

Uso de rellenos dérmicos de ácido hialurónico para el tratamiento de patología periocular asociada a parálisis facial y a otras causas de malposición palpebral

(Use of hyaluronic acid dermal fillers for the treatment of periocular pathology associated with facial paralysis and other causes of eyelid malposition)

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



Uso de rellenos dérmicos de ácido hialurónico para el tratamiento de patología periocular asociada a parálisis facial y a otras causas de malposición palpebral

(Use of hyaluronic acid dermal fillers for the treatment of periocular pathology associated with facial paralysis and other causes of eyelid malposition)

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



Uso de rellenos dérmicos de ácido hialurónico para el tratamiento de patología periocular asociada a parálisis facial y a otras causas de malposición palpebral. Oana Marilena Craciun, Jesús González Enriquez, Carlos Alberto Sánchez Piedra, Esther Elena García Carpintero, Luis María Sánchez Gómez. Ministerio de Sanidad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III. 2022.

1 archivo pdf. Colección: Informes, Estudios e Investigación

Palabras clave: 1. Rellenadores dérmicos; 2. Ácido Hialurónico; 3. Parálisis facial; 4. Malposiciones palpebrales; 5. Eficacia; 6. Seguridad; 7. Revisión Sistemática.

Keywords: 1. Dermal fillers; 2. Hyaluronic Acid; 3. Facial paralysis; 4. Eyelid malpositions; 5. Efficacy; 6. Security; 7. Systematic Review.

Autores

Oana Marilena Craciun, Jesús González Enriquez, Carlos Alberto Sánchez Piedra, Esther Elena García Carpintero, Luis María Sánchez Gómez.

Coordinación y gestión del proyecto:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Instituto de Salud «Carlos III»).

Apoyo y gestión documental:

Esther Elena García Carpintero.

Revisión del informe

Dr. Luis Lassaletta Atienza. Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario La Paz. Coordinador de la Unidad de Parálisis Facial.

Convenio de colaboración/financiación:

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 26 de mayo de 2021.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III sin que la colaboración de los revisores presuponga por su parte la completa aceptación del mismo. Los revisores del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Para citar este informe:

CRACIUN O.M., GONZÁLEZ ENRÍQUEZ J, SÁNCHEZ PIEDRA C.A., GARCÍA CARPINTERO E.E., SÁNCHEZ GÓMEZ L.M. Uso de rellenos dérmicos de ácido hialurónico para el tratamiento de patología periocular asociada a parálisis facial y a otras causas de malposición palpebral. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Ministerio de Sanidad. Madrid. 2022. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Declaración de conflicto de interés:

Los autores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información editorial:

Fecha de edición: Febrero 2024

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III

Contacto: jgonza@isciii.es

Instituto de Salud Carlos III

NIPO Epub: 834230095

NIPO pdf: 83423008X

Ministerio de Sanidad:

NIPO Epub: 133-23-043-2

NIPO pdf: 133-23-041-1

Índice

ÍNDICE DE TABLAS	7
ÍNDICE DE FIGURAS	8
SIGLAS Y ACRÓNIMOS	9
RESUMEN	10
SUMMARY.....	15
1. INTRODUCCIÓN	19
1.1. Problema de salud	
1.2. Descripción de la tecnología	
2. OBJETIVOS	27
2.1. Objetivo general	
2.2. Alcance	
3. METODOLOGÍA.....	28
3.1. Criterios de selección de estudios	
3.2. Criterios de exclusión	
3.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	
3.4. Proceso de selección de estudios	
3.5. Evaluación crítica del riesgo de sesgo	
3.6. Extracción de datos	
3.7. Síntesis de los datos	
4. RESULTADOS.....	33
4.1. Revisión sistemática de la literatura	
4.2. Descripción y calidad de los estudios seleccionados	
4.3. Eficacia/Efectividad	
4.4. Seguridad	
5. DISCUSIÓN	41
6. CONCLUSIONES.....	43

7. REFERENCIAS	44
8. ANEXOS.....	47
Anexo 1. Estrategias de búsqueda.....	47
Anexo 2. Referencias publicaciones excluidas	51
Anexo 3. Tabla de evidencia de los estudios observacionales	52
Anexo 4. Tabla de evidencia de revisión sistemática	65
Anexo 5. Evaluación IHE	67
Anexo 6. Evaluación AMSTAR.....	68

Índice de tablas

Tabla 1. Criterios de inclusión para la selección de estudios.....	28
Tabla 2. Tabla de evidencia de los estudios observacionales	52
Tabla 3. Tabla de evidencia de la revisión sistemática incluida.....	65
Tabla 4. Tabla de valoración del riesgo de sesgo de los estudios observacionales (series de casos) incluidos, con la herramienta de IHE.	67
Tabla 5. Tabla de valoración del riesgo de sesgo de la revisión sistemática incluida, con la herramienta AMSTAR 2.	68

Índice de figuras

Figura 1. Anatomía del párpado superior e inferior. Imagen de Atlas of aesthetic eyelid and periocular surgery. Spinelli HM. Elsevier. Madrid, 2006..	19
Figura 2. Resumen de los tipos de malposiciones palpebrales, sus causas y el tratamiento convencional actual.	22
Figura 3. Diagrama de flujo de la selección de los estudios para la revisión sistemática (PRISMA 2020)	34

Siglas y acrónimos

AH	Ácido Hialurónico
MRD1	Distancia Marginal Refleja 1
MRD2	Distancia Marginal Refleja 2
CE	Conformité Européene o Conformidad Europea
FDA	Food and Drug Administration
HTA	Health Technology Assessment
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
NHS	National Health System
INAHTA	International Network of Agencies of Health Technology Assessment
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
IHE	Institute of Health Economics
AMSTAR	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews
RS	Revisión Sistemática
PFAC	Palpebral Fissure with Attempted Closure

Resumen

Introducción

Las patologías perioculares son alteraciones de la zona periorbicular que comprende párpados inferior y superior, ceja, músculos y estructuras que las conforman. Una de las causas más frecuentes de estas patologías es la parálisis facial periférica que consiste en una disminución o ausencia completa de movimiento en algunos o en todos los músculos inervados por el VII par craneal. Las malposiciones palpebrales pueden deberse a múltiples causas que incluyen traumatismos, causas iatrogénicas, malposiciones involutivas a causa de la edad, la orbitopatía tiroidea y enfermedades congénitas.

Las alternativas para el tratamiento de la patología periorbicular en pacientes con parálisis facial y otras malposiciones incluyen la cirugía, el tratamiento con agentes farmacológicos y las inyecciones con rellenos de ácido hialurónico (AH). El uso de rellenos de AH puede ser de utilidad en algunas situaciones clínicas en pacientes seleccionados, permitiendo realizar re-intervenciones hasta conseguir el resultado deseado y un manejo flexible en el caso de pacientes con una condición que cambie o evolucione con el tiempo. También puede resultar útil en pacientes que rechazan la cirugía o que no son elegibles para la misma.

Objetivos

Evaluar la eficacia y seguridad de la inyección de rellenos dérmicos con AH en la zona periorbicular, en el tratamiento de alteraciones y malposiciones palpebrales debidas a parálisis facial u otras causas, como alternativa a la cirugía en pacientes refractarios o no subsidiarios a tratamiento quirúrgico convencional.

Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática (RS) de la literatura disponible hasta noviembre de 2021 sobre la eficacia y la seguridad de las intervenciones con rellenos de AH en pacientes con lagofthalmos, blefaroptosis, retracción palpebral,

entropión y ectropión, de origen paralítico, iatrogénico, traumático, cicatricial o involutivo.

El tipo de estudios incluidos fueron revisiones sistemáticas y/o meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales. Se buscaron informes de evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica.

Para la evaluación de la calidad de los estudios con diseño de series de casos se utilizó la Escala de valoración de la evidencia para series de casos diseñada por el Institute of Health Economics (IHE). El riesgo de sesgo en las RS incluidas se evaluó con la herramienta AMSTAR 2.

La extracción de los datos de cada estudio se realizó de manera independiente por dos revisores, resolviéndose las discrepancias por consenso. Los datos se han sintetizado de forma descriptiva y se han expresado los resultados de manera narrativa a partir de las tablas de evidencia.

