.

Se realizó un estudio comparativo entre los resultados de la TBo.A y la cirugía. La muestra estuvo compuesta por 54 casos y se dividió en cinco grupos. Dos de 10

casos cada uno con estrabismo. En el primero se realizó la cirugía y el segundo fue tratado con la TBo.A. En ambos grupos el tratamiento fue sobre el músculo afectado. Los pacientes del tercer grupo, compuesto por otros 10 casos, fueron operados con la técnica utilizada para la corrección de la retracción palpebral superior, en el cuarto, compuesto por 12 casos se inyectó la TBo.A por vía subcutánea y en el quinto compuesto por 10 casos, por vía subconjuntival. Los resultados de la cirugía del estrabismo del primer grupo fueron comparados con los del segundo. Los resultados de la cirugía de la retracción palpebral superior del tercer grupo fueron comparados, por separado, con los del cuarto y quinto. En todos los casos, la comparación de los resultados se realizó entre los ojos con la misma severidad clínica del estrabismo y la retracción palpebral.

La cirugía de ambas afecciones se realizó entre uno y dos años antes, cuando no se disponía de la TBo.A, por lo que la selección de la modalidad terapéutica en cada caso no fue aleatoria, lo que constituyó una limitación de este estudio.

II.8. Recolección y procesamiento de la información.

La información se obtuvo a través del interrogatorio y del examen físico. Se plasmó en los diferentes modelos elaborados de acuerdo a los objetivos previstos (ver anexos 1 y 2), los cuales constituyeron el registro primario de la investigación.

La indicación del tratamiento médico, quirúrgico o ambos, se basó en la actividad y severidad de la OT, según se muestra en el esquema de la terapia escalonada (ver anexo 3) utilizado en Cuba²⁴⁻²⁶ y por la mayoría de los autores consultados^{1-6,14-23,30-32,70,88-91}. La tabla de dilución para la administración de la TBo.A se muestra en el anexo 4.

Se confeccionó una base de datos en el programa Microsoft Office Excel 2007 donde se recogieron y contabilizaron todas las variables descritas anteriormente.

Se utilizó el paquete SPSS versión 11.5. Se emplearon medidas de resumen para variables cualitativas (frecuencias absolutas y porcentajes), para las variables cuantitativas se calculó el promedio y la desviación estándar (DE).

Para la consecución de los objetivos se utilizaron varias estrategias metodológicas. El primero y segundo objetivo conllevó una cohorte retrospectiva, pues se realizó una evaluación descriptiva de los resultados obtenidos con las distintas variantes terapéuticas y se identificaron los factores que supuestamente influyeron en los resultados obtenidos con el primer tratamiento que recibió el paciente.

Los primeros dos objetivos se obtuvieron en los 82 casos estudiados con OT que acudieron consecutivamente a la consulta de Neurooftalmología del HHA y el tercero se realizó solo con los 32 pacientes que se incluyeron en el 2009 cuando se introdujo la TBo.A en el hospital y cuyos resultados se compararon con los 22 casos tratados anteriormente (cirugía del estrabismo y la retracción palpebral), cuando no se disponía del medicamento. El tercer objetivo conllevó un estudio comparativo entre los resultados de la TBo.A y los obtenidos previamente con el tratamiento quirúrgico convencional. (Controles históricos).

Para el cumplimiento del objetivo uno se realizó un análisis estadístico descriptivo. Se obtuvieron la media y desviación estándar de los valores promedio del exoftalmos, MAVC, mm de retracción y DP de desviación de los ejes oculares antes y después del tratamiento médico y quirúrgico.

Se determinó la relación entre los factores que caracterizaron al paciente y a su orbitopatía con los resultados del primer tratamiento recibido, a través de los análisis univariado y multivariado con regresión logística, con el que se estableció la relación entre las variables explicativas con significación estadística y las de respuesta. Se confeccionaron tablas de contingencia con el propósito de evaluar la asociación entre el resultado del tratamiento (satisfactorio y no satisfactorio) como variable de respuesta y el resto de las variables explicativas las cuales describieron las características relacionadas con el paciente y la orbitopatía. Se aplicó la prueba de independencia de Chi Cuadrado (χ^2) para evaluar la asociación entre las variables antes expuestas.

La relación independiente entre variables explicativas y de respuesta se evaluó con la aplicación del modelo de regresión logística. Se estimaron además los Odds Ratio (OR) “ajustados” (con el control del resto de las variables) e intervalos de confianza del 95%. No fue analizado el tipo de tratamiento, como variable explicativa, debido a que está condicionado por el esquema de la terapia, escalonada plasmada en el anexo 3.

Las variables relacionadas con el estado tiroideo y el tabaquismo, fueron tratadas como “de diseño” (dummy). Se consideró como categoría de referencia: al estado eutiroideo y al no fumador. Se utilizó un nivel de significación del 5% para todas las pruebas empleadas.

Odds Ratio es la razón de razones o razón de productos cruzados con intervalo de confianza. A través de este análisis estadístico se pudo cuantificar el grado de asociación entre las variables explicativas y las de respuesta. En este caso, odds

de resultado del tratamiento expresa el siguiente cociente: proporción de resultados no satisfactorio/ (1 – proporción de resultado no satisfactorio).

Odds Ratio (OR) se obtuvo al poner en el numerador el cociente de la razón del OR del resultado no satisfactorio de una de las categorías del factor y en el denominador el OR del resultado no satisfactorio de la categoría tomada como referencia. Por ejemplo en los enfermos con dependencia para el hábito de fumar, el cociente del odds ratio se obtuvo de la siguiente relación: en el numerador "resultados no satisfactorios/satisfactorios" en los fumadores severos y en el denominador: "resultados no satisfactorio/satisfactorio" en los pacientes no fumadores, que fue categoría tomada como referencia.

Se puede asegurar que si el OR es mayor de uno el riesgo de que el resultado terapéutico resulte no satisfactorio será mayor en la categoría que está en el numerador, pero no se puede saber cuántas veces mayor es este riesgo, solo se estima cuantas veces mayor es el OR de un resultado no satisfactorio en una categoría con respecto a la otra.

El test de Student se utilizó para comparar medias y se consideró como significativo a partir de $p < 0,05$. Se realizó el test de Chi Cuadrado (χ^2), las pruebas pareadas con signos de Wilcoxon y la prueba estadística exacta de Fisher para la correlación de las diferentes variables.

Para el cumplimiento del objetivo tres se identificaron los valores promedios de las variables de resultado antes y después del tratamiento con la cirugía y la TBo.A en la corrección del estrabismo y la retracción palpebral. Las variaciones de los milímetros de retracción y la DP de desviación antes y después del tratamiento se

evaluaron a través de las pruebas no paramétricas con signo de Wilcoxon y la Anova de una vía. Se realizó la prueba de Mann Whitney para la comparación de los resultados de la TBo.A con los obtenidos por la cirugía convencional de ambas afecciones.

II.9. Consideraciones éticas.

La investigación se realizó según lo establecido por el Ministerio Nacional de Salud Pública y previsto en la Ley No. 41 sobre la ética médica.

El diseño de la investigación responde a los propósitos planteados, con un adecuado control de los sesgos relacionados con la selección de los pacientes, procesamiento y análisis de la información para arribar a conclusiones certeras sobre el problema científico planteado.

El protocolo de la investigación fue previamente aprobado por el consejo científico y el comité de Ética del Hospital Hermanos Ameijeiras en el 2008.

Los pacientes ofrecieron su consentimiento informado acorde con la Declaración de Helsinki, según los principios básicos de la bioética para toda investigación médica y que indican que es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano, los cuales se sustentan en los principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia y la justicia para con el paciente. Se ofreció una explicación sobre la investigación, su importancia, los beneficios e inconvenientes. Se les explicó a pacientes y familiares que los datos que aportaron fueron utilizados con fines científicos y docentes. Se solicitó su firma como constancia de su consentimiento (ver Anexo 5).

CAPÍTULO III.

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO
MÉDICO Y QUIRÚRGICO.

FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE
LA RESPUESTA TERAPEÚTICA

CAPÍTULO III. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO MÉDICO Y QUIRÚRGICO. FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA RESPUESTA TERAPEÚTICA

En el presente capítulo se exponen los resultados obtenidos por la autora en el período comprendido de la investigación y su comparación con las publicaciones nacionales e internacionales relacionadas con el tema, además de abordar las proyecciones futuras derivadas de los resultados de la tesis sobre la población testigo o universo de pacientes con la enfermedad.

III.1. Resultados.

La tabla 1 muestra las características de la casuística estudiada. Se aprecia el predominio del sexo femenino, del estado eutiroides y de la OT moderada e inactiva. Todos los pacientes fueron tratados después del año de evolución de la enfermedad.

De los 36 casos con OT activa, fueron tratados con esteroides 34. En los otros dos con OT ligera, se prescribieron las MPO para aliviar las molestias oculares y fueron tratados con a TBo.A para la corrección de la retracción palpebral.

Tabla 1. Características de la casuística estudiada

		OT ₁	OT ₂	OT ₃	TOTAL
Variable	N	4	43	35	82
Edad	\bar{x}	44,50	45,70	48,28	46,93
	DE	10,84	9,21	10,72	9,72
Sexo	M	0	7	6	17
	F	4	27	12	65
Tiempo de evolución	\bar{x}	16,00	17,26	19,56	19,96
	DE	5,41	7,02	10,78	10,4
Estado tiroideo	1	3	31	13	47
	2	1	5	4	10
	3	0	4	10	14
	4	0	3	8	11
OT Activa		2	19	15	36
OT Inactiva		2	24	20	46

Orbitopatía Tiroidea: OT₁-ligera; OT₂-moderada; OT₃-severa.

Estado tiroideo: 1-eutiroideo; 2-hipertiroideo; 3-hipotiroideo; 4-Hipotiroidismo iatrogénico.

\bar{x} -Valores promedios; DE-Desviación estándar.

Resultados del tratamiento con esteroides: de los 34 con OT moderada y severa activa, que fueron tratados con los pulsos de metilprednisolona endovenosa, solo mejoraron 13 de los 19 OT moderada activa y no hubo mejorías en los otros 15 que presentaban OT severa (38% de éxito terapéutico).

La descompresión orbitaria se realizó en los que no mejoraron con los esteroides e inmunosupresores (26 casos) para preservar la visión y en cuatro pacientes con OT moderada y severa inactiva para mejorar su aspecto estético.

El abordaje orbitario anterior fue el más utilizado en el total de casos operados (80%). En la mayoría de estos (60%) se realizó la técnica quirúrgica de Lynch para la resección de la pared medial e inferior. Se utilizaron otras técnicas como la

descompresión grasa sin remoción de hueso (14%) y la de Stallard-Wright para la resección de la pared lateral (6%).

En el año 1997 se utilizó la vía transcraneal en los dos primeros casos con SCA, porque no se disponía de la tecnología ni del entrenamiento quirúrgico para realizar otro tipo de abordaje. Antes de la cirugía los valores promedios de exoftalmos de ambos ojos fueron 24,5 mm y los de la MAVC de 0,22. Estos valores se modificaron significativamente después de la cirugía a 21 y 0,6 respectivamente.

La figura 12-A muestra a uno de estos dos enfermos con una ptosis palpebral total del ojo izquierdo porque al destechar la órbita se afectó el músculo EPS ipsilateral. En la figura 12-B se ven los excelentes resultados estéticos de la descompresión orbitaria derecha la cual se realizó por la técnica quirúrgica de Lynch, sin complicaciones oculares.



Figura 12-A. Abordaje transcraneal. 12-B Abordaje orbitario anterior

La primera cirugía descompresiva por la vía endoscópica nasal, en el hospital y en el país, se realizó en 1998 a un paciente del sexo masculino de 66 años, diabético y cardiópata con OT severa y activa el cual no mejoró con los esteroides e inmunosupresores. Debido a su alto riesgo quirúrgico y a la pérdida visual por la NOC, en un mismo acto quirúrgico se resecaron los pólipos nasales y las paredes orbitarias internas e inferiores, hasta la hendidura esfenoidal, con buenos resultados. En la primera semana de operado la MAVC mejoró de 0,1 a 0,5; la VC

desde una hasta 12 sobre 21 láminas en ambos ojos. Los escotomas centrales del CV, detectados en el preoperatorio, desaparecieron a los 15 días. Posteriormente fueron operados tres pacientes (cinco órbitas) por esta vía y se obtuvieron similares resultados. De ellos dos con OT moderada y severa bilateral y uno unilateral.

