

INVESTIGACIÓN

Resultados del tratamiento de la orbitopatía tiroidea y factores que influyen sobre la respuesta terapéutica

Results of the treatment of thyroid orbinopathy and factors affecting the therapeutic response

Dra. C. María Cáceres Toledo, Dra. C. Melba Márquez Fernández, Dra. C. Edith Ballate Nodales, Dra. Odalys Cáceres Toledo, Dra. C. Rosa Jiménez Paneque, Dra. Ángela Gutiérrez Rojas

Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Objetivo: evaluar los resultados del tratamiento de la orbitopatía tiroidea y determinar cuáles son los factores que influyen sobre ellos.

Métodos: se realizó un estudio observacional en una cohorte de 82 pacientes con orbitopatía tiroidea, durante el período 1997-2009.

Resultados: en los casos con orbitopatía tiroidea activa, la corticoterapia se inició a los 19 meses de evolución y no fue satisfactoria en la mayoría de ellos, por lo que para preservar la visión se realizaron varias intervenciones quirúrgicas. Los factores que influyeron sobre la respuesta terapéutica fueron el tabaquismo y la actividad de la orbitopatía tiroidea (OR= 30,479 y OR= 14,557, respectivamente). Se obtuvieron buenos resultados con el uso de la toxina botulínica A y con la cirugía en la corrección del estrabismo y la retracción.

Conclusiones: el diagnóstico y el tratamiento precoz es la conducta terapéutica ideal para los pacientes con orbitopatía tiroidea. El tabaquismo y la actividad de la orbitopatía tiroidea interfirieron en la respuesta terapéutica. La toxina botulínica A y la cirugía son efectivas en la corrección del estrabismo y la retracción palpebral de la orbitopatía tiroidea.

Palabras clave: orbitopatía tiroidea, tratamiento precoz, cirugía, toxina botulínica A.

ABSTRACT

Objective: to evaluate the results of the treatment of thyroid orbinopathy and to determine the factors affecting them.

Methods: observational study of a cohort of 82 patients with thyroid orbinopathy during the 1997-2009 period.

Results: corticosteroid-bases therapy began nineteen months after the onset of disease and was unsatisfactory in most of cases with active thyroid orbitopathy, so it was necessary to perform several surgeries to preserve the vision. The influential factors on the therapeutic response were smoking and thyroid orbinopathy activity (OR= 30,479 and OR= 14,557, respectively). Good results were attained with botulinum toxin A and strabismus correction surgery and retraction.

Conclusions: early diagnosis and treatment is the best therapy for patients with thyroid orbinopathy. Smoking and thyroid orbinopathy negatively affect the therapeutic response. Botulinum toxin A and surgery are effective options in the strabismus correction and palpebral retractions of thyroid orbinopathy.

Key words: thyroid orbinopathy, early treatment, surgery, botulinum toxin A.

INTRODUCCIÓN

La orbitopatía tiroidea (OT) es una enfermedad autoinmune sin relación directa con las alteraciones causadas por la sobreproducción de hormonas tiroideas.¹⁻⁹ Su mecanismo fisiopatogénico sigue siendo incierto, pero se cree que existe un autoantígeno común entre la glándula tiroidea y los fibroblastos preadipocíticos de la órbita. Afecta con mayor frecuencia a las mujeres y está negativamente influenciada por factores como el tabaquismo, la edad, el sexo y la raza.¹

Dos entidades deben ser diferenciadas: la orbitopatía tiroidea, teniendo en cuenta los efectos de la tirotoxicosis, y la infiltrativa. La primera se caracteriza por la retracción palpebral, por la acción del sistema simpático sobre el músculo de Müller, mientras que en la segunda, además de la retracción, que es la manifestación más frecuente de la enfermedad, se observan los siguientes síntomas y signos de actividad inflamatoria: edema palpebral, quemosis conjuntival, hiperemia en la inserción de los músculos, dolor periorbitario y pérdida visual, derivada de la neuropatía óptica compresiva (NOC), que afortunadamente solo ocurre entre el 3 y el 5 % de estos casos.⁸⁻¹²

Según *Rootman* y otros,¹⁰ la enfermedad cursa por dos períodos: el período activo, caracterizado, entre otros, por la presencia de los síntomas y signos anteriormente mencionados y que dura aproximadamente de seis meses a dos años, y el período inactivo, donde priman las secuelas o cicatrices producidas por la actividad inflamatoria. El tratamiento médico se basa fundamentalmente en el uso de los esteroides, y el quirúrgico en la descompresión orbitaria, la corrección del estrabismo y la retracción palpebral.