Resultados

La RS de la literatura permitió identificar 530 referencias (91 en Medline, 428 en Embase y 11 en Cochrane Library), de las que se incluyeron 416 tras la eliminación de duplicados y no elegibles. Se seleccionaron 19 publicaciones potencialmente elegibles y finalmente fueron incluidos 9 estudios, de los que 8 son estudios de series de casos (132 pacientes), con comparación de resultados pre-post tratamiento, y una es una revisión sistemática. Los estudios incluidos con diseño de serie de casos presentan limitaciones importantes y aportan una baja calidad de la evidencia. Son estudios unicéntricos, de pequeño tamaño muestral, retrospectivos excepto uno prospectivo, con medición de resultados antes y después de la intervención y sin otro comparador. Muestran heterogeneidad en las etiologías de las patologías incluidas y en la aplicación de la intervención de interés. La confianza de la RS incluida era críticamente baja al evaluarla con la herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* (AMSTAR 2).

Síntomas oftalmológicos

Cuatro estudios reportaron una disminución en los síntomas de ojo seco por exposición ocular y una disminución en el requerimiento de lubricantes del ojo y

de otras medidas complementarias, y dos estudios comunicaron una mejoría de la queratopatía.

Malposiciones causadas por parálisis facial

Tres estudios con pacientes con lagofthalmos paralítico comunicaron mejora inmediata del lagofthalmos tras la inyección. Uno de los estudios presentó una resolución completa del lagofthalmos en todos los pacientes al año de seguimiento. Otro estudio presentó mejora estadísticamente significativa de la asimetría inmediata al tratamiento y en el seguimiento en todos los pacientes, con una diferencia media en MRD1 (distancia desde línea media ocular a borde del párpado superior) con respecto al pretratamiento de 0,74 mm (rango, 0,11-1,65).

Retracción palpebral no causada por parálisis

Dos estudios obtuvieron una corrección inmediata de la retracción palpebral tras el tratamiento con rellenos de AH. En un estudio el cambio medio en la exposición escleral antes y después del tratamiento fue de 1,04 mm, con una disminución del efecto del tratamiento en el seguimiento a los 6,2 meses. Doce de los 31 pacientes requirieron una segunda reintervención a los 3-4 meses y 6 una tercera a los 6 meses. Otro estudio (5 pacientes) obtuvo una mejora media del lagofthalmos de 4,5 mm (rango 2-7 mm) que se mantuvo en todos los casos en el seguimiento medio de 11,8 meses. Otro estudio (26 pacientes) obtuvo una mejora media de MRD2 (distancia desde línea media ocular a borde del párpado inferior) tras 9 meses de seguimiento de 1,19 mm.

Ectropión cicatrizal

Tres estudios trataron ectropión cicatrizal por diversas causas, mayoritariamente post-traumáticas y post-quirúrgicas. En todos ellos se comunicó una mejora de la malposición palpebral inmediata tras la inyección de relleno de AH. En un estudio 11 de los 15 pacientes (73%) mantuvieron corrección completa del ectropión un año después de la intervención, 4 mejoría y corrección parcial. Otro estudio (11 pacientes) comunicó corrección total en el 27,3% de los pacientes y parcial en el resto, mantenidas durante el seguimiento (media 17,6 meses).

Una RS mostró que la proporción de pacientes que logró la resolución completa del ectropión mediante la inyección de AH era del 0,63 (IC 95% 0,54-0,72) y una tasa de respuesta parcial de 0,27 (IC 95% 0,22-0,33). La tasa de resolución completa con la inyección de AH fue estadísticamente no inferior a la intervención quirúrgica tradicional ($p > 0,01$). La recurrencia del ectropión en pacientes con cirugía fue del $8,2 \pm 1,1\%$ y para AH de $49,6 \pm 7,6\%$ tras 6-12 meses posteriores a la inyección de AH.

Satisfacción de los pacientes

En tres estudios se reporta la satisfacción subjetiva de los pacientes recogida por los profesionales sanitarios. En todos ellos la satisfacción de los pacientes con el resultado de la intervención se refiere como alta.

Seguridad

No se han notificado efectos adversos graves en ninguno de los estudios incluidos en esta revisión. Los efectos adversos más comúnmente reportados por los estudios incluidos fueron equimosis e hinchazón de la zona inyectada, seguidos por edema, eritema, irregularidades del contorno palpebral y, por último, efecto Tyndall referido únicamente en un estudio.

Conclusiones

La evidencia científica disponible sobre la utilización de los rellenos de AH para el tratamiento de patologías periorbitales causadas por parálisis facial u otras etiologías es escasa y con una calidad baja, estando constituida fundamentalmente por series de casos, con medición de resultados pre-post, sin comparadores y, en la mayoría de los casos, con recogida de información de carácter retrospectivo.

Los estudios seleccionados presentaron un bajo tamaño muestral y heterogeneidad en la utilización de la intervención, en los instrumentos de medida y en los tiempos de seguimiento.

La información disponible en los estudios incluidos en esta revisión, así como la evidencia previa de estudios en los que se ha utilizado esta intervención con fines

estéticos, sugiere que la misma es segura, con efectos adversos no graves, localizados y limitados en el tiempo, de manera general.

En consecuencia, la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de los rellenos de AH para el tratamiento de patologías perioculares causadas por parálisis facial u otras etiologías es insuficiente.

Summary

Introduction

Periocular pathologies are alterations of the periorbicular area that includes the lower and upper eyelids, eyebrow, muscles and structures that make them up. One of the most frequent causes of these pathologies is peripheral facial paralysis, which consists of a decrease or complete absence of movement in some or all of the muscles innervated by the seventh cranial nerve. Eyelid malpositions can be due to multiple causes including trauma, iatrogenic causes, aging related involutional malpositions, thyroid orbitopathy and congenital diseases.

Alternatives for the treatment of periocular pathology in patients with facial paralysis and other malpositions include surgery, treatment with pharmacological agents and injections with hyaluronic acid (HA) fillers.

The use of HA fillers can be useful in some clinical situations in selected patients, it allows for re-interventions until the desired result is achieved and it facilitates flexible management in the case of patients with a condition that changes or evolves over time. It may also be useful in patients who refuse surgery or who are not eligible for it.

Objectives

To evaluate the efficacy and safety of the injection of dermal fillers with HA in the periocular area, in the treatment of palpebral alterations and malpositions due to facial paralysis or other causes, as an alternative to surgery in patients who are refractory or not eligible to conventional surgical treatment.

Methodology

A systematic review (SR) of the literature available until November 2021 was performed for studies on the efficacy and safety of interventions with HA fillers

in patients with lagophthalmos, blepharoptosis, palpebral retraction, entropion and ectropion, of paralytic, iatrogenic, traumatic, cicatricial or involucional origin.

The type of studies included were systematic reviews and/or meta-analyses, randomized clinical trials (RCTs) and observational studies. Health technology assessment reports and clinical practice guidelines were searched.

For the evaluation of the quality of the studies with a case series design, the Evidence Assessment Scale for case series designed by the Institute of Health Economics (IHE) was used. The risk of bias in the included SR was evaluated with the AMSTAR 2 tool.

Data extraction from each study was performed independently by two reviewers, discrepancies being resolved by consensus. The data has been synthesized in a descriptive way and the results have been expressed in a narrative way from the evidence tables.

Results

The SR of the literature allowed us to identify 530 references (91 in Medline, 428 in Embase and 11 in the Cochrane Library), of which 416 were included after eliminating duplicates and screening. Nineteen potentially eligible publications were selected and finally 9 studies were included, of which 8 are case series studies (132 patients), with comparison of pre-post treatment results, and one study is a SR. The included case series studies have important limitations and provide a low quality of evidence. They are retrospective studies, except one prospective, single-center with a small sample size. The outcomes were measured in all of them before and after the intervention and without another comparator. The studies are heterogeneous regarding the causes of the pathologies included and the application of the intervention of interest. The confidence of the included SR was critically low when evaluated with *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* (AMSTAR 2).

Ophthalmological symptoms

Four studies reported a decrease in dry eye symptoms from ocular exposure and a decrease in the requirement for eye lubricants and other adjunctive measures, and two studies reported improvement in keratopathy.