Resultados de la descompresión orbitaria: Fueron satisfactorios en 29 de los 30 casos, operados por los tres abordajes quirúrgicos (97% de éxito terapéutico). Uno de los casos, no mejoró la visión debido a la atrofia óptica posterior a la NOC, diagnosticada en etapas avanzadas de la enfermedad. En la tabla 2 se aprecia la disminución significativa de los valores promedios de exoftalmos y la mejoría de la MAVC, tanto en la OT moderada como en la severa.

Tabla.2. Resultados de la descompresión orbitaria

		OT2. N= 12			OT3. N=18		
		Antes	Después	Significación	Antes	Después	Significación
MAVC OD	\bar{x}	0,49	0,9	<0,001	0,44	0,69	<0,002
	DE	0,10	0,15		0,29	0,29	
MAVC OI	\bar{x}	0,43	0,8	<0,001	0,30	0,66	<0,001
	DE	0,14	0,14		0,24	0,18	
Exoft. OD	\bar{x}	22,9	19,4	<0,001	22,72	18,56	<0,001
	DE	2,19	1,44		6,4	5,3	
Exoft. OI	\bar{x}	23,6	19,5	<0,001	24,39	19,83	<0,001
	DE	1,92	2,43		2,20	2,14	

OT2-Orbitopatía tiroidea moderada; OT3-Orbitopatía tiroidea severa.

\bar{x} -Valores promedios de la Máxima Agudeza Visual Corregida (MAVC) y exoftalmos (Exoft).

DE-Desviación estándar.

Resultados de la cirugía del estrabismo: fueron satisfactorios en siete de los 10 pacientes operados (17 ojos), así como no satisfactorios en un caso moderado y en otros dos con estrabismo restrictivo severo: uno después de la descompresión

orbitaria por la técnica quirúrgica de Lynch y el otro en el postoperatorio mediato de la descompresión endoscópica nasal. Estos pacientes disminuyeron la cantidad de DP después de la retroinserción con material biocompatible, pero continúan con diplopia debido a que el ángulo residual postoperatorio es mayor de 10 DP y están pendientes de otros procedimientos, como la cirugía inervacional^{1,5,13}, para eliminar la diplopia, al menos en posición primaria de la mirada y de lectura.

La tabla 3 muestra la disminución significativa de las DP después de la técnica quirúrgica para la corrección del estrabismo restrictivo en los 10 casos y los resultados obtenidos en cada ojo.

Tabla 3. Resultados del Tratamiento quirúrgico del estrabismo restrictivo

Casos	N		DP	Pre	Post	Significación	Resultados			
							S	NS	S	NS
10	OD	7	\bar{x}	22,44	8,14	p>0,028	5	2	7	3
			DE	7,55	10,125					
	OI	10	\bar{x}	24,50	10,20	p> 0,08	8	2		
			DE	9,56	11,30					

\bar{x} . Valores promedios de las dioptrías prismáticas (DP).

N-Cantidad de ojos operados. OD. Ojo derecho, OI. Ojo izquierdo.

S-Satisfactorios; NS-No satisfactorios.

Pre- Preoperatorio; Post-Postoperatorio.

Resultados de la cirugía de la retracción palpebral superior: fueron satisfactorios en 10 casos y no satisfactorios en dos que presentaban retracción severa, los cuales fueron reintervenidos con buenos resultados a la semana de la primera operación; uno por hipercorrección en el OI y el otro por hipocorrección en el OD. En la tabla 4 se ve la reducción significativa de los valores promedios de los milímetros de retracción después de la cirugía de la retracción palpebral, realizada en los 12 pacientes y los resultados obtenidos en cada ojo.

Tabla 4. Retracción palpebral superior. Resultados quirúrgicos

Casos	N		Pre		Post	Significación estadística	Resultados			
							S	NS	S	NS
12	OD	11	\bar{x}	3,00	0,25	p< 0,028	10	1	10	2
			DE	1.1.6	0,45					
	OI	11	\bar{x}	2,58	0,33	p< 0,008	10	1		
			DE	1,16	0,49					

N-Cantidad de ojos operados; OD-Ojo derecho; OI-Ojo izquierdo.

S-Satisfactorios; NS-No satisfactorios.

Pre-Preoperatorio; Post-Postoperatorio.

Resultados del tratamiento quirúrgico de la retracción palpebral inferior: fueron satisfactorios en ocho de los 10 casos operados y no satisfactorios en dos con hipocorrección quirúrgica y rechazo del espaciador de Goretex utilizado, el cual fue sustituido por cartílago auricular autólogo.

Resultados del tratamiento del estrabismo con TBo.A: fueron satisfactorios en siete pacientes (13 ojos), de estos seis con estrabismo ligero y uno moderado, cinco de los cuales fueron tratados durante el estadio CI y dos en el CF de la OT. Los tres con estrabismo severo, que no mejoraron con la TBo.A, estaban el periodo evolutivo CF, dos con esotropía, por afectación de ambos RM y uno con hipotropía por afectación de los RI.

La figura 13 muestra la disminución de los valores promedios de las DP, en ambos ojos, a la semana, 45 y 90 días de la inyección del medicamento.

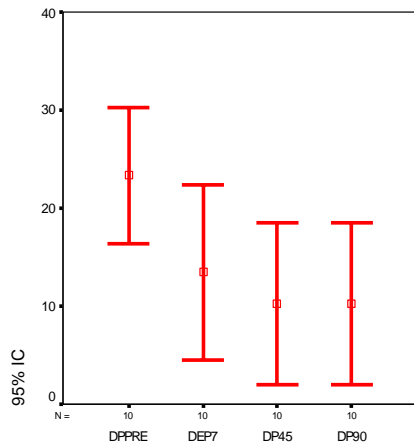


Figura 13. Resultados del tratamiento del estrabismo restrictivo con TBo.A.

La figura 14 muestra la TAC realizada a una paciente con OT y estrabismo de cinco años de evolución. El engrosamiento del recto inferior derecho (RID) se observa en el corte coronal (14-A) y en el axial (14-B).

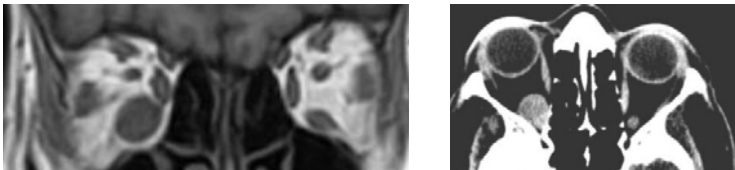


Figura 14-A corte coronal. 14-B corte axial.

La figura 15-A muestra a la misma paciente antes del tratamiento del estrabismo y la 15-B después de la inyección de TBo.A en el músculo RID.

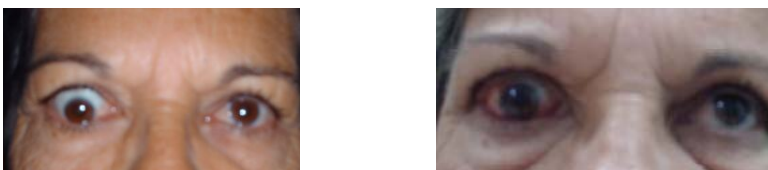


Figura 15-A. Antes.

15-B. Después del tratamiento con TBo.A.

Resultados del tratamiento de la retracción palpebral superior con TBo.A por vía subcutánea: fueron satisfactorios en ocho de los 12 casos tratados (16 ojos), seis de los cuales recibieron el medicamento en el periodo CI con retracción ligera y el resto en el CF con retracción moderada, todos sin fibrosis del RI. Los cuatro casos (ocho ojos), que no mejoraron con la TBo.A, estaban en el período CF y con fibrosis del RI, de los cuales hubo tres con retracción moderada y uno con retracción palpebral severa.

La figura 16 muestra los valores promedios de los mm de retracción en ambos ojos. Se observa su reducción a la semana, a los 45 y a los 90 días.

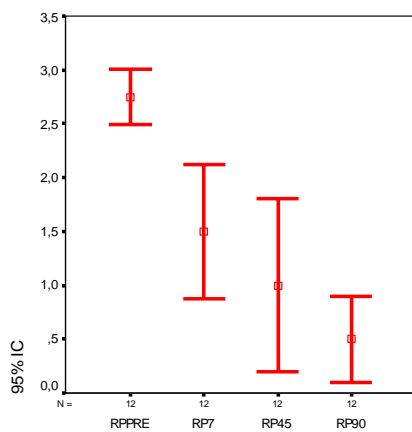


Figura 16. Resultados del tratamiento de la retracción palpebral con TBo.A. (Vía subcutánea)

Resultados del tratamiento de la retracción palpebral superior con TBo.A por vía subconjuntival: fueron satisfactorios en ocho de los diez casos tratados (16 ojos), cuatro de los cuales estaban en el estadio CI con retracción palpebral ligera y el resto en el CF con retracción moderada, sin fibrosis del RI. Los dos casos (cuatro

ojos) que no mejoraron fueron tratados por retracción moderada y severa en el periodo CF con fibrosis del RI.

La figura 17 muestra los valores promedios de los mm de retracción en ambos ojos. Se aprecia la reducción de estos valores a la semana y su estabilidad a los 45 y 90 días.

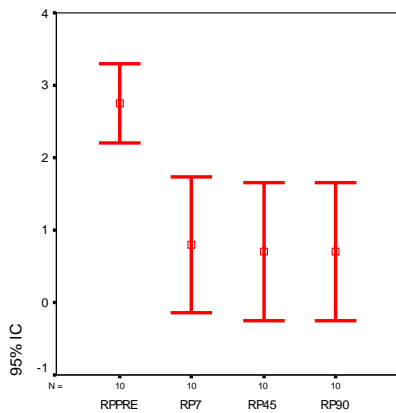


Figura 17. Resultados del tratamiento de la retracción palpebral con TBo.A. (Vía subconjuntival)

En la mayoría de los casos, la TBo.A fue bien tolerada a excepción de la paciente de la figura 18-A, la cual refirió diplopia vertical intermitente. En la figura 18-B se aprecia el edema palpebral en el ojo derecho, después de la inyección subconjuntival del medicamento. Ambos efectos adversos desaparecieron en una semana.



Figura 18-A. Antes.

18-B Después del tratamiento con TBo.A.

Factores que influyen sobre la respuesta terapéutica. Análisis univariado y multivariado.

La tabla 5, muestra el análisis univariado donde se demostró la asociación entre sexo, tabaquismo, severidad, actividad y el tipo de tratamiento con los resultados terapéuticos. ($p=0.002$), ($p=0.001$), ($p=0.03$), ($p=0.019$) y ($p=0,001$) respectivamente. En el análisis multivariado con regresión logística, expresado en la tabla 6, no hubo asociación con el sexo, debido a que la mayoría de los hombres (64.7%) eran fumadores severos ($p=0,001$). Este claro efecto de confusión entre variables (tabaquismo y sexo), fue eliminado con la regresión logística.

Los fumadores severos tuvieron una mayor probabilidad de tener resultados terapéuticos no favorables con respecto a los no fumadores, que fue la categoría tomada como referencia ($OR=30,479$).

La variable severidad no alcanzó el nivel de significación ($p=0,079$), sin embargo el OR de 4,05 con un Intervalo de Confianza (IC) del 95%, el cual muestra la mayoría de los valores por encima de 1 (0,85-19,3), estima en 4 veces la probabilidad de tener resultados no satisfactorios en la OT severa con respecto a los casos con OT ligera y moderada, además el OR ajustado para un IC del 90% es de 1,09 a 15,01.

Con respecto a la actividad, el OR ajustado es 14 veces mayor en los pacientes con actividad que en los inactivos, lo que indica una probabilidad mayor de resultados no satisfactorios en los pacientes con OT activa, independiente del resto de las variables contempladas en el análisis.