En la literatura internacional existen opiniones contrapuestas en cuanto a los resultados terapéuticos obtenidos en los pacientes con OT y la posible influencia de las características del paciente y su enfermedad sobre estos. En Cuba no hay suficientes publicaciones sobre los resultados terapéuticos, ni consenso en cuanto a los factores que pueden influir sobre ellos. Lo antes planteado fue la principal motivación para la realización de la presente investigación.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de una cohorte retrospectiva en pacientes con orbitopatía tiroidea, tratados entre 1997 y 2009. El universo estuvo integrado por todos los pacientes con orbitopatía tiroidea atendidos en el Hospital "Hermanos Ameijeiras". Se incluyeron los pacientes con orbitopatía tiroidea, unilateral o bilateral, quienes requirieron tratamiento médico, quirúrgico o ambos. Se excluyeron los casos con OT que solo fueron tratados con las medidas de protección ocular (MPO) y los enfermos con manifestaciones similares a la OT en el curso de enfermedades paraneoplásicas, neurológicas y traumáticas.

VARIABLES EVALUADAS Y OPERACIONALIZACIÓN

- *Edad*: a partir de los 18 años.

- *Sexo*: femenino y masculino.

- *Color de la piel*: blanca, negra y mestiza.

- *Estado de la función tiroidea*: según la evaluación del endocrinólogo, se clasificó en eutiroideo, hipertiroidismo e hipotiroidismo. El tiempo de evolución de la OT se consideró en meses de la enfermedad orbitaria. Se utilizó la clasificación de *Pérez Moreiras*¹ para definir la actividad y la gravedad. La OT activa se definió por los signos y los síntomas de la actividad inflamatoria orbitaria. La OT leve se diagnosticó solo en los casos con retracción palpebral leve; la moderada en los pacientes con agudeza visual (AV) de 0,4 a 0,6; la diplopia, la retracción palpebral moderada y la NOC subclínica en algunos casos, la cual se diagnosticó por la disminución leve de la AV, de la visión a color (VC) y por la presencia de un escotoma central relativo en el campo visual (CV); y la OT grave en los pacientes con AV menor de 0,1, diplopia, queratitis por exposición y NOC.

- *Tabaquismo*: los pacientes se clasificaron en fumadores y en no fumadores. La dependencia se clasificó por la prueba de Fargestron¹³ en fumadores con y sin dependencia. Los primeros fueron considerados como fumadores leves y los segundos como intensos o severos.

- *Retracción palpebral superior*: separación del párpado con respecto al nivel fisiológico.¹ Se clasificó en: leve, entre uno y dos milímetros (mm); moderada tres; y grave cuatro o más.

- *Resultados del tratamiento con esteroides*: satisfactorio en los casos que mejoraron dos décimas o más de AV, con disminución de dos mm o más del exoftalmos; y no satisfactorio en los que no mejoraron o empeoraron.

- *Resultados de la descompresión orbitaria*: satisfactorio en los casos que mejoraron dos décimas o más de AV, con disminución de dos mm o más del exoftalmos y no satisfactorio en los que no mejoraron o empeoraron.

- *Resultados del tratamiento del estrabismo*: satisfactorio en los casos con disminución del estrabismo (entre 0 y 10 DP) y no satisfactorio en los que no mejoraron o empeoraron.

- *Resultados del tratamiento de la retracción palpebral*: satisfactorio en los casos con disminución de los mm de retracción hasta el nivel fisiológico palpebral y no satisfactorios en los que no se logró lo antes planteado o empeoraron.

Según lo que se plantea en la bibliografía revisada¹⁻¹¹ y en la experiencia de la autora,^{11,20-22} los factores que pudieran influir sobre los resultados fueron: edad, sexo, color de la piel, tiempo de evolución, función tiroidea, tabaquismo, actividad y gravedad de la OT.