Malpositions caused by facial paralysis

Three studies with patients with paralytic lagophthalmos reported immediate improvement after injection. One of the studies presented complete resolution of lagophthalmos in all patients at one year of follow-up. Another study presented a statistically significant improvement in asymmetry immediately after treatment and at follow-up in all patients, with a mean difference in MRD1 (distance from the ocular midline to the edge of the upper eyelid) with respect to pretreatment of 0.74 mm (range, 0.11-1.65).

Eyelid retraction not caused by paralysis

Two studies obtained an immediate correction of eyelid retraction after treatment with HA fillers. In one study, the mean change in scleral exposure before and after treatment was 1.04 mm, with a diminishing treatment effect at 6.2 months follow-up. Twelve out of 31 patients required a second reoperation at 3-4 months and 6 a third at 6 months. Another study (5 patients) obtained a mean improvement of lagophthalmos of 4.5 mm (range 2-7 mm) that was maintained in all cases in the mean follow-up of 11.8 months. Another study (26 patients) obtained a mean improvement of MRD2 (distance from the ocular midline to the edge of the lower eyelid) after 9 months of follow-up of 1.19 mm.

Cicatricial ectropion

Three studies treated cicatricial ectropion of different etiologies, mostly post-traumatic and post-surgical. In all of them an improvement of the palpebral malposition was reported immediately after the injection of HA filler. In one study, 11 out of 15 patients (73%) maintained complete correction of the ectropion one year after the intervention, 4 improved and partially corrected. Another study (11 patients) reported total correction in 27.3% of patients and partial correction in the rest, maintained during follow-up (mean 17.6 months).

A systematic review showed that the proportion of patients who achieved complete resolution of ectropion by HA injection was 0.63 (95% CI 0.54-0.72) and a partial response rate of 0.27 (CI 95% 0.22-0.33). Full resolution rate using HA injections was statistically non-inferior to traditional surgery ($p>0.01$). The recurrence

of ectropion in patients with surgery was $8.2 \pm 1.1\%$ and for HA $49.6 \pm 7.6\%$ after 6-12 months after HA injection.

Patient satisfaction

In three studies the subjective satisfaction of the patients collected by the health professionals is reported. In all of them, patient satisfaction with the effects of the intervention is referred to as high.

Safety

No serious adverse effects have been reported in any of the studies included in this review. The most commonly reported adverse effects by the included studies were ecchymosis and swelling of the injected area, followed by edema, erythema, eyelid contour irregularities and, finally, the Tyndall effect reported in only one study.

Conclusions

The scientific evidence available on the use of HA fillers for the treatment of periocular pathologies caused by facial paralysis or other etiologies is scarce and of low quality, being mainly constituted by case series, with pre-post measurement of results, without comparators and, in most cases, with retrospective data collection.

The selected studies presented heterogeneity in the use of the intervention, in the measurement instruments and in the follow-up times. The sample size of the studies was small.

The information available in the studies included in this review, as well as previous evidence from studies in which this intervention has been used for aesthetic purposes, suggests that overall the intervention it is safe, with non-serious, localized and time-limited adverse effects.

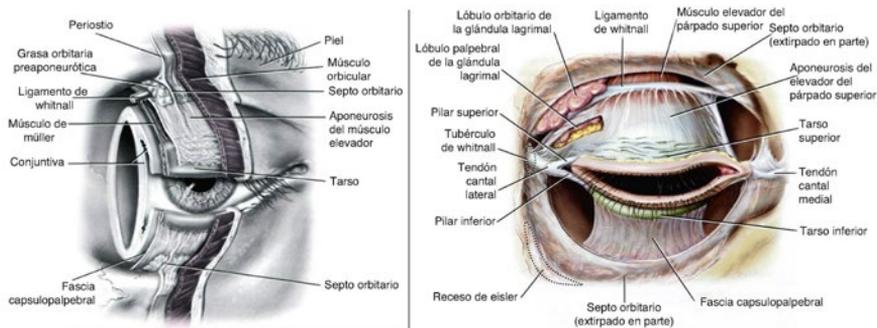
Consequently, the available evidence on the efficacy and safety of HA fillers for the treatment of periocular pathologies caused by facial paralysis or other etiologies is insufficient.

1. Introducción

1.1. Problema de salud

Las patologías perioculares son un grupo de alteraciones de la zona que rodea el ojo y que comprende párpados inferior y superior, ceja, y los músculos y estructuras fisiológicas que las conforman (1,2). Las alteraciones más comunes de la zona periocular son la disminución del parpadeo, pérdida del tono muscular en el músculo orbicular o cambios en la posición correcta de los párpados que se denominan malposiciones palpebrales (3,4). Los defectos de los párpados pueden afectar a la funcionalidad de los mismos o a la propia estructura palpebral implicando desde una pequeña porción de tejido superficial o la ausencia total de un párpado (5) (Figura 1).

Figura 1. Anatomía del párpado superior e inferior. Imagen de Atlas of aesthetic eyelid and periocular surgery. Spinelli HM. Elsevier. Madrid, 2006.



El correcto funcionamiento de la zona periocular es necesario para una salud ocular adecuada (2). El cierre incompleto de la hendidura palpebral supone un riesgo considerable de alteraciones corneales debido a un aumento en la exposición del globo ocular y por consecuencia la deshidratación de la superficie corneal (2). Esto produce irritación, enrojecimiento y visión borrosa en casos leves, pero también incrementa el riesgo de desarrollo de úlceras corneales, infecciones, perforación de la córnea, herniación de los contenidos intraoculares, queratopatía, o incluso la pérdida del ojo (2,3).

Las patologías perioculares pueden tener diferentes etiologías (1). Una de las causas más frecuentes es la parálisis facial periférica, que consiste en una disminución

o ausencia completa de movimiento en algunos o en todos los músculos de la cara, que aparece por afectación del VII par craneal, habitualmente en un lado de la cara (6,7). Su incidencia es de 70 casos por 6.000 habitantes (7). La parálisis facial más frecuente es la parálisis facial idiopática o de Bell, que presenta una incidencia de 13-53 casos por 100.000 habitantes (8). Puede afectar a cualquier persona independientemente de su edad y sexo, aunque la incidencia parece ser mayor en personas de entre 15 y 45 años (9).

Las malposiciones palpebrales pueden presentar otras causas que incluyen traumatismos, causas iatrogénicas, malposiciones involutivas a causa de la edad, la orbitopatía tiroidea y enfermedades congénitas.

Los traumatismos craneomaxilofaciales pueden afectar al cierre de los párpados como consecuencia de la afectación de las estructuras perioculares (alteración del septo orbitario, laceración o pérdida de parte del párpado o sección del nervio facial) (1,10,11).

Las causas iatrogénicas se producen como consecuencia de cirugías reconstructivas de traumatismos, estéticas, así como cirugías de extirpación de tumores cerebrales o intrínsecos del nervio facial. La cicatrización derivada de estas cirugías puede producir un acortamiento en el plano lamelar medio de los párpados tanto superior como inferior, causando irregularidades en la posición de los párpados y dificultades en el cierre del ojo (5,10,12).

Las malposiciones involutivas son resultado de una pérdida de tono muscular y un aumento en la laxitud, tanto horizontal como vertical, que dificulta el correcto cierre del párpado (1,5). La orbitopatía tiroidea puede producir fibrosis en el párpado, acortamiento de las estructuras palpebrales y procesos inflamatorios que pueden afectar a la capacidad para cerrar los párpados (1).

Las malposiciones palpebrales de origen congénito son poco frecuentes (1). El síndrome de Crouzon y la craniosinostosis afectan a la sutura temprana de los huesos del cráneo lo que provoca un desplazamiento de algunas estructuras anatómicas, que puede afectar a las órbitas, los globos oculares y a un incremento en la exposición corneal por un cierre incompleto de los párpados. Pacientes con síndrome de Down o con ictiosis pueden presentar malposiciones palpebrales relacionadas con la retracción del párpado superior (13-15).

El tratamiento de las patologías perioculares asociadas a parálisis facial o a otras causas tiene como objetivo la protección de la superficie corneal y el mantenimiento de la agudeza visual (1,6,16).