Tabla 5. Factores que influyen sobre los resultados del tratamiento. Análisis univariado

Variable		Resultados del tratamiento		Significación estadística
		Satisfactorios	No Satisfactorios	
Total de casos		54	28	-
Edad	\bar{x}	46,57	47,61	p=0,65
	DS	10,10	9,11	
Sexo	F	47 (63,8%)	18 (36,2%)	p=0,02
	M	7 (41,2%)	10 (58,8%)	
Color piel	B	30 (63,8%)	17 (36,2%)	p=0,42
	N	12 (60,0%)	8 (40,0%)	
	M	12 (80,0%)	3 (20,0%)	
Tiempo de evolución	\bar{x}	19,19	20,29	p=0,66
	DS	9,91	12,47	
Estado Tiroideo	Eutiroideo	30 (63,8%)	17 (36,2%)	p = 0,22
	Hipertiroideo	9 (90,0%)	1 (10,0%)	
	Hipotiroideo	15 (60,0%)	10 (40,0%)	
Tabaquismo	No Fuma	18 (94,7%)	1 (5,3%)	p<0,001
	Fuma ligero	30 (78,9%)	8 (21,1%)	
	Fuma Severo	6 (24,0%)	19 (76,0%)	
Severidad	Ligera	4 (100,0%)	0 (0%)	p = 0,03
	Moderada	34 (64,2%)	19 (35,8%)	
	Severa	16 (64,0%)	9 (36,0%)	
Actividad	Activa	25 (54,3%)	21 (45,7%)	p= 0,019
	Inactiva	29 (80,6%)	7 (19,4%)	
Tratamiento	Esteroides	13 (39,4%)	20 (60,6%)	p<0,001
	Cirugía	20 (83,3%)	4 (16,7%)	
	TBo.A	21 (84,0%)	4 (16,0%)	

Tabla 6. Evaluación de la asociación independiente entre las variables y el resultado final del tratamiento. Análisis multivariado con Regresión Logística

	Sig.	(OR ajustado)	I de C del 95% para el OR ajustado	
			Límite inferior	Límite superior
Edad	0,835	0,992	0,918	1,071
Sexo	0,884	0,883	0,165	4,728
Tiempo de evolución	0,237	1,045	0,971	1,124
Severidad clínica	0,079	4,049	0,850	19,286
Estado tiroideo (esttir)	0,404			
esttir(1) ²	0,181	0,130	0,007	2,588
esttir(2) ³	0,911	0,910	0,175	4,732
Actividad	0,010	14,557	1,888	112,264
Tabaquismo	0,002			
Fumadores ligeros (1) ⁴	0,682	1,644	0,152	17,763
Fumadores severos (2) ⁵	0,009	30,479	2,326	399,344
Constante	0,009	0,002		

1) La variable de respuesta es: resultados No satisfactorios=1, satisfactorios=0.

2) Variable ficticia que compara hipertiroideo con eutiroideo.

3) Variable ficticia que compara hipotiroideo con eutiroideo.

4) Variable ficticia que compara fumadores ligeros con no fumadores.

5) Variable ficticia que compara fumadores severos con no fumadores.

Estudio comparativo entre los resultados de la TBo.A y la cirugía en la corrección del estrabismo y la retracción.

En la tabla 7 se muestran los valores promedios de la edad, el sexo y la severidad clínica del estrabismo restrictivo en los pacientes de los grupos 1 y 2. Según la prueba de Chi Cuadrado no hubo diferencias significativas entre los parámetros antes expuestos, lo que permitió la comparación de los resultados terapéuticos entre ambos grupos.

Tabla 7. Estrabismo restrictivo. Comparación entre los grupos tratados por la cirugía y la Toxina Botulínica A

Variables		Grupos		Sig. Est.
		1	2	
Edad	\bar{x}	45,17	46,40	0,799
	DE	9,17	11,96	
Sexo	F	9	7	0,642
	M	1	3	
Sev.	1	4	5	0,814
	2	4	4	
	3	2	1	

\bar{x} - Valores promedios.

DE- Desviación estándar.

Grupos: 1- Cirugía; 2-TBo.A.

Sev. Severidad clínica; 1- ligera; 2- Moderada; 3- Severa.

Según se muestra en la tabla 8, no se encontraron diferencias significativas entre los valores promedios de las DP corregidas por la cirugía y por la TBo.A en los ojos con la misma severidad clínica del estrabismo.

Tabla 8. Estrabismo restrictivo. Comparación entre los resultados de la cirugía y la TBo.A

Ojo	Sev.	Cirugía		TBo.A		Significación
		\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	
OD	1	12,3	2,5	14,4	1,9	p = 0,25
	2	13,6	12,3	-	-	-
	3	20,0	-	12,0	-	p = 1,0
OI	1	10,0	1,6	12,6	2,6	p = 0,16
	2	22,0	4,2	22,5	3,5	p = 1,0
	3	7,5	10,6	0,0	-	p = 0,66

\bar{x} - Valores promedio de las DP corregidas por la cirugía y por la TBo.A

DE- Desviación estándar.

Sev.- Severidad clínica del estrabismo; 1- ligero; 2- moderado; 3- severo.

La paciente de la figura 19-A, con estrabismo restrictivo moderado, fue tratada con cinco ul de TBo.A en ambos RI y la de la 19-B, con similar afectación, fue operada (retroinserción de los RM). Los resultados fueron satisfactorios en ambas modalidades terapéuticas, como se aprecia en las figuras.

19-A

19-B

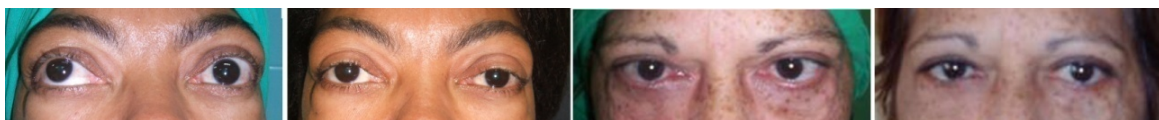


Figura 19. Estrabismo restrictivo. Comparación entre los resultados de la TBo.A y la cirugía.

En la tabla 9 se muestran los valores promedios de la edad, el sexo y la severidad clínica de la retracción palpebral entre los grupos 3, 4 y 5. Según la prueba de Chi Cuadrado no hubo diferencias significativas entre los parámetros antes expuestos, lo

que permitió la comparación de los resultados terapéuticos entre los tres grupos de pacientes.

Tabla 9. Retracción palpebral. Comparación entre los grupos tratados por la cirugía y la TBo.A

Variables		Grupos			Sig. Est.
		3	4	5	
Edad	\bar{x}	39,9	52,1	47,9	0,071
	DE	11,6	3,07	11,9	
Sexo	F	11	10	11	0,642
	M	1	0	1	
Sev.	1	1	2	2	0,814
	2	1	2	2	
	3	10	6	8	

\bar{X} - Valores promedios.

DE- Desviación estándar.

Grupos: 3- Cirugía; 4- TBo.A subcutánea; 5- TBo.A subconjuntival.

Sev.- Severidad clínica; 1- ligera; 2- Moderada; 3- Severa.

Según las tablas 10 y 11, no se encontraron diferencias significativas entre los valores promedios de las DP corregidas por la cirugía y por la TBo.A, tanto por la vía subcutánea como por la subconjuntival, en los ojos con la misma severidad clínica de la retracción.

Tabla 10. Retracción palpebral. Comparación entre los resultados de la TBo.A por vía subcutánea y por la cirugía

	Sev.	Cirugía			TBo.A			Sig.
		N	\bar{x}	DE	N	\bar{x}	DE	
OD	1	1	2,00	0,81	1	2,33	-	p= 0,58
	2	6	2,66	0,51	5	1,40	1.34	p= 0,126
	3	5	3,00	1,00	1	0,00	-	p = 0.33
OI	1	1	2,00	-	6	1,16	0,98	p = 0,57
	2	6	2,50	0,83	5	1,80	1,30	p = 0,42
	3	5	2,00	2,00	1	0,00	-	p = 0,66

\bar{x} - Valores promedio de los mm de retracción corregidos por TBo.A y cirugía.

N- cantidad de ojos tratados.

Severidad- Severidad clínica; 1- ligera; 2- Moderada; 3-Severa.

DE- Desviación estándar.

Tabla 11. Retracción palpebral. Comparación entre los resultados de la TBo.A por vía subconjuntival y por la cirugía

	Sev.	Cirugía			TBo.A			Sig.
		N	\bar{x}	DE	N	\bar{x}	DE	
OD	1	1	1,00	-	2	1,41	0.00	p= 0,58
	2	7	1,57	0,480	2	0,70	1.50	p= 0,12
	3	4	2.75	0,866	6	1,60	1.83	p = 0.33
OI	1	1	0,00	0,304	2	1,41	0.00	p = 0,57
	2	7	1,14	1,000	2	0,70	1.50	p = 0,42
	3	4	3,00	0,639	6	1,51	1.50	p = 0,66

\bar{x} - Valores promedio de los mm de retracción corregidos por TBo.A y cirugía.

DE- Desviación estándar.

N- Cantidad de ojos.

Severidad clínica. 1- ligera; 2- Moderada; 3- Severa.

La paciente de la figura 20-A con retracción palpebral severa fue tratada con seis ul de TBo.A subcutánea y la de la 20-B, con similar afectación, fue operada. Los resultados fueron satisfactorios en ambas modalidades terapéuticas, como se aprecia en las figuras.

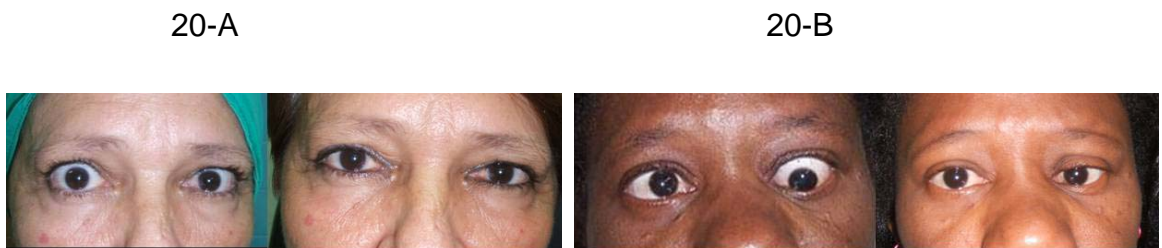


Figura 20. Retracción palpebral. Comparación entre los resultados de la TBo.A y la cirugía.

III.2. Discusión

El tratamiento de la OT es un reto terapéutico. Después de varias décadas de experiencia, la comunidad científica coincide en que el uso de los corticoesteroides e inmunosupresores, en las etapas iniciales de la enfermedad, es el tratamiento más efectivo para estos pacientes ^{6,14-26,61-69,88-90}.

Manuel Aguirre ⁸⁸ obtuvo resultados satisfactorios con el uso de metilprednisolona endovenosa solo en un tercio de los pacientes con OT activa, los cuales fueron tratados a los 18 meses de evolución de la enfermedad.

En el Reino Unido, los pacientes con OT moderada y severa activa acuden a los centros terciarios especializados en etapas avanzadas de la enfermedad (16 meses, como promedio), por lo que el tratamiento inmunosupresor no es efectivo en la mayoría de los enfermos y se pierde la oportunidad de obtener un resultado

óptimo en la etapa inicial de la OT activa⁸⁹. Según el estudio realizado por Estcourt et al⁸⁹ la mejor opción para estos pacientes es la combinación del tratamiento médico con esteroides en los primeros meses de evolución de la OT y la cirugía descompresiva orbitaria, del estrabismo restrictivo y de la retracción palpebral en los que no mejoran con el tratamiento médico y en los que han evolucionado al periodo inactivo de la enfermedad.

Pérez et al¹ plantean que la corticoterapia disminuye el dolor y la inflamación de los tejidos, pero la exoftalmía y la visión sólo mejoran cuando los pacientes son tratados en los primeros meses de evolución de la OT activa.

Bartalena¹⁶ plantea que los glucocorticoides por vía endovenosa son efectivos en los casos con OT activa y no están indicados en los inactivos.

Los resultados obtenidos por la autora coinciden con lo antes planteado. En la cohorte estudiada, los pacientes fueron tratados con esteroides e inmunosupresores a los 19 meses de evolución (como promedio), lo que pudiera estar relacionado con el bajo porcentaje de éxitos obtenidos (38%) y la cantidad de procedimientos quirúrgicos realizados.

En la figura 12-B se aprecian los resultados obtenidos con la cirugía descompresiva orbitaria, realizada por abordaje transcraneal en la órbita izquierda y por el orbitario anterior en la derecha, en un paciente que acudió a la consulta a los dos años de evolución de la OT. El caso es un ejemplo del tránsito de este tipo de cirugía en el HHA: del abordaje transcraneal al orbitario anterior.

Kalman et al²⁷ han obtenido buenos resultados con el abordaje transcraneal en cuanto a la disminución del exoftalmos y la recuperación visual, lo cual coincide

con los del presente trabajo, pero debido a que es un procedimiento invasivo, en Cuba ²⁴⁻²⁶ y en la mayoría de los centros especializados de Europa, Asia y América ^{1-6,19-23,30-32,70,90,91} fue sustituido por el abordaje orbitario anterior y por el endoscópico nasal.