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

- *Tratamiento médico*: local y sistémico.

- *Local*: las medidas de protección ocular, como lubricantes oculares y gafas para el sol, se utilizaron en todos los casos.
- *Sistémico*: los pacientes con orbitopatía tiroidea moderada y grave activa fueron tratados con un g diario de metilprednisolona por tres días, en dos o más ciclos de tratamiento, de acuerdo con la gravedad clínica del paciente. La azatioprina se utilizó por tres meses.

- *Tratamiento con toxina botulínica A (TBo. A)*: el bulbo se diluyó en dos mL de solución salina y se obtuvo una concentración de cinco unidades por cada 0,1 mL. Se inyectaron 2,5 U a los casos con estrabismo leve, cinco en los moderados y 10 en los graves. Los pacientes con retracción leve y moderada fueron tratados con cinco unidades de toxina botulínica A y seis en los graves. Se inyectó por vía subconjuntival. La subcutánea se utilizó en los pacientes con alteraciones de la conjuntiva.

La cirugía descompresiva orbitaria, por abordaje transcraneal, anterior y endoscópico nasal, se realizó a los casos con NOC que no mejoraron con los esteroides, con riesgo de perder la visión o peligro de perforación corneal y en los pacientes con OT inactiva grave para mejorar su aspecto estético.

El tratamiento quirúrgico del estrabismo y la retracción se realizó en pacientes eutiroides, con OT inactiva por un año a través de las siguientes técnicas quirúrgicas: retroinserción del músculo afectado y sección del músculo de Müller más la aponeurosis del elevador del párpado superior (EPS) respectivamente.

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 y el promedio y la desviación estándar para las cuantitativas. Se determinó la relación entre los factores que caracterizaron al paciente y a su orbitopatía con los resultados del primer tratamiento recibido, a través del análisis multivariado con regresión logística, con el que se estableció la relación entre las variables explicativas con significación estadística y las de respuesta. Se estimaron

además los Odds Ratio (OR) "ajustados" con el control del resto de las variables e intervalos de confianza (95 %).

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 (X^2) para evaluar la asociación entre las variables antes expuestas.

Los resultados se evaluaron a los cinco a siete días del tratamiento médico y entre 30 días después de la cirugía orbitaria, del estrabismo y de la retracción. Los pacientes tratados con TBo. A fueron citados a los siete, 45 y 90 días de la inyección del medicamento.

RESULTADOS

En la [tabla 1](#) se observan las características de la casuística estudiada. En la [tabla 2](#) se evidencia la disminución de los valores promedios de exoftalmos y la mejoría de la AV. La [tabla 3](#) muestra los resultados de la técnica quirúrgica para la corrección del estrabismo restrictivo en los 10 casos y los resultados obtenidos en cada ojo. Los tres pacientes con resultados no satisfactorios disminuyeron la cantidad de DP después de la utilización del Gore-tex, el cual es un material biocompatible; pero continúan con diplopia ya que el ángulo residual posoperatorio es mayor de 10 DP y están pendientes de otros procedimientos para eliminar la diplopia, al menos en posición primaria de la mirada y de lectura.

Tabla 1. Características de la casuística estudiada

Variable	N	OT 1	OT 2	OT 3	Total
Edad	\bar{X}	44,50	45,70	48,71	46,93
	DE	10,84	9,21	10,72	9,72
Sexo	M	0	8	9	17
	F	4	35	26	65
Tiempo de evolución	\bar{X}	16,00	17,26	22,80	19,56
	DE	5,41	7,02	13,95	10,78
Estado de la función tiroidea	1	3	31	13	47
	2	1	5	4	10
	3	0	4	10	14
OT Activa		2	24	20	46
OT Inactiva		2	19	15	36

OT: orbitopatía tiroidea; OT 1: leve; OT 2: moderada; OT 3: grave.

Estado de la función tiroidea: 1-eutiroideo; 2-hipertiroides; 3-hipotiroides.

\bar{X} : valores promedios; DE: desviación estándar.