Las malposiciones palpebrales pueden tener carácter temporal o permanente. Las malposiciones temporales pueden ser tratadas con medidas más conservadoras como la lubricación tópica del ojo, mientras que las malposiciones permanentes suelen requerir un tratamiento quirúrgico. El tratamiento convencional para el manejo del lagofthalmos (incapacidad para el cierre palpebral) es la cirugía con pesas de oro, platino o titanio que se insertan en el párpado superior facilitando que este se cierre por gravedad (4,16). En el caso de la corrección de la caída del párpado inferior, ectropión, epifora, eversión del punto lagrimal, una posición desfigurada del párpado inferior o brecha marginal significativa se utiliza un procedimiento de tira lateral del tarso para corregir la laxitud horizontal del párpado inferior y mejorar la aposición del párpado al globo ocular (4,16).

La cirugía de los defectos del párpado puede presentar dificultades como consecuencia de la naturaleza y la función de estas estructuras. Así mismo, la cirugía no es recomendable en determinados pacientes, como aquellos con antecedentes de radioterapia en la región facial que puede provocar rechazos de injertos, ya sea de piel autóloga u otras sustancias (5). Los rellenos dérmicos, como el ácido hialurónico (AH), pueden ser una alternativa al tratamiento quirúrgico de las malposiciones palpebrales (17). Estos rellenos ofrecen resultados rápidos, con un tiempo de inactividad mínimo y se pueden aplicar de forma ambulatoria (1).

Estudios previos han demostrado la eficacia de AH como relleno dérmico con fines estéticos (18). Las indicaciones estéticas se dirigen principalmente a corregir la desinflamación facial generalizada, incluida la región perioral, de las mejillas, de las sienes y periorbitaria. Existen también evidencias de que el AH se está utilizando en patologías oftálmicas relacionadas con malposiciones de los párpados (1,5), si bien su eficacia y seguridad en estas indicaciones no ha sido evaluada.

1.1.1. Tipos de malposiciones palpebrales. Tratamiento

Dependiendo de la etiología de la malposición palpebral el manejo oftalmológico varía para alcanzar el objetivo común de protección y salud de la superficie ocular (4). En el caso de malposiciones producidas por parálisis facial temporal el tratamiento más generalizado es la lubricación tópica del ojo, en cambio para malposiciones que no se resolverán con el tiempo, en la mayoría de los casos se recurre a la cirugía para la corrección de la malposición palpebral (2,5,16).

Los tipos, causas y tratamientos convencionales actuales se detallan a continuación y se pueden ver resumidos en la figura 2.

Figura 2. Resumen de los tipos de malposiciones palpebrales, sus causas y el tratamiento convencional actual.

	Lagoftalmos	Blefaroptosis	Retracción palpebral	Entropión	Ectropión
Definición	Cierre incompleto de los párpados por falta de tono muscular	Caida párpado superior	Excesiva apertura palpebral	Rotación hacia dentro del margen palpebral	Rotación hacia fuera del margen palpebral
Causas	Paralíticas Cicatrizales	Paralíticas Traumatismos Involutivas	Orbitopatía tiroidea Traumatismos Cicatrizales Involutivas	Cicatrizales Congénitas Involutivas	Paralíticas Involutivas Cicatrizales
Tratamiento	Pesas oro/platino Tarsorrafia Alargamiento elevador párpado superior	Mülerectomia Cabestrillo frontal	Tarsorrafia Injertos espaciadores	Resuspensión fascia Tarsorrafia Inyecciones Tox.Botulinica	Cantoplastia Kuhnt-Szymanowsky Injertos

Lagoftalmos

Es la imposibilidad de lograr el cierre completo de los párpados debido a una falta de tono en el músculo orbicular del párpado superior. La exposición de la superficie ocular puede producir queratitis por exposición, úlceras corneales, perforación de la córnea o incluso ceguera (2,5). Las causas más comunes de lagoftalmos son paralíticas y cicatrizales (1).

Cuando los tratamientos conservadores de lubricación y protección ocular fallan la alternativa más utilizada en la cirugía (1).

En el caso del lagoftalmos el tratamiento convencional es la inserción de pesas o cadenas de oro o platino para favorecer el cierre del párpado por la fuerza de la gravedad. Este procedimiento supone posibles complicaciones como inflamación, astigmatismo, extrusión o migración del implante e infección (5,19). Otras intervenciones quirúrgicas utilizadas para el tratamiento del lagoftalmos son la tarsorrafia, utilizada en casos extremos cuando se combinan lesión del VII y el V pares craneales, que consiste en la sutura de los párpados superior e inferior con el objetivo de acortar la hendidura palpebral, y el alargamiento del elevador del párpado superior (5,19).

Blefaroptosis

Es la caída del párpado superior. Como consecuencia se produce una obstrucción del campo visual. Las causas más comunes son paralíticas, traumáticas o involutivas (5).

Actualmente, los tratamientos convencionales son la cirugía de cabestrillo frontal que conecta el músculo elevador superior con el tarso mediante injertos autólogos o aloplásticos, Müllerectomía procedimiento por el cual se resecciona el músculo de Müller del párpado superior (5,19).

Retracción

Alteración en la posición de los párpados que produce su excesiva apertura. El aumento de la exposición escleral puede causar queratopatía (5). Las causas más comunes de retracción palpebral superior son la orbitopatía tiroidea, postquirúrgicas o postraumáticas en las que se puede dar fibrosis o cicatrización en el plano lamelar medio del párpado superior, debilitamiento del músculo orbicular o una combinación de ambos (1).

La retracción palpebral inferior es el desplazamiento del párpado inferior que resulta en exposición escleral y que no afecta al margen del párpado. Esto se da por causas iatrogénicas u orbitopatía tiroidea (1).

En casos moderados, el tratamiento más común es la cirugía de tira tarsal lateral (tarsorrafia) que corrige la laxitud horizontal, o recesión de la retracción del párpado inferior. En los casos severos, el tratamiento suele consistir en injertos espaciadores de tejido autólogo como cartílago o mucosa del paladar duro, aloinjertos o materiales sintéticos (1,5).

Entropión

Es la rotación hacia dentro del margen palpebral. Los pacientes acusan irritación corneal debido al contacto de la superficie ocular con el epitelio del párpado o las pestañas. Las causas más comunes son cicatrizales, involutivas o congénitas (5).

Se trata mediante cirugía de resuspensión de la fascia capsulopalpebral y/o procedimiento de tira tarsal (tarsorrafia). En el caso del entropión espástico se puede tratar mediante inyecciones de toxina botulínica en el músculo orbicular (5,19).

Ectropión

Es la inestabilidad de la posición del margen del párpado inferior y pérdida de la interfase corneal tarsal que produce una rotación hacia el exterior del margen del párpado (1,5).

Los tipos más comunes son involutivos, cicatrizal, paralítico y mecánico. La exposición de la córnea y de la conjuntiva ocular da lugar a irritación, inflamación y epifora (5).

Los tratamientos conservadores consisten en la lubricación del ojo y protección física. Los tratamientos quirúrgicos incluyen la cantoplastia, que consiste en elevar el ángulo exterior del ojo, la tira tarsal, el procedimiento de Kuhnt-Szymanowski que consiste en la resección de una porción de piel en forma de cuña en el sector lateral del párpado inferior, o el injerto de tendón autólogo (5,19).

El ectropión cicatrizal suele requerir intervención quirúrgica para reestablecer la altura vertical de la lámina anterior, normalmente mediante injerto epitelial o escisión del tejido cicatrizal (1,5).

El ectropión paralítico y el involutivo cursan con laxitud horizontal y precisan de intervenciones para ajustar el margen palpebral, en estos casos el uso de AH puede empeorar la malposición ya que el peso añadido puede desestabilizar aún más la posición del párpado (1).

Para asegurar un buen manejo y la administración del tratamiento adecuado es necesario realizar una evaluación del paciente en el que se incluya un historial de problemas oculares e intervenciones previas y un examen físico exhaustivo (4,16). En este examen físico se deberá incluir una valoración oftalmológica en la que se evalúe la agudeza visual, campos visuales, la función de los músculos perioculares, sensación corneal, posición palpebral, espacio entre los márgenes de ambos párpados durante parpadeo involuntario y con esfuerzo y presencia o ausencia de fenómeno de Bell (16). Para la evaluación de ptosis o ectropión, los parámetros más útiles son la distancia marginal refleja 1 (MRD1) que mide la distancia entre el reflejo luminoso en la pupila y el borde del párpado superior con el paciente mirando de frente y la distancia marginal refleja 2 (MRD2) que mide la distancia entre el reflejo luminoso en la pupila y el borde del párpado inferior con el paciente mirando de frente (16).