Pérez et al¹, Ing et al ⁹⁰ y Jernfors et al ⁹¹ reportan similares resultados, en la disminución de la exoftalmía y la mejoría de la visión con el abordaje orbitario anterior y Goldberg ³⁰, Chu et al ³² y Tang⁷⁰ con el endoscópico nasal, lo que coincide con los obtenidos en la presente casuística.

El porcentaje de éxitos y de resultados no satisfactorios, obtenidos por la autora en la corrección quirúrgica del estrabismo, coinciden con la mayoría de los autores consultados^{1-6,71-74}. Yang y Zang ⁷¹, Seo y Kyung ⁷² y Nassar et al ⁷³ consideran que la retroinserción de los músculos afectados es una técnica quirúrgica efectiva en la corrección de grandes desviaciones de los ejes oculares en la OT, excepto en los casos con estrabismo severo, sobretodo en el postoperatorio, el cual constituye un reto terapéutico aún en las manos más expertas^{1,71-74}.

Plecher y Metson³⁰ aseveran que el estrabismo restrictivo postoperatorio disminuye con la descompresión orbitaria por la vía endoscópica nasal, lo que también coincide con los presentes resultados. Chu et al ³² plantean que con la descompresión endonasal selectiva del vértice orbitario se minimiza esta temida complicación.

El uso del Goretex, constituyó una solución innovadora ante el difícil reto terapéutico que representa el estrabismo restrictivo severo.

Una solución similar a la recurrida por la autora fue utilizada por Langmann et al ⁹²

en seis casos con restricción de la motilidad, pero con un fragmento de Goretex, suturado al músculo afectado por un extremo y a su inserción escleral por el otro. En el año 2010 Kassem et al ⁹³ emplearon membrana amniótica liofilizada en la corrección del estrabismo en un caso con fibrosis muscular.

Los resultados de la sección quirúrgica del músculo de Müller y de la aponeurosis del EPS para la corrección quirúrgica de la retracción palpebral, analizados por la autora, fueron satisfactorios en la mayoría de los casos, lo que coincide con los reportes de la literatura^{1-6,15,47}. Varios autores consideran que el procedimiento quirúrgico es efectivo y necesario para preservar la integridad de la córnea, aliviar las molestias de la queratitis por exposición y mejorar la estética facial, sin embargo reconocen que es cruento e invasivo y no está exento de complicaciones por lo que plantean la sustitución de estos procedimientos, en la mayoría de los casos, por el uso de medicamentos como la triamcinolona y la TBoA^{35-37,56-60}.

La presente investigación, confirmó lo planteado en otros estudios^{35-42,75,76} sobre la importancia de la TBo.A como alternativa terapéutica actual para el estrabismo restrictivo y la retracción palpebral de la OT en el período CI y durante el hipertiroidismo, situaciones en las que está contraindicada la cirugía y las opciones terapéuticas son escasas, sobre todo para los casos más afectados.

Los resultados terapéuticos con la TBo.A, obtenidos por la autora, fueron satisfactorios en la mayoría de los casos tratados por estrabismo restrictivo ligero y en el estadio CI de la OT.

Kikkawa et al ⁷⁵ obtuvieron excelentes resultados terapéuticos en los pacientes tratados con TBo.A para la corrección del estrabismo restrictivo ligero y moderado

en el período CI de la OT, mientras que no se obtuvo mejoría en dos casos tratados en el período CF con fibrosis del RI. Moguel-Ancheitas et al ⁴⁰ obtuvieron similares resultados en una serie de 15 pacientes con estrabismo restrictivo en el curso de enfermedades endocrinas. Los pacientes hipertiroideos en el periodo CI de esta serie, respondieron mejor al medicamento que los que evolucionaron al CF. Los resultados de la investigación coinciden con los autores antes mencionados, sin embargo, difieren de los obtenidos con la paciente de la figura 15, la cual presentaba una miopatía de cinco años de evolución que mejoró en la primera semana de la inyección del medicamento y su efecto se mantuvo hasta el año del tratamiento.

En el presente trabajo se obtuvieron mejores resultados en los pacientes con retracción palpebral ligera y moderada durante el estadio CI de la OT, que en los que evolucionaron al CF con retracción severa y fibrosis del RI. Costa et al ³⁷ obtuvieron mejores resultados en el periodo CF de la OT, porque excluyeron a los pacientes con retracción palpebral severa y estrabismo restrictivo por fibrosis del RI ipsilateral, el cual constituye un factor de mal pronóstico terapéutico. Se considera que por este motivo, sus resultados difieren de los obtenidos por la autora y los publicados en otros reportes, donde no se excluyeron estos casos^{41,42,47,57-60}.

En la presente casuística, la mayoría de los pacientes que recibieron la inyección de TBo.A por la vía subconjuntival y subcutánea, disminuyeron de forma significativa los milímetros de retracción palpebral. Uddin y Davies⁵⁸, Dietelman et al ⁵⁹ y Träisk Talltedt ⁶⁰ obtuvieron similares resultados en una serie de 12, 13 y 9 pacientes respectivamente, los cuales recibieron la droga por vía subconjuntival.

Shih et al³⁹ han obtenido excelentes resultados en 14 de 15 casos tratados con la inyección subcutánea de TBo.A, para la corrección de la retracción palpebral, por lo que la mayoría los investigadores^{37,39,58-60} consideran que el medicamento es seguro y efectivo, por ambas vías de administración, con mínimas complicaciones y constituye una alternativa terapéutica, sobre todo para el período en el que los enfermos esperan por otros procedimientos médicos y quirúrgicos.

En la presente investigación se comprobó que el tabaquismo, la actividad y la severidad de la OT, fueron los factores que interfirieron con la respuesta terapéutica (OR=30,479, OR= 14,537 y OR= 4,049 respectivamente).

En un estudio realizado por Thornton et al⁴³ y Lois et al⁴⁴ se demuestra la asociación entre el tabaquismo y los resultados terapéuticos desfavorables en la OT.

Varios autores^{1-15,19-23,89} coinciden en que la prevención y lucha contra el tabaquismo constituye un pilar fundamental para mejorar los resultados terapéuticos en la OT.

Belzunce-Manterola et al¹⁷ consideran que la PAC es factor predictivo positivo sobre los resultados del tratamiento con esteroides, debido a su asociación con la efectividad terapéutica del medicamento, sin embargo en la serie de Sasim et al¹⁸ los síntomas y signos de actividad inflamatoria orbitaria se asocian con el fracaso del tratamiento inmunosupresor, con el número de consultas y con la cantidad y complejidad de los procedimientos quirúrgicos, por lo que constituye un factor predictivo negativo sobre la respuesta terapéutica.

Los factores inherentes al paciente y a su enfermedad, que influyeron sobre la respuesta terapéutica, en la presente investigación, coinciden con Thornton et al ⁴³, Lois et al ⁴⁴ y Sasim et al ¹⁸, pero difieren de Belzunce-Monterola et al ¹⁷.

La mayoría de los autores ^{1-26,88-91} plantean que los pacientes con OT severa, constituyen un reto terapéutico, sobre todo los que han evolucionado al periodo CF, con grandes deformaciones faciales por el exoftalmos, la retracción palpebral y el estrabismo restrictivo, por lo que para devolverle al paciente el rostro que tenía antes de enfermar, lo cual no se logra en todos los casos, se requieren varios procedimientos quirúrgicos invasivos.

Basados en lo antes planteado, Pérez et al ¹, Estcourt et al ⁸⁹ y otros autores ²¹⁻²³ consideran que lo ideal es el diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad para evitar su progresión a las formas severas y activas, de difícil tratamiento y rehabilitación. Según estos autores, la cirugía descompresiva orbitaria es un fracaso terapéutico y evidencia que, en la mayoría de los casos, el diagnóstico y el tratamiento médico se hicieron en etapas avanzadas de la enfermedad.

En las consultas de endocrinología de la unidad de órbita en Vancouver-Canadá, se utiliza un cuestionario de preguntas basadas en la exposición ocular y daño visual de los pacientes con afecciones del tiroides. Se demuestran los resultados obtenidos con un método sencillo, de gran utilidad práctica, en el diagnóstico y el tratamiento precoz de la OT para evitar la pérdida visual y las deformaciones faciales, que aún se ven en la actualidad ¹⁹.

Recientes publicaciones se refieren al impacto psicológico negativo que provoca la deformación facial de la OT en la calidad de vida de estos enfermos, sobre todo en las mujeres^{95,96}.

Según los resultados de la presente investigación y lo que plantea la literatura revisada^{19, 21-22,88-90}, la autora recomienda la utilización de la encuesta, plasmada en el anexo 6, para facilitar el diagnóstico y remisión precoz de los pacientes hacia los centros especializados, dirigidos por grupos multidisciplinarios como en el HHA y evitar la progresión de la OT hacia formas severas y activas. En la referida encuesta se añaden los resultados obtenidos, en la presente investigación, sobre la influencia negativa del tabaquismo en esta entidad.

Durante los primeros seis meses del 2012 se realizará un ensayo piloto, para la aplicación de la encuesta por los oftalmólogos que laboran en cinco policlínicos de La Habana, con el objetivo de comprobar la factibilidad de su aplicación en la práctica y la futura implementación en la APS y en los hospitales del resto del país, los cuales cuentan con endocrinólogos y neurooftalmólogos.

En el estudio comparativo realizado, se confirmó la importancia de la TBo.A como alternativa terapéutica a la cirugía del estrabismo restrictivo y la retracción palpebral. Según los resultados presentados por la autora, ambas modalidades terapéuticas fueron válidas en su corrección. Sin embargo la primera se utilizó en pacientes hipertiroideos y con OT activa, período en el que está contraindicada la segunda y las opciones terapéuticas son escasas, sobre todo para los casos más afectados.

No se han encontrado en la literatura internacional ni en la del país otros estudios que analicen los resultados de ambos tratamientos en la OT.

Rowe y Noonan^{33,34} diseñaron un ensayo clínico para comparar los resultados de la TBo.A en la corrección del estrabismo congénito con los obtenidos por la cirugía. En el estudio, se demuestra que el uso del medicamento tiene varias ventajas sobre la cirugía convencional. Las ventajas referidas son las siguientes: la TBo.A es un tratamiento menos invasivo, con mínima cicatrización y pocas complicaciones, sus efectos son reversibles, no existe el riesgo de hipercorrección o hipocorrección permanente y se puede realizar la cirugía cuando desaparezcan sus efectos farmacológicos. Finalmente la más importante de todas: se puede evitar la cirugía.

Campomanes et al⁸⁴ aseveran que la TBo.A y la cirugía son efectivas en los pacientes con estrabismo congénito y un ángulo de desviación menor o igual a 30 DP.

Los resultados antes expuestos^{33,84} ,coinciden con los obtenidos por la autora, en cuanto a la utilidad de la TBo.A en la corrección del estrabismo ligero y como alternativa terapéutica a la cirugía.

Conclusiones parciales del capítulo III

1. Se considera que el fracaso de la corticoterapia y la realización de varios procedimientos quirúrgicos invasivos se debió a que la mayoría de los pacientes con Orbitopatía Tiroidea activa, fueron tratados en etapas avanzadas del proceso inflamatorio orbitario, donde su efecto es menor.
2. En la mayoría de los pacientes se obtuvieron resultados terapéuticos satisfactorios con los procedimientos quirúrgicos realizados.
3. La respuesta terapéutica estuvo negativamente influenciada por factores inherentes al paciente y a su enfermedad como el tabaquismo, la actividad y la severidad de la Orbitopatía Tiroidea.
4. La Toxina Botulínica A y la cirugía fueron alternativas terapéuticas válidas en la corrección del estrabismo restrictivo y la retracción palpebral de la Orbitopatía Tiroidea, sin embargo la primera es menos invasiva y se pudo utilizar en pacientes hipertiroideos y en el período activo de la enfermedad, situaciones donde está contraindicada la segunda.

CONCLUSIONES GENERALES

1. El diagnóstico y tratamiento precoz es la terapéutica ideal para los pacientes con Orbitopatía Tiroidea debido a que, en la mayoría de los casos, se evitan los procedimientos quirúrgicos invasivos que se realizan para preservar la visión y la estética facial.
2. El tabaquismo, la actividad y la severidad de la Orbitopatía Tiroidea interfirieron con la respuesta terapéutica.
3. La Toxina Botulínica A y la cirugía fueron alternativas terapéuticas válidas en la corrección del estrabismo restrictivo y la retracción palpebral de la Orbitopatía Tiroidea.