Tabla 2. Resultados de la descompresión orbitaria

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

OT 2: orbitopatía tiroidea moderada; OT 3: orbitopatía tiroidea grave; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo.
 \bar{x} : valores promedios de AV y exoftalmos. DE: desviación estándar.

Tabla 3. Resultados del tratamiento quirúrgico del estrabismo restrictivo

Casos	N		DP	Pre	Pos	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	10,12 5					
	OI	10	\bar{x}	24,50	10,20	$p > 0,08$	8	2		
			DE	9,56	1,30					

\bar{x} : valores promedios de las dioptrías prismáticas; DP: dioptrías prismáticas; N: cantidad de ojos operados; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; S: satisfactorios; NS: no satisfactorios; Pre: preoperatorio; Pos: Posoperatorio.

La [tabla 4](#) muestra los resultados de la TBo. A en el estrabismo y la retracción por vía subcutánea y subconjuntival respectivamente.

Tabla 4. Resultados del tratamiento del estrabismo y la retracción palpebral con orbitopatía tiroidea

Afección		Resultados		
		Satisfactorio	No satisfactorio	Total
Estrabismo		7	3	10
Retracción	Subcutánea	8	4	12
	Subconjuntival	8	2	10
Total		23 (71,9 %)	9 (28,1 %)	32

Según lo que se expresa en la [tabla 5](#), 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).

Tabla 5. Evaluación de la asociación independiente entre las variables y el resultado final del tratamiento. Análisis multivariado con regresión logística¹

	Significación	OR ajustado	Intervalo de confianza 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
Grado de afectación clínica (gravedad)	0,079	4,049	0,850	19,286
Estado de la función tiroidea (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 leves (1) ⁴	0,682	1,644	0,152	17,763
Fumadores graves (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 leves con no fumadores.

⁵ Variable ficticia que compara fumadores graves con no fumadores.

OR: Odds Ratio.

La variable gravedad 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 grave con respecto a los casos con OT leve 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.

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 esteroides e inmunosupresores, en las etapas iniciales de la enfermedad, es el tratamiento más efectivo para estos pacientes.¹⁻¹²⁻¹⁷

En el Reino Unido, los pacientes con OT moderada y grave activa acuden a los centros terciarios especializados en etapas avanzadas de la enfermedad (16 meses, como promedio), por lo que el tratamiento 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 activa.¹⁴ Los resultados obtenidos por la autora coinciden con lo antes planteado. En la cohorte estudiada, los pacientes fueron tratados con esteroides 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.

Kalman y otros¹⁸ 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 por ser un procedimiento invasivo en Cuba¹⁹⁻²² y en la mayoría de los centros especializados de Europa, Asia y América,^{1-4,23,24} fue sustituido por el abordaje orbitario anterior y por el endoscópico nasal. El porcentaje de éxitos y de resultados no satisfactorios presentados por la autora en la corrección quirúrgica del estrabismo coinciden con los obtenidos por *Yang* y *Zang*,²⁵ *Seo* y *Kyung*,²⁶ *Nassar* y otros,²⁷ los cuales 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.

El uso terapéutico del Gore-tex,²⁸ constituyó una solución innovadora ante el difícil reto terapéutico que representa el estrabismo restrictivo. Una solución similar a la recurrida por la autora fue utilizada por *Langmann* y otros²⁹ en seis casos con restricción de la motilidad; pero con un fragmento de Gore-tex, suturado al músculo afectado por un extremo y a su inserción escleral por el otro. En el año 2010, *Kassem* y otros³⁰ utilizaron la membrana amniótica liofilizada en la corrección del estrabismo en un caso con fibrosis muscular. Los resultados de la corrección quirúrgica de la retracción palpebral fueron satisfactorios en la mayoría de los casos, lo que coincide con los reportes de la literatura.^{1-5,31} Varios autores consideran que el procedimiento quirúrgico es efectivo; sin embargo, reconocen que es 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 TBo.A.³²⁻³⁷

La presente investigación confirmó lo planteado en otros estudios³⁸⁻⁴⁹ 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 activo de la enfermedad 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 obtenidos con la TBo. A fueron satisfactorios en la mayoría de los casos tratados por estrabismo leve y en el estadio activo de la OT. *Kikkawa* y otros⁴⁴ reportan excelentes resultados terapéuticos en los pacientes tratados con TBo. A para la corrección del estrabismo restrictivo leve y moderado en la OT activa, mientras que no hay mejoría en dos casos tratados en el período inactivo con fibrosis del recto inferior (RI). *Moguel-Ancheitas* y otros⁴² demostraron qué medicamento fue más efectivo en los pacientes hipertiroides en la fase activa de la enfermedad. Los resultados de la investigación coinciden con los autores antes mencionados.