1.2. Descripción de la tecnología

El AH es un dímero polimérico lineal de N-acetil glucosamina y ácido glucurónico que forma mucopolisacáridos de alto peso molecular. Se encuentra de forma natural en la matriz extracelular y en el tejido conectivo de los mamíferos (17,20). El AH natural se renueva y degrada muy rápidamente en los tejidos, por lo tanto, para utilizarlo para tratamientos médicos o estéticos ha de ser estabilizado después de la síntesis para evitar su biodegradación y aumentar la duración del relleno que oscila entre 6 y 24 meses (17,21). Esto se logra mediante reticulación con éter diglicídico de 1,4-butanodiol (BDDE), divinil sulfona, 1,2,7,8-dipoxioctano o p-fenileno bisetil carbodiimida (17, 22). Los distintos rellenos dérmicos de AH comercializados varían en uniformidad, viscosidad, concentración y tamaño de sus partículas (17).

El AH actúa como estimulante de la formación de tejido de granulación, acelerando los procesos de cicatrización y re-epitelización de lesiones externas.

En España, los rellenos de AH tienen consideración de producto sanitario. Estos productos deben ir provistos del marcado CE y cumplir con lo dispuesto en la Directiva 93/42/CEE por la que se regulan los productos sanitarios y el Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se transpone la citada directiva a nuestra regulación en materia de productos sanitarios o por el nuevo Reglamento (CE) 2017/745, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios, por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) n.º 178/2002 y el Reglamento (CE) n.º 1223/2009 y por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo, aplicable desde el 26 de mayo de 2021.

Los rellenos de AH se utilizan con finalidad plástica, reconstructiva y estética. El primer relleno dérmico con AH aprobado fue Restylane en 2003 por la Food and Drug Administration (FDA) (22). En las dos últimas décadas se han publicado estudios describiendo la utilización de rellenos de AH en el tratamiento de malposiciones palpebrales. En España se comercializan más de 200 productos que tienen como principio activo el AH para finalidades plásticas, reconstructivas y estéticas previstos con el marcado CE.

Las alternativas para el tratamiento de la patología periocular en pacientes con parálisis facial y otras malposiciones incluyen la cirugía, el tratamiento con agentes farmacológicos como la toxina botulínica y las inyecciones con AH. El uso de rellenos de AH puede ser de utilidad en algunas situaciones clínicas en pacientes seleccionados, permitiendo realizar re-intervenciones hasta conseguir el resultado deseado y facilitando un manejo flexible en el caso de pacientes con una condición que cambie o evolucione con el tiempo. La cirugía supone riesgos adicionales

derivados de la utilización de anestesia y los cuidados post-operatorios. La utilización de los rellenos dérmicos puede ser una alternativa en pacientes que rechazan la cirugía o que no son elegibles para la misma.

Los métodos de inyección para la aplicación de los rellenos dérmicos varían dependiendo de la indicación y la localización de la malposición (1).

En el caso del lagofthalmos, se aplica una crema anestésica sobre la piel del párpado superior. A continuación, con una aguja de calibre 30-G se inyecta AH en capas con múltiples inyecciones finas (10-20 por párpado) tras el músculo orbicular en la aponeurosis del elevador pretarsal hasta lograr el grado de cierre deseado (1).

En el caso de la retracción del párpado superior, se anestesia la conjuntiva de forma tópica. A continuación, se evierte el párpado exponiendo la conjuntiva del borde superior del tarso. Utilizando una aguja de calibre 30-G se inyecta un solo bolo de 0.1-0,2 ml de AH en el centro del plano de la aponeurosis del elevador (1). Durante la intervención, se puede ajustar la cantidad de producto necesario para lograr el resultado esperado.

En ambas condiciones, el mecanismo de acción del AH es similar. El AH actúa añadiendo peso en el párpado superior con la ventaja de poder ajustar en el momento, el peso adecuado para lograr el cierre del ojo (1,14,18).

En el caso de la retracción del párpado inferior, se aplica crema anestésica de manera tópica sobre el párpado inferior. Se inyecta AH con una aguja de calibre 30-G en pequeñas cantidades a lo largo del párpado inferior. Las inyecciones se realizan en capas con múltiples inyecciones finas bajo el músculo orbicular, desde el borde inferior del tarso hasta el borde orbital, hasta conseguir la elevación palpebral deseada (1).

En el ectropión, la aplicación de la técnica es similar pero la inyección de AH se realiza en el plano suborbicular anterior al tarso y al septo orbitario (1).

En ambas condiciones, los rellenos de AH mejoran la posición palpebral aumentando verticalmente el párpado inferior y expandiendo volumétricamente el tejido cicatrizal.

La aplicación de estas técnicas se plantea como una alternativa efectiva y con poco riesgo de complicaciones frente a los procedimientos quirúrgicos (23).

Los rellenos dérmicos más utilizados en los trabajos que describen y evalúan la eficacia y la seguridad de este tipo de tratamientos en la zona periocular son Restylane® y Juvederm®.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

Evaluar la eficacia y seguridad de la inyección de rellenos dérmicos con AH en la zona periocular, como alternativa a la cirugía en el tratamiento de alteraciones y malposiciones palpebrales debidas a parálisis facial u otras causas.

2.2. Alcance

La población diana de este informe está formada por aquellos pacientes de cualquier grupo de edad que presentan patologías periorcarias como malposiciones palpebrales debido a parálisis facial u otras etiologías, refractarias o no subsidiarias de alternativas quirúrgicas convencionales.

La audiencia del informe está conformada por las autoridades nacionales y regionales con capacidad para la toma de decisiones, industria interesada, profesionales sanitarios del campo de la oftalmología, sociedades científicas, y organizaciones de pacientes y/o cuidadores.

3. Metodología

Se ha realizado una RS de la literatura disponible sobre la eficacia y la seguridad de las intervenciones con rellenos de ácido hialurónico en pacientes con distintas patologías perioculares de diversas causas.

3.1. Criterios de selección de estudios

Para la selección de los estudios se aplicaron los criterios de inclusión según el formato PICO que se recoge en la tabla 1. La selección de estudios se realizó por pares de manera independiente. Las discrepancias se resolvieron por consenso o con la asistencia de un tercer revisor.

Tabla 1. Criterios de inclusión para la selección de estudios

Participantes	Pacientes de cualquier edad que sufran de patologías perioculares (lagofthalmos, retracción palpebral, ectropión, blefaroptosis, entre otras) debidas a parálisis facial u otras causas.
Intervención	Rellenadores dérmicos de gel de ácido hialurónico.
Comparadores	<ul style="list-style-type: none">• Alternativas quirúrgicas para la corrección de malposiciones o asimetrías palpebrales no cosméticas: pesas de oro o platino, injertos de nervio facial, injertos cutáneos, tira tarsal, injertos de grasa autóloga, lipoescultura, y otras.• Otros rellenos dérmicos.• Estudios sin comparador.
Medidas de resultados	<p>De efectividad</p> <ul style="list-style-type: none">• Mejora de los síntomas oftalmológicos (queratopatía, complicaciones visuales, sequedad ocular).• Mejora en el grado de lagofthalmos.• Mejora en el grado de retracción de los párpados superior y/o inferior.• Mejora general en la calidad de vida del paciente.• Satisfacción de los pacientes. <p>De seguridad</p> <ul style="list-style-type: none">• Efectos secundarios.• Se valorará si fuera pertinente, otros aspectos de implementación de la tecnología como impacto económico, organizativo, inconvenientes éticos o legales.

Tabla 1. Criterios de inclusión para la selección de estudios

Tipo de estudios	<ul style="list-style-type: none">• Ensayos clínicos aleatorizados controlados.• Estudios observacionales.• Revisiones Sistemáticas y/o Meta-análisis.• Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.• Guías de práctica clínica.
Idioma de publicación	Inglés, Español o Francés.
Años de publicación	Estudios publicados hasta el 31 de Octubre de 2021.

3.2. Criterios de exclusión

La presencia de, al menos, uno de los siguientes criterios fue causa de exclusión de los trabajos de la revisión sistemática:

- Estudios que no cumplen los criterios de inclusión o no ofrecen datos evaluables relacionados con las medidas de resultado seleccionadas.
- Estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores de la misma institución.
- Revisiones narrativas, cartas al director, comentarios, editoriales y estudios a propósito de un caso.
- Estudios publicados en idiomas diferentes al inglés, español o francés.