RECOMENDACIONES

1. La aplicación de las experiencias obtenidas, en la muestra de pacientes tratados en el presente estudio, en el universo de pacientes con Orbitopatía Tiroidea en cuanto a: tratamientos con mayor porcentaje de resultados satisfactorios y los factores que interfirieron con la respuesta terapéutica.
2. Sugerir a las autoridades de salud del país: el desarrollo de programas preventivos y contra el tabaquismo, dirigido a los pacientes con Orbitopatía Tiroidea.
3. Establecer relaciones docentes y asistenciales con la Atención Primaria de Salud de todo el país, para el entrenamiento de los médicos generales integrales y oftalmólogos en el diagnóstico y remisión precoz de los pacientes con Orbitopatía Tiroidea hacia los centros terciarios especializados, dirigidos por grupos multidisciplinarios para evitar la progresión de la enfermedad.
4. La implementación en todo el país de la encuesta propuesta por la autora para el diagnóstico y tratamiento precoz de la Orbitopatía Tiroidea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Perez Moreiras JV, Prada Sánchez MaC. Orbitopatía Tiroidea. Fisiopatogenia, diagnostico y tratamiento. Arch Soc Esp Oftalmol 2003:1-30.
2. Enfermedades endocrinas y metabólicas. En: El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento 11. ed. Madrid: Elsevier; 2007: 1279-1440.
3. Fernández-Hermida R. V, Pinar S. Manifestaciones clínicas de la oftalmopatía tiroidea. Anales Sis San Navarra. 2008:1137 -66.
4. Kuriyan AE, Phipps RP, Feldon SE. The eye and thyroid disease. Curr Opin Ophthalmol. 2008:499-506.
5. Tucker S, Tucker N, Linberg JV. Diseases of the orbit. En Duane's Ophthalmology on CD-ROM. Tasman E, Jaeger E (ed). Version 2. Lippincott Williams and Wilking; 2006.
6. Ing E, Roy H. Thyroid-Associated Orbitopathy. Disponible en: www.e-Medicine. Article last update: Aug 2; 2011.
7. Navarro D. Epidemiología de las enfermedades del tiroides en Cuba. Rev Cubana de Endocrinología 2004; 15. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/oft/vol17_1_04/oft03104.htm.
8. Eckstein A, Losch C, Glowacka D. Euthyroid and primary hypothyroid patients develop milder and significantly more asymmetrical Graves Ophthalmopathy. Br J Ophthalmol 2009:1052-56.
9. Naik VM, Naik MN, Goldberg RA. Immunopathogenesis of thyroid eye disease: emerging paradigms. Surv Ophthalmol. 2010:215-26.
10. Lehmann GM, Feldon SE, Smith TJ, Phipps RP. Immune mechanisms in thyroid eye disease. Thyroid 2008:959-65.
11. Kumar S, Nadeem S, Stan M, Coenen M, Bahn R. A stimulatory TSH receptor antibody enhances adipogenesis via phosphoinositide 3-kinase activation in orbital preadipocytes from patients with Graves' ophthalmopathy. Journal of Molecular Endocrinology 2011:155-63

12. Rotondi M, Chiovato L, Serio M, Romagnani P. Role of chemokines in endocrine autoimmune diseases. *Endocr Rev* 2007:492-520.
13. West C, Asbury T. In: Vaughan Asbury's General Ophthalmology. Strabismus Chapter 12. 17th Ed. 2008. Disponible en: <http://online.statref.com/Document/DocumentBodyContent.aspx?FxID=169&Do>
14. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Van der Gaag. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: A novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989:639-44.
15. Bartalena L, Tanda M. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Méd* 2009:994-1001
16. Bartalena, L. What to do for moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy if glucocorticoids fail?. *Clinical Endocrinology* 2010:149-52.
17. Belzunce-Manterola A, García-Gómez PJ, Casellas-Bravo M, Heras-Mulero H, Moreno-Montañés J. Oftalmopatía tiroidea. Determinación de parámetros de actividad clínica de la Oftalmopatía tiroidea como factor pronóstico de respuesta al tratamiento inmunosupresor. *Arch Soc. Esp Oftalmol* 2005:1-11.
18. 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.
19. Rootman J, Dolman PJ. Thyroid Orbitopathy. In: Rootman J. *Diseases of the Orbit*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2003:169-212.
20. Wiersinga WM. Management of Graves' ophthalmopathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007:396-404.
21. Wiersinga WM, Perros P, Kahaly JG, Mourits MP, Baldeschi L, Boboridis K et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: The European Group on Graves' orbitopathy recommendations to generalist, specialists and clinical research. *European Journal Endocrinology* 2006:387-9.

22. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C et al. Consensus Statement of European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' Orbitopathy. *Thyroid* 2008:281-2.
23. Bahn R. The EUGOGO Consensus Statement on the management of Graves' Orbitopathy on management: Equally applicable to North American clinicians and patients. *Thyroid* 2008:281-83.
24. Cáceres M, Marqués M. Orbitopatía Tiroidea. Oculoplastia En: Lloréns A, Rodríguez H. Manual de Prácticas Médicas del Hospital Hermanos Ameijeiras. ECIMED. II Edición 2006:1-13. ISBN.978-959-212-392-2.
25. Eguía F, Rió M, Capote A. Manual de Diagnóstico y Tratamiento en Oftalmología. Primera edición. La Habana. Editorial Ciencias Médicas 2009:658-65.
26. Río M, Capote A, Hernández J, Eguía F, Padilla. Criterios y Tendencias Actuales. Primera edición. La Habana. Editorial Ciencias Médicas 2009: 521-33.
27. Kalmann R, Mourits M, Koornneef L. Coronal approach for rehabilitative orbital decompression in Graves' ophthalmopathy. *Br. J Ophthalmol* 1997:41-45.
28. Montes de Oca F, Martínez J, Cubero D, Cáceres M, Montes de Oca M, García A. Cirugía en los tumores orbitarios. Experiencia de 10 años. *Rev. Chil. Neurocirugía* 2011:27-32.
29. Infante-Cossío P, Molina-Martínez M, García-Perla A, Espín-Gálvez F, Romero Arce J, Gutiérrez-Pérez JL. Orbitotomías óseas mediante abordaje coronal: estudio retrospectivo de 87 lesiones intraorbitarias. *Neurocirugía* 2008:321-23.
30. Goldberg R A. Advances in surgical rehabilitation in Thyroid eye disease. *Thyroid* 2008:989-95.
31. Pletcher SD, Sindwani R, Metson R. Endoscopic orbital and optic nerve decompression. *Otolaryngol Clin North Am* 2006:943-58.

32. Chu EA, Miller NR, Lane AP. Selective endoscopic decompression of the orbital apex for dysthyroid optic neuropathy. *Laryngoscope* 2009:1236-40.
33. Rowe F, Noonan C. Toxina Botulínica para el tratamiento del estrabismo. *Revista Cochrane traducida*. En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2009. Disponible en: <http://www.update-sofware.com>.
34. Rowe F, Noonan C, Batra R. Dose Effect of Botulinum Toxin A in Heterotropia and Heterophoria. *Strabismus* 2010:3-7.
35. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol* 1973:924-97.
36. Scott AB: Botulinum toxin injections into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980:104-11.
37. Costa P, Saraiva F, Pereira I, Monteiro M, 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.
38. Scott A, Miller J, Shieh K. Treating strabismus by injecting the agonist muscle with bupivacaine and the antagonist with Botulinum Toxin. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009:104-11.
39. Mauricio J, Lozano V. Uso de la Toxina Botulínica en el estrabismo. *Revista Franja Ocular* 2006:16-8.
40. Moguel-Ancheita S, Dixon-Olvera S, Martínez-Oropeza S, Orozco-Gómez L. Utilidad de la toxina botulínica en el tratamiento del estrabismo en enfermedades sistémicas. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003:disponible en: javascript:void (0)
41. Shih MJ, Liao SL, Lu HY. A single transcutaneous injection with Botox for dysthyroid lid retraction. *Eye* 2004:466-69.
42. Morgenstern KE, Evanchan J, Foster JA, Cahill KV, Burns JA, Holck DE et al. Botulinum toxin type a for dysthyroid upper eyelid retraction. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2004:181-5.
43. Thornton J, Nelly SP, Harrison RA. Cigarette smoking and thyroid eye disease a systematic review. *Eye* 2007:135-45.

44. Lois N, Abdelkader E, Reglitz K, Ayres JG. Environmental tobacco exposure and eye disease. *Br J Ophthalmol* 2008:1304-10
45. Morton M, Rajapaska RS, Bullock M, Gullu S, Mazzi B, Baker GR, Altered tear composition in smokers and patients with graves ophthalmopathy. *Arch Ophthalmol*. 2006:1451-6.
46. Achiong F, Morales JM, Acebo F, Bermúdez CL, Garrote I. Prevalencia y riesgo atribuible al tabaquismo. *Rev. Cubana. Hig. Epidemiol* 2006. Disponible en:<http://scielo.sld.cu/scielo.php?>
47. Kikkawa O. Histopathologic analysis of palpebral conjunctiva in Thyroid Related Orbitopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2010:46-61.
48. Santiesteban R. Historia de la Oftalmología en Cuba. ECIMED. Segunda edición 2006: 89-111.
49. Chan L, Tana H, Fook-Chongb S, Teoa T, Limc L, Seahc L. Graves Ophthalmopathy: The Bony Orbit in Optic Neuropathy, Its Apical Angular Capacity, and Impact on Prediction of Risk. *American Journal of Neuroradiology* 2009:597-602.
50. Liao W, Chen R, Lin H, Liu Y, Chen W, Tsai Y. Toll-like receptor gene polymorphisms are associated with susceptibility to Graves' ophthalmopathy in Taiwan males. *BMC Medical Genetics* 2010:154. Disponible en:<http://www.biomedcentral.com/1471-2350/11/154>.
51. Werner, S.C: Classification of the eye changes of Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1969. 29:982-84.
52. Werner, S.C: Modification of the classification of the eyes changes of Graves' disease recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1977:203-4.
53. Dolman PJ, Rootman J. VISA. Classification for Graves' Orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2006:319-24.
54. Fabiola E, Rodríguez L, Tovilla J, Soto N, Quiroz M. Características clínicas y topográficas en pacientes con orbitopatía tiroidea. *Rev Mex Oftalmol* 2008; 82:281-3.

55. Dodds NI, Atcha AW, Birchall D, Jackson A. Use of high-resolution MRI of the optic nerve in Graves' ophthalmopathy. *Br J Radiol* 2009:541-4.
56. Chee E, Chee SP. Subconjunctival injection of triamcinolone in the treatment of lid retraction of patients with thyroid eye disease: a case series. *Eye* 2008:311–15.
57. Biglan A, Jordan, D. Control of eyelid retraction associated with Graves' disease with Botulinum-A toxin. *Ophthalmic Surgery* 1994:186-8.
58. Uddin JM, Davies PD Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection. *Ophthalmology* 2002:1183-7.
59. Träisk F, Tallstedt L. Thyroid associated ophthalmopathy: botulinum toxin A in the treatment of upper eyelid retraction. A pilot study. *Acta Ophthalmol Scand* 2001:585-8.
60. Dintelmann T, Sold J, Grehn F. Botulinum toxin injection-treatment of upper lid retraction in thyroid eye disease. *Ophthalmologie* 2005:247-50.
61. Van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HP, Kalmann R, Stravers SN, Bijlsma WR, Mourits MP. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2008:229-37.
62. Zegada J, Dánova A. Uso de Triamcinolona en Orbitopatía Tiroidea. *Gac Med Bol* 2009:39-43.
63. Coloma-González I, Mengual-Verdú E, Dominguez-Escribano JR, Hueso-Abancens JR. Tratamiento de la enfermedad de Graves con análogos de la Somostatina: caso clínico. *Arch Soc. Esp Oftalmol* 2007:51-4.
64. Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Leibovici L. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009:2708-16.
65. Douglas R, Khanna D, Chong K, Afifiyan N, Hwang C, Lee D et al. Rituximab Treatment of Patients with Severe, Corticosteroid-Resistant Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *American Academy of*

Ophthalmology. Published by Elsevier. Disponible en: doi:10.1016/j.ophtha.2009.05.029.