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 mm de retracción. *Uddin y Davies*,³⁵ *Dietelman y otros*³⁷ y *Träisk Talltedt*³⁶ tienen similares resultados en una serie de 12, 13 y 19 pacientes respectivamente, quienes recibieron la droga por vía subconjuntival. *Shih y otros*³³ han obtenido excelentes resultados en 14 de los 15 casos tratados con la inyección subcutánea de TBo. A, por lo que la mayoría los investigadores³²⁻³⁷ consideran que el medicamento es efectivo, por ambas vías de administración.

En esta investigación se comprobó que el tabaquismo y la actividad de la OT, fueron los factores que interfirieron con la respuesta terapéutica (OR= 30,479, y 14,537 respectivamente). *Thornton y otros*⁵⁰ y *Lois y otros*⁵¹ aseveran que el tabaquismo interfiere en los resultados obtenidos con los esteroides en la OT. Basados en lo antes planteado, *Pérez y otros*,¹ *Estcourt y otros*,¹⁴ y otros autores^{16,17} consideran que lo ideal es el diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad para evitar su progresión a las formas graves y activas, de difícil tratamiento. En las consultas de Endocrinología de la Unidad de Órbita en Canadá se utiliza un cuestionario de preguntas basadas en el daño visual de los pacientes con afecciones del tiroides. Se demuestran los resultados obtenidos en el diagnóstico y el tratamiento precoz de la OT para evitar la pérdida visual y de su calidad de vida.¹⁰

Recientes publicaciones se refieren al impacto psicológico negativo que provoca la deformación facial de la OT en la calidad de vida de estos enfermos.⁵² Según los resultados de la presente investigación y lo que plantea la literatura revisada,^{1-10,14-17} la autora recomienda la utilización de la encuesta elaborada por un grupo de expertos europeos (EUGOGO, por sus siglas en inglés),⁸ para facilitar el diagnóstico y la remisión precoz de los pacientes con OT hacia los centros especializados, dirigidos por grupos multidisciplinarios como en el Hospital "Hermanos Ameijeiras" y evitar su progresión hacia formas graves y activas. El diagnóstico y el tratamiento precoz es la conducta terapéutica ideal para los pacientes con orbitopatía tiroidea ya que, en la mayoría de los casos, se evitan los procedimientos quirúrgicos invasivos que se realizan para preservar la visión y la estética facial. El tabaquismo y la actividad de la orbitopatía tiroidea interfirieron en la respuesta terapéutica. La toxina botulínica A y la cirugía son efectivas en la corrección del estrabismo y la retracción palpebral de la orbitopatía tiroidea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez Moreiras JV, Coloma Bockos JE, Prada Sánchez MC. Orbitopatía tiroidea. Fisiopatogenia, diagnóstico y tratamiento. Arch Soc Esp Oftalmol. 2003; 78(8): 407-31.
2. Kuriyan AE, Phipps RP, Feldon SE. The eye and thyroid disease. Curr Opin Ophthalmol. 2008; 19(6): 499-506.
3. Tucker S, Tucker N, Linberg JV. Diseases of the orbit. En: Tasman E, Jaeger E (ed). Duane's Ophthalmology [CD-ROM]. Lippincott Williams and Wilking; 2008.
4. Ing E, Roy H. Thyroid-Associated Orbitopathy. Medscape. 2011 [citado 29 de enero de 2014]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1218444-overview>