3.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda de la literatura científica hasta noviembre de 2021, sobre efectividad, seguridad y eficiencia del tratamiento con AH en pacientes con patología periocular asociada a parálisis facial y a otras causas de malposición palpebral en las siguientes bases de datos electrónicas:

- Medline (Ovid).
- Embase.
- Web of Science.

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Library).
- DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), Health Technology Assessment (HTA) Database y NHS-EED (National Health System Economic Evaluation Database) Centre for Reviews and Dissemination (CRD).
- ClinicalTrials.gov (US) para la identificación de ensayos clínicos.

Además, se han llevado a cabo búsquedas en bases de datos de instituciones relacionadas con la evaluación de tecnologías sanitarias como:

- INAHTA (The International Network of Agencies of Health Technology Assessment): <http://www.inahta.org>
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <https://www.cadth.ca/>
- NICE (The National Institute for Health and Care Excellence):
- <https://www.nice.org.uk>
- FDA: www.fda.gov

Para la identificación de estudios se han diseñado diversas estrategias de búsqueda, combinando términos MESH y texto libre, así como diferentes operadores booleanos y de truncamiento, adaptadas a cada fuente de información con el fin de obtener una mayor sensibilidad y especificidad en el resultado. Estas estrategias se detallan en el Anexo 1.

Las referencias bibliográficas se gestionaron a través del gestor bibliográfico Endnote X9.3.3.

3.4. Proceso de selección de estudios

Tras la realización de la búsqueda en las diversas bases de datos y fuentes de información, y la consiguiente retirada de los estudios duplicado, dos revisores seleccionaron de forma independiente los estudios relevantes a partir de los títulos y los resúmenes localizados en cada base de datos.

Aquellos artículos seleccionados como relevantes fueron analizados y clasificados como incluidos o excluidos por cada uno de los revisores de forma independiente de acuerdo a los criterios de selección especificados con antelación.

Los dos revisores contrastaron sus opiniones y cuando hubo dudas o discrepancias éstas fueron resueltas por consenso o con la ayuda de un tercer revisor.

3.5. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

La revisión de la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática se realizó de forma independiente por dos revisores. Cuando hubo desacuerdo se resolvió por consenso o con la ayuda de un tercer revisor.

Para la evaluación de la calidad de los estudios que eran series de casos se utilizó la Escala de valoración de la evidencia para series de casos diseñada por el Institute of Health Economics (IHE) (24). Esta escala permite evaluar la calidad del diseño metodológico de las series de casos en 7 dominios divididos en 19 preguntas de respuesta si/no. A mayor número de respuestas positivas, mayor es la calidad del estudio.

El riesgo de sesgo en las RS incluidas se evaluó con la herramienta AMSTAR 2 (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) (25). AMSTAR 2 es un instrumento ampliamente utilizado para la evaluación crítica de RS de estudios de intervenciones de salud tanto aleatorizadas como no aleatorizadas. Consta de 16 dominios. De los cuales 7 se consideran críticos puesto que pueden afectar sustancialmente la validez de una revisión (25). Esta herramienta permite clasificar la calidad de cada RS como alta, moderada, baja o críticamente baja.

3.6. Extracción de datos

Para la extracción de los datos de los estudios incluidos en este informe se elaboró un formulario específico en formato Excel con el que se elaboraron las correspondientes tablas de evidencia.

El formulario diseñado recoge los datos y variables más relevantes según el objetivo de este informe:

- Características generales del estudio y de su diseño:

- Datos Bibliográficos.
- Autor principal.
- Año de publicación.
- País.
- Tipo de estudio.
- Periodo de estudio.
- Características de la población:
 - Número de participantes.
 - Criterios de inclusión y exclusión.
 - Edad.
 - Sexo.
 - Condición clínica.
 - Características de la intervención.
 - Variables de resultado: eficacia y eventos adversos.

La extracción de los datos de cada estudio se realizó de manera independiente por los dos revisores, resolviéndose las discrepancias por consenso.

3.7. Síntesis de los datos

Los datos se han sintetizado de forma descriptiva y se han expresado los resultados de manera narrativa a partir de las tablas de evidencia.

No ha sido posible realizar un meta-análisis debido a la naturaleza de los datos recopilados.

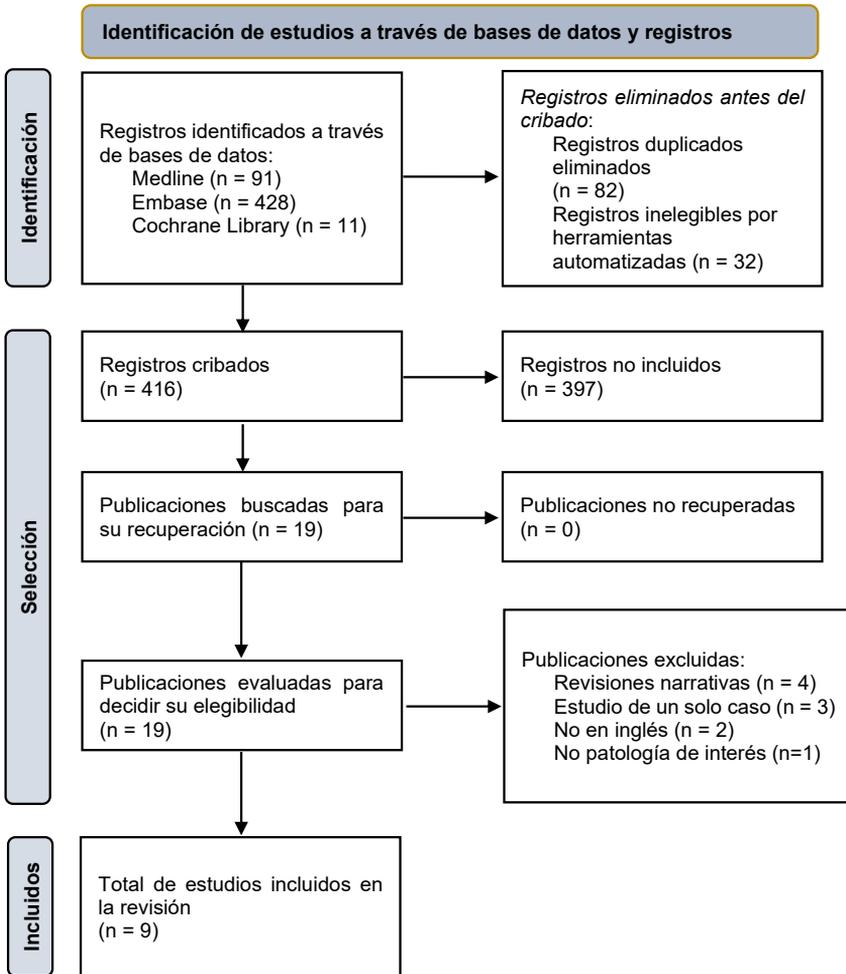
4. Resultados

4.1. Revisión sistemática de la literatura

La revisión sistemática de la literatura permitió identificar 530 referencias (91 en Medline, 428 en Embase y 11 en Cochrane), de las cuales se incluyeron 416 para la selección tras la eliminación de duplicados y otros estudios inelegibles. Tras la lectura de los títulos y los resúmenes localizados en cada base de datos se incluyeron 19 publicaciones para decidir su elegibilidad mediante la lectura del texto completo, de éstas, 10 publicaciones fueron excluidas por los motivos recogidos en el Anexo 2.

Finalmente, se incluyeron 9 publicaciones. El proceso de selección de estudios se recoge en la Figura 3.

Figura 3. Diagrama de flujo de la selección de los estudios para la revisión sistemática (PRISMA 2020)



4.2. Descripción y calidad de los estudios seleccionados

Tras el proceso de identificación y selección de la evidencia disponible sobre el tratamiento con rellenos dérmicos de AH en pacientes con patología periocular se han incluido 9 estudios, de los cuales, dos incluyen pacientes con malposiciones

palpebrales debidas a parálisis facial (26,27), uno incluye pacientes con malposiciones palpebrales por parálisis y otras causas (18) y seis estudios tratan malposiciones palpebrales por otras causas como cicatriciales, involutivas o por orbitopatía tiroidea (12,14,23,28-30).