66. Khanna D, Chong KK, Afifiyan NF, Hwang CJ, Lee DK, Garneau HC. Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2010:133-39.
67. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 2011:1920-31.
68. Bradley EA, Gower EW, Bradley DJ, et al. Orbital radiation for graves ophthalmopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2008:398–409.
69. Wei RL, Cheng JW, Cai JP. The use of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: quantitative review of the evidence. *Ophthalmologica* 2008:27-31.
70. Tang IP, Prepageran N, Subrayan V, Tajunisah I. Endoscopic orbital decompression for optic neuropathy in thyroid ophthalmopathy. *Med J Malaysia* 2008:337-8.
71. Yan J, Zhang H. The surgical management of strabismus with large angle in patients with Graves' ophthalmopathy. *International Ophthalmology* 2008:75-82.
72. Seo Y, Kyung Chang M. Results of Surgical Treatment for Paralytic Strabismus. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009:1377-85.
73. Nassar MM, Dickinson AJ, Neoh C. Parameters predicting outcomes of strabismus surgery in the management of Graves' ophthalmopathy. *J AAPOS* 2009:236-40.
74. Espinosa A, Galán A, Medel R, Alonso T. Estrabismos tras descompresión orbitaria. Características y manejo. *Acta Estrabológica* 2007:1-5.
75. Kikkawa D, Cruz R, Christian W, Rikkers S, Weinreb R, Levi L, Granet D. Botulinum A toxin injection for restrictive myopathy of Thyroid-related Orbitopathy: Effect on intraocular pressure. *American Journal of Ophthalmology* 2003:427-31.

76. Kowal L, Wong E, Yahalom C. Botulinum Toxin in the treatment of strabismus. A review of its use and effects. *Disability and Rehabilitation* 2007:1823-31.
77. Lowen N. Overview of botulinum neurotoxins. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 2007:11–16.
78. Kumar S, Mohiuddin Araf M. Therapeutic Application of Botulinum Toxin in Clinical Practice. *The Open General and Internal Medicine Journal* 2009:14-19.
79. Kaynak-Hekimhan P. Noncosmetic periorcular therapeutic applications of botulinum toxin. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2010:113-20.
80. Hornik A, Gruener G, Jay W. Adverse Reactions from Botulinum Toxin Administration. *Neuro-Ophthalmology* 2010:6–13.
81. Ripley L, Rowe F. Use of Botulinum Toxin in Small-Angle Heterotropia and Decompensating Heterophoria. A Review of the Literature. *Strabismus* 2007:165–71.
82. Bansal S, Khan J, Marsh I. The Role of Botulinum Toxin in decompensated Strabismus. *Strabismus* 2008:107–11.
83. Rowe F, Noonan C. Complications of Botulinum Toxin A and their adverse effects. *Strabismus* 2009:139-42.
84. Campomanes A, Binenbaum G, Eguiarte G. Comparison of botulinum toxin with surgery as primary treatment for infantile esotropia. *J AAPOS* 2010:111-6.
85. Olano E, Matilla B, Sánchez E, Alarcón E. ¿Intervención mínima en tabaquismo? El protocolo de atención al paciente fumador en atención primaria. *Aten Primaria* 2005; 36:510-4.
86. Cáceres M, Márquez M, Córdova G, Caballero Y. Descompresión orbitaria en la Orbitopatía Tiroidea. *Rev Cubana Oftalmol* 2008; 21(1) Disponible en:http://bvs.sld.cu/revistas/oft/vol21_1_08/oftsu108.htm
87. Cáceres M, Arbolaez O, Cáceres O. Descompresión orbitaria por endoscopía nasal en la Orbitopatía Tiroidea. Presentación de un caso. *Vision Pan-America* 2011,10: 84-86.

88. Aguirre M. Tratamiento de la Oftalmopatía Tiroidea. *Endocrinol Nutr* 2006:550-8.
89. Estcourt S, Hickey J, Perros P, Dayan C, Vaidya B. The patient experience of services for thyroid eye disease in the United Kingdom: results of a nationwide survey. *European Journal of Endocrinology* 2008: 483–87.
90. Ing E, Abuhaleeqa K. Graves' ophthalmopathy (thyroid-associated orbitopathy). *Clin Surg Ophthalmol*. 2007:386-92.
91. Jernfors M, Valimaki MJ, Setala K, et al. Efficacy and safety of orbital decompression in treatment of thyroid-associated ophthalmopathy: long-term follow-up of 78 patients. *Clin Endocrinol* 2007:101–107
92. Langmann A, Lindner S, Wackernagel W, Koch M, Horantner R. Polytetrafluoroethylene(Goretex) for muscle elongation in the surgical treatment of strabismus with restricted motility. *Acta Ophthologica Scandinavica* 2006:250–53.
93. Kassem R, Gawdat G, Zedan R. Severe fibrosis of extraocular muscles after the use of lyophilized amniotic membrane in strabismus surgery. *J AAPOS* 2010:548-49.
94. Lee H, Seok Roh H, Sook YoonJ, Lee S. Assessment of Quality of Life and Depression in Korean Patients with Graves' Ophthalmopathy. *Korean J Ophthalmol* 2010:65-72.
95. Coulter I, Krassas1 G E, Frewin I, S, P Perros. Psychological implications of Graves' orbitopathy. *European Journal of Endocrinology*. 2007; 157: 127–31

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Acaroglu G, Simsek T, Ozalp S et al: Subclinical optic neuropathy in Graves' orbitopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2003;459-62.
- Asaria RH, Koay B, Elston JS, Bates GE. Endoscopy orbital decompression for thyroid eye disease. *Eye* 1998;990-5.
- Bartalena L. Glucocorticoids for Graves' Ophthalmopathy:How and When. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005;5497-99.
- Bauer FK, Catz B: Radioactive iodine therapy for progressive malignant exophthalmos. *Acta Endocrinol* 1966:15-20.
- Chart D.H. Thyroid eye diseases. Livingstone ch. New York. Segunda edición.1990: 297-302.
- Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G. Impact of smoking on the response to Thyroid associated ophthalmopathy. *British J. Ophthalmol* 2003;87:773-6.
- Flanders M, Hastings M. Diagnosis and surgical management of strabismus associated with thyroid-related Orbitopathy. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus* 1997;34:333-40.
- Grossman RG. Principles of Neurosurgery. New York: Raven Press;1991.p.235-90.
- Jiménez R. Metodología de la Investigación. Elementos básicos para la investigación clínica. Editorial Ciencias Médicas, La Habana, 1998.
- Juri J, Stiglmayer N, Kuzman T. Orbital-bony decompression in patients with dysthyroid Orbitopathy. First Croatian experiences. *Acta Med Croatica* 2006:83-6.
- Kazim M, Golberg R, Smith T. Insights Into the Pathogenesis of Thyroid-Associated Orbitopathy: Evolving Rationale for Therapy. *Arch Ophthalmol* 2002:380-8.

- Kendler D.L, Lipppa J, Rootman J. The initial clinical characteristics of Graves's orbitopathy vary with age and sex. Archives of Ophthalmology 1993:11-6.
- Morax S, Ben Ayed H. Orbital decompression for dysthyroid orbitopathy: a review of techniques and indication. J Fr Ophtalmol 2004:828-44.
- Netter FH. Colección Ciba de ilustraciones médicas. Tomo I. Sistema Nervioso. Anatomía y Fisiología. Barcelona. Salvat 1988, p.3-5
- Pérez Moreiras JV, Prada Sánchez Ma C. Oftalmopatía Distiroidea. Barcelona: Edika Médica 1997: 91-7.
- Putterman AM, Fett DR: Muller's muscle in the treatment of upper eyelid retraction: A 12-year study. Ophthalmic Surg 1986:361-67.
- Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP et al:Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy Arch Intern Med 1990:1098.
- Small RG. Upper eyelid retraction in Graves' Ophthalmopathy: a new surgical technique and a study of the abnormal levator muscle. Trans Am Ophthalmol Soc 1988:725-93.
- Sánchez Salorio M, Touriño Peralba R, Cabezas, Agrícola JM. Enfermedades endocrinas y metabólicas. Manifestaciones oftalmológicas de las enfermedades generales. LXXVII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología 2001:293-308.
- Santisteban R. Oftalmología Pediátrica. La Habana. Editorial Ciencias Médicas 2010:319-25
- Souza-Dias C, Prieto-Diaz J. Cirurgia do estrabismo. In: Prieto-Diaz J, Souza-Dias C. Estrabismo. 4^{ta} ed. São Paulo: Santos; 2002:475-7.
- Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders. A meta-analysis. Eur J Endocrinol 2002:153-61.

ANEXO 1

1. Datos generales.

Nombre. _____

Edad. ____ Sexo. ____

Color de la piel: Blanca ____ Negra ____ Mestiza ____

Hábitos tóxicos. Fumador ligero ____ Fumador severo ____ No fumador ____

2. Antecedentes patológicos.

Personales: Generales _____ Oculares _____

Familiares: Generales _____ Oculares _____

3. Diagnóstico Clínico

3.1. Enfermedad sistémica _____

Tratamiento recibido para la Enfermedad tiroidea sistémica. _____

Estado tiroideo del paciente _____

3.2. Tiempo de evolución de la Orbitopatía Tiroidea. _____

4. Examen Oftalmológico

4.1. MAVC OD _____ MAVC OI _____

4.2. Medida del Exoftalmos: Base _____ OD _____ OI _____

4.3. Retracción palpebral superior: Ligera ____ moderada ____ severa ____

4.4. Retracción palpebral inferior: Ligera ____ moderada ____ severa ____

4.5. Músculos afectados. RMD ____ RID ____ RSD ____ RMI ____ RII ____ RSI ____

4.6. Medida del grado de desviación en dioptrías prismáticas. _____

4.7. Medida de la PIO: PPM _____ Supraducción _____

5. Clasificación de la Orbitopatía Tiroidea.

5.1. Activa___ Inactiva_____

5.2. Ligera ___Moderada___ Severa ___SCA_____

6. Estudios Imagenológicos. ___TAC, ___RMN

7. Tratamiento Médico

7.1. MPO_____

7.2. Esteroides _____ inmunosupresores___

7.3. Resultado: Satisfactorio _____No satisfactorio _____

7.4. TBo.A para la retracción. Ligera ___moderada ___severa_____

7.5. Resultado: Satisfactorio ___No satisfactorio_____

7.6. TBo.A para el estrabismo: Ligero ___moderado ___severo_____

7.7. Resultado: Satisfactorio ___No satisfactorio _____

8. Tratamiento quirúrgico

8.1. Descompresión orbitaria. Transcraneal ___ Anterior___ Endoscópica_____

Resultado: Satisfactorio ___No satisfactorio_____

8.2. Retracción palpebral superior Ligera ___moderada ___severa_____

Resultado: Satisfactorio ___No satisfactorio_____

8.3. Retracción palpebral inferior. Ligera ___moderada ___severa_____

Resultado: Satisfactorio ___No satisfactorio_____

8.4. Estrabismo restrictivo. Ligero ___moderado ___severo_____

Resultado: Satisfactorio ___ No satisfactorio _____

ANEXO 2

TEST DE FARGESTROM

Nombre y Apellidos: _____ **Fecha:** _____

1. ¿Cuánto tarda después de despertarse en fumar su primer cigarrillo?

Espera 5 min. (3) __ 6-30 min. (2) __ 31-60 min. (1) __ 60 min. (0) __

2. Encuentra difícil abstenerse de fumar en sitios donde está prohibido?

SÍ (1) ____ NO (0) ____

3. ¿A qué cigarrillo odiaría más renunciar?

El primero de la mañana (1) ____ Cualquier otro (0) ____

4. ¿Cuántos cigarrillos fuma al día?

10 (0) ____ 11-20 (1) ____ 21-30 (2) ____ 31 (3) ____

5. ¿Fuma más durante las primeras horas después de despertarse que durante el resto del día?