5. Eckstein A, Losch C, Glowacka D, Schott M, Mann K, Esser J, et al. Euthyroid and primary hypothyroid patients develop milder and significantly more asymmetrical Graves Ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(8):1052-6.
6. Naik VM, Naik MN, Goldberg RA, Smith TJ, Douglas RS. Immunopathogenesis of thyroid eye disease: emerging paradigms. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(3):215-26.
7. 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. *J Mol Endocrinol*. 2011;46(3):155-63.
8. Wiersinga W, Perros P, Kahaly G, Mourits M, Baldeschi L, Boboridis K. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:387-89.
9. Bartalena L. What to do for moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy if glucocorticoids fail? *Clin Endocrinol*. 2010;73(2):149-52.
10. Rootman J, Dolman PJ. Thyroid Orbitopathy. In: Rootman J. *Diseases of the Orbit*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 169-212.
11. Cáceres M, Cáceres O, La OY. Orbitopatía tiroidea. Alternativas terapéuticas. En: Colectivo de Autores. *Manual de Prácticas Médicas del Hospital "Hermanos Ameijeiras"*. La Habana: ECIMED; 2012. p. 825-8.
12. Río M, Capote A, Hernández J, Eguía F, Padilla C. *Oftalmología. Criterios y tendencias actuales*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009.
13. Achiong F, Morales JM, Acebo F, Bermúdez CL, Garrote I. Prevalencia y riesgo atribuible al tabaquismo. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 2006 [citado 28 de enero de 2012];44(1):[aprox 19 p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S1561-30032006000100001&lng=es&nrm=iso&tlng=es
14. 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. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(3):483-87.
15. Zegada JA, López DA. Uso de triamcinolona en orbitopatía tiroidea. *Gac Med Bol*. 2009;32(2):39-43.
16. Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrahi D, Shimon I, Leibovici L. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2708-16.
17. Khanna D, Chong KK, Afifiyan NF, Hwang CJ, Lee DK, Garneau HC, et al. Rituximab treatment of patients with severe corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2010;117(1):133-39.

18. Kalmann R, Mourits MP, van der Pol JP, Koornneef L. Coronal approach for rehabilitative orbital decompression in Graves' ophthalmopathy. *Br. J Ophthalmol.* 1997;81(1):41-5.
19. 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 Neurocir.* 2011;36:27-32.
20. Cáceres M, Márquez M, Caballero Y, Córdova G. Descompresión orbitaria en la orbitopatía tiroidea. *Rev Cubana Oftalmol.* 2008 [citado 28 de enero de 2012];21(1): [aprox 7 p.] Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/oft/vol21_1_08/oft01108.htm
21. Cáceres M, Arboláez O, Cáceres O. Descompresión orbitaria por endoscopia nasal en la orbitopatía tiroidea. Presentación de un caso. *Vision Pan-America.* 2011;10:84-6.
22. Maciques Rodríguez JE, Cáceres Toledo M. Orbitopatía tiroidea. *Rev Cubana Endocrinol.* 2012;23(3):225-33.
23. Pletcher SD, Sindwani R, Metson R. Endoscopic orbital and optic nerve decompression. *Otolaryngol Clin North Am.* 2006;39(5):943-58.
24. Chu EA, Miller NR, Lane AP. Selective endoscopic decompression of the orbital apex for dysthyroid optic neuropathy. *Laryngoscope.* 2009;119(6):1236-40.
25. Yan J, Zhang H. The surgical management of strabismus with large angle in patients with Graves' ophthalmopathy. *International Ophthalmology.* 2008;28(2):75-82.
26. Seo Y, Kyung SE, Chang M. Results of Surgical Treatment for Paralytic Strabismus. *J Korean Ophthalmol Soc.* 2009;50(9):1377-85.
27. Nassar MM, Dickinson AJ, Neoh C, Powell C, Buck D, Galal E, et al. Parameters predicting outcomes of strabismus surgery in the management of Graves' ophthalmopathy. *J AAPOS.* 2009;13(3):236-40.
28. Cáceres M, Márquez M, Cáceres O, Fresneda J. Aplicaciones del Gore-tex en Oftalmología. *Rev Cubana Oftalmol.* 2014;27(1):62-9.
29. 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 Ophthalmol Scand.* 2006;84(2):250-3.
30. Kassem R, Gawdat G, Zedan R. Severe fibrosis of extraocular muscles after the use of lyophilized amniotic membrane in strabismus surgery. *JAAPOS.* 2010;14(6):548-49.
31. Kikkawa O. Histopathologic analysis of palpebral conjunctiva in Thyroid Related Orbitopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2010;108:46-61.