De los estudios incluidos, siete son series de casos retrospectivas (12,14,18, 23,26,27,29), uno es una serie de casos prospectiva (28) y uno es una revisión sistemática con meta-análisis (30). Todos los estudios de series de casos presentan un diseño de comparación de resultados antes y después de la intervención.

La mayoría de los estudios han sido realizados en Estados Unidos (14,18,26, 28-30), dos de ellos se han llevado a cabo en España (12,27) y uno en China (23).

Los estudios con diseño de serie de casos incluyen un total de 132 pacientes y 189 párpados tratados. La edad media de los participantes fue de 53,4 años, y el porcentaje medio de hombres fue 42%. El tiempo de seguimiento fue de 9,7 meses de media con un rango de entre 2 y 24 meses.

Las tablas de extracción de datos de los estudios, en las que están las características detalladas de cada uno, pueden consultarse en los Anexos 3 y 4.

La forma de administrar las inyecciones de AH variaba entre los estudios. En general se inyectó un volumen de relleno de AH de entre 0,9-1,5 centímetros cúbicos (cc) con una jeringuilla de calibre 30, de forma subcutánea debajo del músculo orbicular en capas con múltiples inyecciones finas filiformes en la región pretarsal o del preelevador en el caso del párpado superior y en la región de los retractores del párpado inferior (1,12,14,23,27). Las inyecciones se administraron evitando el área adyacente al canalículo inferior en el área del tabique orbitario y el ligamento orbitomalar. Solo en un estudio se realizó la inyección evirtiendo el párpado superior y administrando un solo bolo de AH de volumen pequeño (0,1-0,2 cc) en el centro del elevador-Müller (18).

A continuación, se recogen las principales características de los estudios que tratan malposiciones palpebrales debidas a parálisis facial. En el Anexo 2 se ven recogidas con mayor detalle.

El estudio de Mancini *et al.* realizado en 2009 en Estados Unidos (26), es una de casos retrospectiva en la que se recopilieron historias clínicas de enero a diciembre de 2007 de 9 pacientes con lagofthalmos paralítico tratados con inyecciones de AH. Las edades de los pacientes estaban comprendidas entre los 31 y los 91 años y 7 pacientes eran hombres. Las causas de lagofthalmos fueron parálisis de Bell, resección tumoral, trauma iatrogénico, mastoiditis infantil y polineuropatía. El objetivo

del estudio fue evaluar la seguridad y la eficacia de la inyección de gel de AH en el párpado superior como alternativa no quirúrgica en el tratamiento del lagofthalmos paralítico. El AH utilizado para el tratamiento fue Restylane® y Juvederm®.

Martín-Oviedo *et al.* (27) también trataron lagofthalmos paralítico. Realizaron un estudio de serie de casos retrospectivo de 26 pacientes tratados con AH (Restylane®) en el Hospital Gregorio Marañón en Madrid, entre septiembre de 2009 y marzo de 2011. La etiología mayoritaria fue parálisis por resección de schwannoma vestibular, traumatismo del hueso temporal y resección de paraganglioma, solo un paciente presentaba parálisis de Bell, y dos presentaron parálisis causada por tuberculosis en el oído medio y traumatismo iatrogénico respectivamente. Todos los pacientes tenían perspectivas de resolución de la parálisis en los siguientes 6 meses. El objetivo del estudio era determinar la eficacia, seguridad y las posibles complicaciones del gel de AH en el manejo de pacientes con parálisis facial inicialmente considerada como temporal.

En el estudio de Mancini *et al.* de 2011 (18) participaron 8 pacientes que presentaban asimetría del margen del párpado superior, uno de ellos causada por parálisis de Bell. La edad media de los pacientes era de 50,9 años. El objetivo era evaluar la seguridad y eficacia de la inyección de gel de AH en el párpado superior como alternativa no quirúrgica en el tratamiento de asimetría del margen del párpado superior en casos de retracción relativa. Se utilizó, al igual que en los anteriores estudios, rellenos de AH de Restylane®.

Las características de los estudios que tratan malposiciones palpebrales debidas a otras causas se detallan a continuación, así como en el Anexo 3.

Fezza *et al.* (28) realizaron un estudio de serie de casos prospectiva en 15 pacientes con ectropión cicatrizal en el párpado inferior tratados entre marzo del 2005 y octubre de 2006 con rellenos de AH. La edad media de los pacientes fue de 76 años y el 53% eran hombres. Las causas del ectropión cicatrizal eran desconocidos excepto en el caso de dos pacientes que eran post-quirúrgicas. El objetivo fue estudiar si el AH podría actuar como un expansor de tejido para corregir el ectropión.

El estudio de Goldberg *et al.* (29) es una serie de casos retrospectiva de 31 pacientes, de edad media de 58 años, 45% hombres, con retracción palpebral inferior tratados con AH entre mayo del 2004 y abril de 2006 para evaluar la experiencia preliminar utilizando gel de AH en el tratamiento de retracción palpebral de diversas etiologías como orbitopatía tiroidea, traumatismo, post-quirúrgica o involutiva.

Romero *et al.* (12) realizaron un estudio retrospectivo en el que recopilaron historias clínicas de 11 pacientes con ectropión cicatricial entre noviembre de 2009 y junio de 2011. La edad media de los pacientes fue de aproximadamente 78 años y un 73% fueron hombres. El ectropión se presentó debido a escisión tumoral, queratosis actínica, traumatismo palpebral, blefaroplastia y radiodermatitis. Este estudio evaluó la experiencia con inyecciones de AH en el párpado inferior para tratar ectropión cicatricial mediante la expansión de la laminilla anterior.

Taban *et al.* (14) estudiaron una alternativa de tratamiento no quirúrgico mediante inyecciones de AH para las malposiciones palpebrales congénitas incluida la retracción del párpado, el ectropión, epiblefaron y las anomalías asociadas con una órbita poco profunda. Se estudiaron 5 casos de pacientes de entre 1 día y 23 meses de edad, tratados entre enero de 2007 y diciembre de 2007.

El estudio de Xi *et al.* (23) realizado en Shanghai (China) es una serie de casos retrospectiva en la que se estudiaron las historias clínicas de 27 pacientes con retracción del párpado inferior entre octubre de 2013 y octubre de 2015 con el fin de esclarecer las bases biofísicas de introducir AH bajo el músculo orbicularis y realizar un análisis mecánico de los rellenos inyectados en el párpado inferior y a partir de esto verificar la eficacia del método mediante una serie de casos. La edad media de los pacientes fue de 40 años y todas las participantes eran mujeres.

Worley *et al.* (30) realizaron una RS con meta-análisis cuyos detalles se recogen en el Anexo 4. Se recopilaron estudios entre 1960 y agosto de 2019 que tratan directamente sobre el tratamiento de cualquier paciente con ectropión cicatricial y que contuvieran datos del resultado relacionados con la respuesta clínica y la apariencia estética final. Se recopilaron 31 estudios que evaluaban intervenciones quirúrgicas, inyecciones de AH, injertos de grasa autóloga, láser y tazarotene tópico. El objetivo fue encontrar soluciones o intervenciones mínimamente invasivas como alternativa viable a la cirugía para ectropión cicatricial.

La calidad de los estudios de series de casos evaluada con IHE y de la revisión sistemática evaluada con AMSTAR se recogen en los Anexos 5 y 6 respectivamente.

En el caso de los estudios de series de casos incluidos, la principal limitación que presentan todos ellos es el pequeño tamaño muestral, que suelen ser retrospectivos, unicéntricos y no son comparativos con otras intervenciones. La mayoría, mostraba bastante heterogeneidad en las etiologías de cada patología periocular y en la aplicación de la intervención de interés.

La confianza de la revisión sistemática era críticamente baja según el *checklist* de AMSTAR.

4.3. Eficacia/Efectividad

Las medidas de resultado utilizadas han sido porcentajes de pacientes con corrección total o parcial, mm de exposición escleral, MRD1 y MRD2, mm de lagofthalmos y PFAC (Palpebral Fissure with Attempted Closure) en los estudios de series de casos y porcentajes de pacientes con corrección total o parcial (IC95%) en la RS y meta-análisis.

Los resultados más detallados están recopilados en las tablas de evidencia de los Anexos 3 y 4.