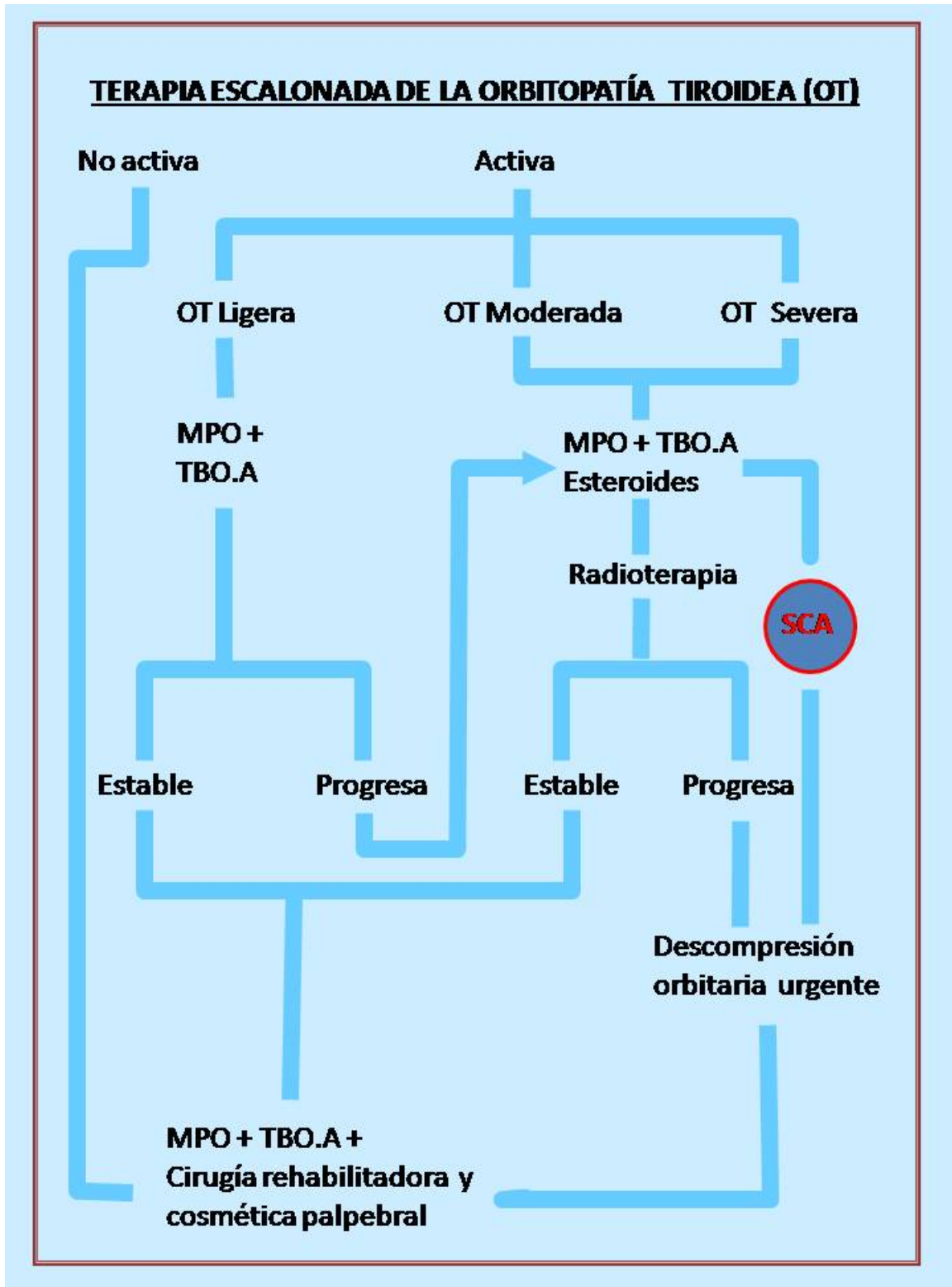
SÍ (1) ____ NO (0) ____

6. ¿Fuma cuando está enfermo que pasa a la cama la mayor parte del día?

SÍ (1) ____ NO (0) ____

INTERPRETACION

MENOR QUE 4 NO HAY DEPENDENCIA. ENTRE 5 Y 7 DEPENDENCIA LIGERA.
MAYOR DE 7 DEPENDENCIA MODERADA.



ANEXO 4

Tabla de dilución

Diluyente agregado (ml cloruro de sodio al 0,9%)	Dosis resultante (Unidades Internacionales por 0,1ml)
1,0	10,0
2,0	5,0
4,0	2,5
6,0	1,25

ANEXO 5

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACION

La entrevista que a usted se le realizará forma parte del protocolo de investigación “RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA ORBITOPATÍA TIROIDEA Y FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA”, realizada en el “Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras”, el cual fue aprobado por el Comité de Ética correspondiente. El estudio tiene el objetivo de evaluar los resultados del tratamiento médico y quirúrgico en los pacientes con Orbitopatía tiroidea. Los resultados pueden contribuir a evitar la progresión de la enfermedad, proscribir el tabaquismo y contribuir con el tratamiento precoz de los pacientes con esta orbitopatía, la cual presenta un franco predominio en las mujeres en edad laboral y social activa. Usted puede no responder alguna pregunta que considere indiscreta y se le garantiza que la información brindada no será divulgada en ningún momento y por ninguna razón por lo que esperamos su cooperación para la realización del estudio. Si está de acuerdo, por favor, escriba su nombre y firme a continuación:

Nombre: _____ Firma: _____

Nombre y Firma del Investigador: _____

Anexo 6

Encuesta para facilitar la remisión de los casos con OT al grupo multidisciplinario del Hospital Hermanos Ameijeiras.

Si el enfermo encuestado responde positivamente a cualquiera de los siguientes síntomas o signos en uno o en ambos ojos, deberá ser remitido para su evaluación en el HHA.

1. Remisión urgente

- 1.1. ¿Refiere disminución de la visión?* SÍ ___ NO__
- 1.2. ¿Refiere cambios en la calidad de la visión a color?* SÍ ___ NO__
- 1.3. ¿Tuvo exoftalmos o subluxación de los globos oculares?* SÍ ___ NO ___
- 1.4. ¿Observa opacidad corneal? SÍ ___ NO ___
- 1.5. Observa papiledema?* SÍ ___ NO__

2. Remisión no urgente

- 2.1. Refiere fotofobia en el curso de uno o dos meses. **
- 2.2. Irritación que no mejoró con las MPO por una semana.
- 2.3. Diplopía con tortícolis compensadora. **
- 2.4. Retracción palpebral que afecta su aspecto estético.
- 2.5. Edema palpebral e irritación de la conjuntiva. **

* Posible NOC

* **Si el enfermo es fumador la remisión pasa a ser urgente.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL AUTOR.

PUBLICACIONES

- 1- Kokuina E, Márquez M, **Cáceres M**. Alteraciones cuantitativas de las subpoblaciones linfocitarias en la Retinosis Pigmentaria. Rev Cubana Oftalmología 1990;3:263-70.
- 2- Cáceres M, Márquez M, Valdés J, Padrón V, San Martín R. Enfermedad de Rosai-Dorfman. Presentación de un caso clínico de interés. Revista Cubana de Oftalmología 1997;10:5-11.
- 3- Gómez N, Rodríguez H, Pérez J, Tellería A, Nassiff A, Márquez M, **Cáceres M**, Rivero E. Caracterización clínica de la neuropatía epidémica cubana. Revista de Neurología 1997;25:1848-52.
- 4- Cáceres M, Márquez M, Sánchez M. Alteraciones neurooftalmológicas en pacientes con adenomas de hipófisis y aracnoidocele intraselar. Revista de Neurología 1998;26:954-56.
- 5- Cáceres M, Márquez M, Pérez J, Cáceres O. Alexia pura. Presentación de un caso. Revista de Neurología 1998; 26:615-18.
- 6- Cáceres M, Márquez M, Pérez J, Cáceres O. Alexia pura Alexia sin agrafia en el infarto cerebral occipital. Revista cubana de Medicina 1998;37:112-19.
- 7- Cáceres M, Márquez M. Curra A. Tumores Hipofisarios. Su repercusión sobre la vía visual. Revista Cubana de Oftalmología 1999;12(1). [ISSN 0864-2176](#)
- 8- Cáceres M, Marín M. Carcinoma sebáceo. Presentación de un caso. Revista Cubana de Oftalmología 1999;12(1). [ISSN 0864-2176](#).

- 9- Cáceres M, Cáceres O. Cordies L. Hipertensión Arterial y Retinopatía Hipertensiva. Su comportamiento en un área de salud. Rev Cubana Med 2000;39(4). ISSN 0034-7523.
- 10-Cáceres M. Neuropatía Óptica Epidémica Cubana. Estudio Clínico-Neurofisiológico. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. 2001;76:493-98.
- 11-Padrón V, **Cáceres M**. Infiltrados corneales asociados al uso de lentes de lentes de contacto. Revista Cubana de Oftalmología 2001;14(2).ISSN 0864-2176.
- 12-Márquez M, **Cáceres M**, García F, Cartaya G. Nueva metodología de estimulación del electrorretinograma a patrón en el glaucoma. Revista Cubana de Oftalmología. 2002;15(1).ISSN 0864-2176.
- 13-Cáceres M, Márquez M. Bello P. Utilidad de la videopupilografía en la Neuropatía Autonómica Pupilar Diabética. Revista cubana de Oftalmología 2004;15(1) ISSN 0864-2176.
- 14-Cáceres M, Castellanos R, Gálvez M, Morales S, Ochoa L, Cáceres O. Macroadenoma de Hipófisis y Oxigenoterapia Hiperbárica. Revista Virtual de Medicina Hiperbárica 2004. Disponible en: <http://www.CCCMH.com/REVISTA-OHB/Revista-OHB.htm>.
- 15-Cáceres M, Castellanos R, Gálvez M, Morales S, Ochoa L, Cáceres O. Síndrome de Guillain- Barré y Oxigenoterapia Hiperbárica. Revista Virtual de Medicina Hiperbárica 2004. Disponible en: <http://www.CCCMH.com/REVISTA-OHB/Revista-OHB.htm>.

- 16-Cáceres M, Márquez M, Caballero J, Caballero L. Oftalmopatía tiroidea. Variantes terapéuticas. Revista Cubana de Oftalmología 2003;17(1).ISSN 0864-2176.
- 17-Cáceres M, Márquez M, Bello P. Utilidad de la Videopupilografía con cámara infrarroja en el estudio de la dinámica pupilar. Revista cubana de Oftalmología 2004;17(1). ISSN 0864-2176.
- 18- Cáceres M, La O Y, González L, Olivera I. Estudio oftalmológico de la migraña con aura visual. Revista Cubana de Oftalmología 2005;18(1).ISSN 0864-2176.
- 19-Cáceres M, Marqués M. Orbitopatía Tiroidea. Oculoplastia En: Lloréns A, Rodríguez H. (eds) Manual de Prácticas Médicas del Hospital Hermanos Ameijeiras. ECIMED. II Edición 2006:1-13.ISBN.978-959-212-392-2.
- 20-Cáceres M, Marqués M. Orbitopatía Tiroidea. Oculoplastia En: Lloréns A, Rodríguez H. (eds) Manual de Prácticas Médicas del Hospital Hermanos Ameijeiras. ECIMED. II Edición 2008:1-13. ISBN.978-959-212-392-2.
- 21-Cáceres M, Márquez M. Enfermedad de los párpados. En: Lloréns A, Rodríguez H. (eds) Manual de Prácticas Médicas del Hospital Hermanos Ameijeiras. ECIMED. II Edición 2008:7-12. ISBN.978-959-212-392-2.
- 22-Cáceres M, Márquez M, Caballero Y, Córdova G. Descompresión orbitaria en la Orbitopatía Tiroidea. Revista Cubana de Oftalmología 2008;21(1). ISSN 0864-2176.

- 23-Cáceres M, Ponce Y, Linares D. Abordaje anterior versus posterior en la corrección de la Ptosis palpebral. Revista Cubana de Oftalmología 2008; 21(2). ISSN 0864-2176.
- 24-Cáceres M. Thyroid Orbitopathy: Ours Experience. Formato electrónico. Disponible en <http://www.pitt.edu/~super1/lecture/lec17111/index.htm>.
- 25-Cáceres M, Pérez R. Variantes terapéuticas del estrabismo restrictivo. Revista Cubana de Oftalmología 2009;22(2). ISSN 0864-2176.
- 26-Cáceres M, Naranjo K. Síndrome de Grnedigo versus carcinoma. Presentación de un caso. Revista Misión Milagro 2009;3(1). Disponible en. <http://www.misionmilagro.sld.cu/vol3no1/pca3102.php>.
- 27-Cáceres M, Marqués M, Cáceres O. Toxina botulínica versus cirugía en el estrabismo restrictivo. Revista Cubana de Oftalmología 2010;23(1). ISSN 0864-2176.
- 28-Cáceres M, Marqués M, Cáceres O. Toxina botulínica A versus cirugía en la retracción palpebral de la Orbitopatía Tiroidea. Revista Cubana de Oftalmología 2010;23(2).ISSN 0864-2176.
- 29-Cáceres M, Arbolaez O, Cáceres O. Descompresión orbitaria por endoscopia nasal en la Orbitopatía Tiroidea. Presentación de un caso. Vision Pan-America 2011;10:84-86.
- 30-Montes de Oca F, Martínez J, Cubero D, **Cáceres M**, Montes de Oca M, García A. Cirugía en los tumores orbitarios. Experiencia de 10 años. Rev. Chil. Neurocirugía 2011:27-32.