32. Costa P, Saraiva FP, Pereira IC, Monteiro ML, 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*. 2009;23(4):767-73.
33. Shih MJ, Liao SL, Lu HY. A single transcutaneous injection with Botox for dysthyroid lid retraction. *Eye*. 2004;18(5):466-9.
34. Biglan AW. Control of eyelid retraction associated with Graves' disease with Botulinum-A toxin. *Ophthalmic Surg*. 1994;25(3):186-8.
35. Uddin JM, Davies PD. Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection. *Ophthalmology*. 2002;109(6):1183-7.
36. Träisk F, Tallstedt L. Thyroid associated ophthalmopathy: botulinum toxin A in the treatment of upper eyelid retraction. A pilot study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(6):585-8.
37. Dintelmann T, Sold J, Grehn F. Botulinum toxin injection-treatment of upper lid retraction in thyroid eye disease. *Ophthalmologe*. 2005;102(3):247-50.
38. Rowe F, Noonan C. Toxina botulínica para el tratamiento del estrabismo. *Revista Cochrane traducida*. En: Biblioteca Cochrane Plus; 2009 [citado 28 de enero de 2012]. Disponible en: <http://www.update-sofwere.com>
39. Rowe F, Noonan C, Batra R. Dose effect of botulinum toxin A in heterotropia and heterophoria. *Strabismus*. 2010;18(1):3-7.
40. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol*. 1973;12(12):924-97.
41. Scott AB, Miller JM, Shieh KR. Treating strabismus by injecting the agonist muscle with bupivacaine and the antagonist with botulinum toxin. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2009;107:104-9.
42. Moguel-Ancheita S, Dixon-Olvera S, Martínez-Oropeza S, Orozco-Gómez LP. Utilidad de la toxina botulínica en el tratamiento del estrabismo en enfermedades sistémicas. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2003;78(1):9-14.
43. Albanese A. Terminology for preparations of botulinum neurotoxins. *JAMA*. 2011;305(1):89-90.
44. Kikkawa DO, Cruz RC Jr, Christian WK, Rikkers S, Weinreb R, Levi L, et al. Botulinum A toxin injection for restrictive myopathy of thyroid-related orbitopathy: Effect on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(4):427-31.
45. Kumar S, Mohiuddin Araf M. Therapeutic application of botulinum toxin in clinical practice. *Op Gen Int Med J*. 2009;3:14-9.
46. Kaynak-Hekimhan P. Non cosmetic periocular therapeutic applications of botulinum toxin. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010;17(2):113-20.

47. Hornik A, Gruener G, Jay W. Adverse reactions from botulinum toxin administration. *Neuro-Ophthalmology*. 2010;34(1):6-13.
48. Rowe F, Noonan C. Complications of botulinum toxin A and their adverse effects. *Strabismus*. 2009;17(4):139-42.
49. De Alba Campomanes AG, Binenbaum G, Campomanes Eguiarte G. Comparison of botulinum toxin with surgery as primary treatment for infantile esotropia. *J AAPOS*. 2010;14(2):111-6.
50. Thornton J, Nelly SP, Harrison RA, Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease a systematic review. *Eye*. 2007;21(9):135-45.
51. Lois N, Abdelkader E, Reglitz K, Garden C, Ayres JG. Environmental tobacco smoke exposure and eye disease. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(10):1304-10.
52. Lee H, Roh HS, Yoon JS, Lee SY. Assessment of quality of life and depression in Korean patients with Graves' Ophthalmopathy. *Korean J Ophthalmol*. 2010;24(2):65-72.

Recibido: 23 de noviembre de 2014.

Aprobado: 15 de enero de 2015.

Dra. *María Cáceres Toledo*. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", La Habana, Cuba. Correo electrónico: alvaca@infomed.sld.cu