TRABAJOS CIENTÍFICOS PRESENTADOS EN EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

- Abril 1986. Aniridia. Presentación de tres casos. XII Jornada Provincial de Oftalmología.
- Enero 1987. Correlación clínico-citológica de la conjuntivitis aguda. Jornada Provincial de Oftalmología.
- 1992. Utilidad diagnóstica del electroretinograma en la maculopatía diabética. Alexia pura que puede interpretarse como déficit visual. Tratamiento quirúrgico del exoftalmos maligno. Abordaje frontolateral de los tumores de órbita. Electroretinograma a patrón en el glaucoma de ángulo abierto. II Congreso Internacional de Oftalmología y X Nacional de Oftalmología.
- Junio 1993. Retinosis Pigmentaria y Oxigenación Hiperbárica. II jornada Científica de Retinosis Pigmentaria.
- Junio 1995. Estudio clínico y neurofisiológico de la Neuropatía Óptica en Cuba. II Congreso Regional y Latinoamericano de Prevención de La Ceguera. Guayaquil- Ecuador
- Junio 1995. Congreso Panamericano de Oftalmología. Quito, Ecuador.
- Septiembre 1995. Electroretinograma a patrón en la maculopatía diabética X Jornada provincial de Oftalmología.
- Agosto 1995. Simposium Internacional del Club Latinoamericano de Neurooftalmología (CLAN).
- Septiembre de 1996. Conferencia. Situación de la Oftalmología en Cuba. Consideraciones neurooftalmológicas en pacientes con adenomas de hipófisis. XII Congreso Brasileiro de Prevención de Ceguera. I Congreso Panamericano de Prevención de Ceguera. Sao Paulo-Brasil.
- Noviembre 1996. Insuficiencia de convergencia y astenopia. XI Jornada provincial de Oftalmología.

- Octubre 1996. Enfermedad de Rosai-Dorfman. Un caso clínico de interés LXXII Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Madrid- España.
- Abril 1997. Tratamiento de la Retinosis Pigmentaria. III Congreso Internacional y XI Nacional de Oftalmología.
- Abril 1997. Alexia pura sin agrafia. Presentación de un caso. II Seminario Internacional y I encuentro Luso-Cubano de Enfermedades Cerebro vasculares e Hipertensión Arterial.
- Octubre 1997. Craneotomía lateral modificada en pacientes con lesiones expansivas intraorbitarias. V Congreso Cubano de Neurocirugía.
- Septiembre 1997. Carcinoma sebáceo. Versus chalazión gigante. LXXIII Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Granada- España.
- Abril 1997. Alexia en el infarto cerebral occipital. II Seminario internacional y I Encuentro Luso-Cubano de enfermedades cerebro vasculares e hipertensión arterial en La Habana-Cuba.
- Mayo 1998. Exoftalmos maligno. Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva. XXI Congreso Panamericano de Oftalmología. DF México.
- Octubre de 1998. Videopupilografía en la disfunción autonómica pupilar. LXXIII Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología.
- Septiembre 1998. Alteraciones neurooftalmológicas en pacientes con adenomas de hipófisis. I Jornada Nacional de Tumores Oculares.
- Diciembre 2000. I^{er} Curso Panamericano de Oculoplástica. México. DF
- Enero 2002. Síndrome de Guillain- Barré y OHB. Macroadenoma de hipófisis y OHB. Encuentro Nacional de OHB.
- Febrero 2002. Neuritis óptica en el Síndrome de Guillain-Barré. Encuentro internacional del CLAN. Concepción- Chile.
- Julio 2002. Videopupilografía en la Neuropatía Autonómica Pupilar Diabética. Congreso Panamericano de Oftalmología. Argentina.
- Julio 2003. Alteraciones neurooftalmológicas en la migraña con aura visual. II Encuentro Internacional sobre Enfermedades Visuales y Neuromusculares. La Habana. Cuba.

- Diciembre 2003. Oftalmopatía Tiroidea. Variantes Terapéuticas. XVI Jornada Provincial de Oftalmología. II Jornada Territorial Occidental. Ciudad de La Habana.
- Febrero 2004. Participación en el VII Programa de ORBIS Internacional.
- Marzo 2004. Descompresión endoscópica en la Orbitopatía Tiroidea. II Congreso Panamericano de Oculoplástica. México.
- Febrero 2005. Ptosis palpebral en el Síndrome de Blefarofímosis. Congreso Panamericano de Oftalmología. Santiago de Chile.
- Septiembre 2005. Orbitopatía Tiroidea. Variantes terapéuticas. III Congreso Internacional de Oftalmología y XI Nacional de Oftalmología.
- Febrero 2006. Participante y miembro del comité organizador del III Encuentro Internacional sobre Enfermedades Visuales y Neuromusculares. La Habana. Cuba.
- Noviembre 2007. Síndrome de Granedigo. Presentación de un caso. Cirugía de Catarata. Mi experiencia en Granada. I^{ra} Jornada Científica de Misión Milagro en la Isla Caribeña de Granada.
- Mayo 2007. Participante y representante del Hospital Ameijeiras en el VI Taller Nacional de Prevención de Ceguera. Santa Clara. Villa Clara.
- Enero 2008. Síndrome de Granedigo. Presentación de un caso. Jornada Nacional de Oftalmología. Jagüey Grande. Matanzas. Cuba.
- Junio 2007. Aguja de ptosis modificada en la cirugía de la ptosis palpebral. Fórum de ciencia y técnica del Hospital Hermanos Ameijeiras.
- Julio 2007. Aguja de ptosis modificada en la cirugía de la ptosis palpebral. Fórum de ciencia y técnica municipal.
- Julio 2008. Toxina botulínica en el estrabismo restrictivo de la Orbitopatía Tiroidea. Fórum de ciencia y técnica del Hospital Hermanos Ameijeiras.
- Julio 2008. Toxina botulínica en el estrabismo restrictivo de la Orbitopatía Tiroidea. Fórum de ciencia y técnica municipal.

- Julio 2009. Toxina botulínica A en la corrección del estrabismo restrictivo y la retracción palpebral. Radioterapia Conformacional en tumores orbitarios. Fórum de ciencia y técnica del Hospital Hermanos Ameijeiras.
- Diciembre 2008. La toxina botulínica en la Orbitopatía Tiroidea. Radioterapia Conformacional en las metástasis orbitarias. IV Encuentro Internacional sobre Enfermedades Visuales y Neuromusculares. I Taller Nacional de la Cátedra de Neuroftalmología.
- Mayo del 2009. Utilidad de la toxina botulínica en la Orbitopatía Tiroidea. IV Congreso Internacional y XII Nacional de Oftalmología.
- Abril 2010. Orbitopatía Asociada al Tiroides: alternativas terapéuticas. VII Congreso Cubano de Endocrinología.
- Diciembre 2010. Toxina botulínica A versus cirugía en el estrabismo restrictivo de la Orbitopatía Tiroidea. II Taller Nacional de la Cátedra de Neuroftalmología.
- Mayo 2010. Utilidad de la Toxina Botulínica en la Orbitopatía Tiroidea. Radioterapia Conformacional en las metástasis orbitarias. Síndrome de Parry-Romberg. Jornada de Oftalmología del Hospital Hermanos Ameijeiras.
- Junio 2011. Descompresión orbitaria en la Orbitopatía Tiroidea. Diagnóstico precoz del glaucoma. Neuropatía Óptica de Leber. II Jornada Internacional de Oftalmología del Hospital Hermanos Ameijeiras.
- Noviembre 2011. Resultados del tratamiento de la Orbitopatía Tiroidea y factores que influyen sobre la respuesta terapéutica. Taller de en Enfermedades Endocrinas. Hospital Hermanos Ameijeiras.
- Febrero 2012. Estrabismo paralítico. Alternativas Terapéuticas. Taller de la Cátedra de Neuroftalmología
- Mayo 2012. Orbitopatía Tiroidea. Presentación de un caso. Congreso Internacional de Endocrinología.

TUTORIAS Y ASESORÍAS DE TESIS

1997. Tutor de Tesis de Terminación de la Residencia en Medicina General Integral. Hipertensión Arterial y Retinopatía Hipertensiva. Policlínico Betancourt Neninger.

2003. Asesor de Tesis de Terminación de la Residencia en Oftalmología. Tratamiento quirúrgico de la retracción palpebral de la Orbitopatía Tiroidea. Hospital Hermanos Ameijeiras.

2005. Tutor de Tesis de Terminación de la Residencia en Oftalmología. Toxina botulínica A, alternativas terapéuticas en el estrabismo restrictivo. Hospital Hermanos Ameijeiras.

2007. Tutor de Tesis de Terminación de la Residencia en Oftalmología: Ptosis Palpebral: Resultados del tratamiento quirúrgico. Hospital Hermanos Ameijeiras.

2007. Tutor de Tesis de Terminación de la Residencia en Oftalmología. Complicaciones de la cirugía de la Ptosis Palpebral. Hospital Hermanos Ameijeiras.

2008. Tutor de Tesis de Terminación de la Residencia en Oftalmología. Estrabismo restrictivo. Variantes terapéuticas. Hospital Hermanos Ameijeiras.

2008. Tutor de Tesis de Terminación de la Residencia en Oftalmología y Medicina General Integral. Comportamiento clínico-epidemiológico de la Orbitopatía Distiroidea. Facultad Cubana de Oftalmología.

2011. Asesor de Tesis de Terminación de la Residencia en Oftalmología. Estrabismo paralítico. Alternativas terapéuticas. Hospital Hermanos Ameijeiras.

Mayo 2010.

2011. Asesor de Tesis de Terminación de la Residencia en Oftalmología. Comportamiento clínico-epidemiológico de la catarata. Hospital Hermanos Ameijeiras.

AUTOBIOGRAFÍA

Datos personales básicos.

Nombre: María Cáceres Toledo

Dirección particular: Calle Luis Estévez No. 725. 10 de Octubre. La Habana. Cuba.

CI: 60042202670.

Email : alvaca@infomed.sld.cu

Teléfono Particular: 6406846

Centro de Trabajo: Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

Dirección: San Lázaro 701. Centro Habana. La Habana. Cuba.

Teléfono: 876 1000

Datos Académicos.

Estudios primarios y secundarios en el poblado de Zaza del Medio, actual municipio de Taguasco, provincia de Sancti Spíritus, entre 1965 y 1974. El preuniversitario lo cursó en la Escuela Vocacional Ernesto Che Guevara" de Santa Clara.

Perteneció a todas organizaciones estudiantiles, OP JM, FEEM y UJC.

Formación Profesional.

1978-1984. Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

1984-1985. Servicio médico social.

1985-1986. Residente de Oftalmología del Hospital Provincial de Santa Clara.

1987- 1990. Residente de Oftalmología del Hermanos Ameijeiras.

Resultados Académicos.

Promedio de Medicina. 4.68.

Examen de Especialista en Oftalmología. 97.

Experiencia Profesional.

Tesis Profesional: "Tratamiento de la Retinosis Pigmentaria."

Títulos: Doctor en medicina. Año 1984.

1984-1985. Alumna ayudante de Oftalmología.

1986-1987. Instructor No Graduado de Oftalmología.

1990. Especialista de Primer Grado en Oftalmología. Hospital Hermanos Ameijeiras.

1990-1994. Entrenamiento en Neuroftalmología en el Hospital Hermanos Ameijeiras.

1994-1995. Colaboración médica en Belice. Intercambio científico y asistencial con la Sociedad de Glaucoma y Córnea de New York.

1999. Especialista de Segundo Grado en Oftalmología.

2006. Profesor Asistente en Oftalmología.

2008. Profesor Auxiliar en Oftalmología.

2008. Diplomada en Neuroftalmología en el Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer".

Miembro de los tribunales de pase de año desde 1999.

Miembro de los tribunales Estatales desde el año 2000.

2009-2010. Miembro del claustro de profesores del Entrenamiento y Diplomado Nacional en Neuroftalmología.

Categoría asistencial: Especialista de 2do grado en Oftalmología en 1999.

Diplomada en Neuroftalmología.

Línea de Investigación y Desarrollo. Neuroftalmología clínica y quirúrgica.

Protocolo de Orbitopatía Tiroidea.

Grado científico: Aspirante a doctor en ciencias médicas.

AFILIACIÓN A SOCIEDADES CIENTÍFICAS

1995. Miembro titular de la Sociedad Cubana de Oftalmología.

2003. Miembro del CLAN. Club Latinoamericano de Neuroftalmología.

2009. Membrecía AAO. Asociación Americana de Oftalmología.

AFILIACIÓN A ORGANIZACIONES POLÍTICAS Y DE MASAS.

CDR, FMC, CTC, PCC.