Síntomas oftalmológicos

Cuatro estudios reportaron una disminución en los síntomas de ojo seco por exposición ocular y por lo tanto una disminución en el requerimiento de lubricantes del ojo y de otras medidas complementarias ([14,26,27,29](#)).

Martin-Oviedo *et al.* y Taban *et al.* reportaron una mejora de la queratopatía, sin presencia de otros problemas oculares ([14,27](#)).

Malposiciones causadas por parálisis facial

Los estudios que trataban lagofthalmos paralítico mostraron mejora en el grado de lagofthalmos inmediatamente tras la inyección con AH ([26,27](#)).

Mancini *et al.* de 2009 reportaron en todos los pacientes una mejora del lagofthalmos media de 4,8 mm (IC 95% 0,9-11,9 mm; $p=0,001$). Tras el seguimiento de cinco pacientes, dos de ellos presentaron 0 mm de lagofthalmos a los cinco meses, un paciente tenía un pequeño incremento de lagofthalmos y uno presentaba un aumento significativo a los 4 meses debido a una excesiva reabsorción, este paciente fue reintervenido y se observó una mejora del lagofthalmos con una disminución hasta los 0,4 mm.

En otro estudio ([27](#)), se observó que 24 de los 26 pacientes mantuvieron la corrección del lagofthalmos tras 2 meses presentando PFAC de 0 mm, mientras que los otros dos pacientes presentaban PFAC de 3 mm y 4 mm. A los 4 meses 21 pacientes mantuvieron la mejora, 3 pacientes con lagofthalmos presentaban 2 mm

de apertura palpebral. A los 6 meses, 17 pacientes se recuperaron de la parálisis y el resto mantuvo la mejora debida al AH. Al año todos los pacientes presentaron resolución completa de la parálisis facial.

En el estudio de Mancini et. al de 2011 (18), todos los pacientes presentaron una mejora estadísticamente significativa de la asimetría inmediatamente tras el tratamiento, MRD1 media pre-tratamiento 1,53 mm (rango, 0,78-3,36 mm), MRD1 media post-tratamiento 0,70 mm (rango, 0,02-2,03 mm; $p=0,007$). En la visita de seguimiento todos los pacientes mantenían una mejora de la asimetría estadísticamente significativa con una diferencia media de MRD1 con respecto al pretratamiento de 0,74 mm (rango, 0,11-1,65; $p=0,018$) (18).

Retracción palpebral no causada por parálisis

Dos estudios reportaron una corrección inmediata de la retracción palpebral tras el tratamiento con rellenos de AH (14,23).

En un estudio (29) la exposición escleral media pre-tratamiento fue de 1,23 mm. El cambio medio antes y después del tratamiento fue de 1,04 mm. Se observó una disminución del efecto del tratamiento en la visita de seguimiento a los 6,2 meses de media. Un total de 12 pacientes requirieron una segunda reintervención a los 3-4 meses y 6 pacientes una tercera a los 6 meses aproximadamente.

En el estudio de Taban *et al.* (14) la mejora media del lagofthalmos fue de 4,5 mm (rango 2-7 mm). Los beneficios del tratamiento se mantuvieron en todos los casos tras el tiempo de seguimiento. Hubo una disminución no estadísticamente significativa en el MDR1 y/o MRD2, sin obstrucción del axis visual.

En otro estudio (23) 26 pacientes no mostraron recurrencia tras 9 meses de seguimiento. La mejora media de MRD2 inmediatamente tras el tratamiento fue de 0,84 mm y tras 9 meses de seguimiento 1,19 mm. Solo en un caso el tratamiento no fue efectivo ni post-inyección ni tras 9 meses debido a que se realizó la inyección 3 meses tras blefaroplastia.

Ectropión cicatrizal

Tres estudios trataron el ectropión cicatrizal por diversas causas, mayoritariamente post-traumáticas y post-quirúrgicas. En todos ellos se obtuvo una mejora de la malposición palpebral inmediata tras la inyección de relleno de AH (12,28,30).

En el estudio de Fezza *et al.* (28) 11 pacientes (73%) mantuvieron corrección completa del ectropión un año después de la inyección. Cuatro pacientes presentaron corrección parcial del ectropión y mejora en relación al pre-tratamiento.

En el estudio de Romero *et al.* tres pacientes (27,3%) presentaron corrección total y 8 pacientes (72,7%) corrección parcial. La corrección total o parcial obtenida tras el tratamiento se mantuvo durante todo el tiempo de seguimiento sin recurrencias (12).

La revisión de Worley *et al.* (30) mostró que la corrección del ectropión con inyección de AH tuvo una resolución completa de 0,63 (IC 95% 0,54- 0,72) y una tasa de respuesta parcial de 0,27 (IC 95% 0,22-0,33). La tasa de respuesta completa de la inyección de ácido hialurónico fue estadísticamente no inferior a la intervención quirúrgica tradicional ($p > 0,01$). La recurrencia del ectropión en pacientes con cirugía fue del $8,2 \pm 1,1\%$ y para AH de $49,6 \pm 7,6\%$ tras 6-12 meses posteriores a la inyección de AH.

Satisfacción de los pacientes

En tres estudios se presenta la satisfacción subjetiva de los pacientes recogida por los profesionales sanitarios. En todos ellos la satisfacción de los pacientes con el resultado de la intervención fue alta (26,28,29).

4.4. Seguridad

Los efectos adversos más comúnmente reportados por los estudios incluidos fueron equimosis (12,14,18,26–29) e hinchazón de la zona inyectada (12,26,28,29), seguidos por edema (12,14,18), eritema (12,18), irregularidades del contorno palpebral (14,26,29) y por último efecto Tyndall reportado únicamente en un estudio (28).

No se evaluó la relación de los efectos adversos con la dosis de AH inyectado o con el tipo de gel de AH utilizado.

5. Discusión

Se ha realizado una RS de la literatura para evaluar la eficacia y la seguridad de la inyección de rellenos de AH como tratamiento para patologías perioculares debidas a parálisis facial y a otras causas. Se han incluido 9 estudios ([12,14,18,23,26-30](#)) que incluyen 8 series de casos y una RS. La mayoría se llevaron a cabo en Estados Unidos, dos en España y uno en China.

El método generalmente utilizado para aplicar la intervención fue la inyección de entre 0,9 y 1,5 cc de AH de forma subcutánea mediante inyecciones múltiples, debajo del músculo orbital del párpado inferior o superior según correspondiera a la patología que se deseaba corregir. Un total de tres estudios evaluaron la eficacia de la intervención en patologías de origen paralítico ([18,26,27](#)) y el resto debido a otras causas. En todos los estudios se valoró la eficacia del tratamiento observando el grado de mejoría antes y después de la inyección con AH, las medidas de resultados recogidas fueron heterogéneas entre los estudios y en algunos casos fueron medidas de resultado subjetivas. No se identificaron estudios con comparador.

Los estudios incluidos son de bajo tamaño muestral, entre 5 y 31 pacientes, de edades comprendidas entre días de vida ([14](#)) y 92 años, aunque las alteraciones palpebrales y las patologías perioculares pueden darse y tienen efectos relevantes a cualquier edad ([9](#)). La mayoría de los estudios son series de casos unicéntricos, con tiempos de seguimiento variables incluso entre pacientes del mismo estudio. La media de los tiempos de seguimientos fue de 9,7 meses, una cifra que se encuentra en el margen de duración del efecto de los rellenos de AH suele rondar los 6-12 meses ([17](#)). Los estudios incluidos mezclan parálisis faciales de diferente causa, pronóstico y evolución.

Respecto a la eficacia de los rellenos de AH en patología periocular debido a parálisis facial, en concreto lagofthalmos paralítico, se ha observado una mejoría notable en todos los estudios inmediatamente posterior a la inyección, con un número limitado de efectos adversos comunicados. Además, se ha observado que, en los pacientes con parálisis transitoria con pronóstico de resolución en los 6 meses siguientes al diagnóstico, la intervención con rellenos de AH fue eficaz, mínimamente invasiva y se podría considerar buen sustituto a la cirugía convencional ([27](#)).

Respecto a patologías perioculares y malposiciones palpebrales debidas a otras causas no relacionadas con parálisis facial, como traumatismos y cirugías, cuya resolución no se prevé de forma espontánea se ha observado que la corrección de dichas patologías con AH puede ser una buena alternativa para pacientes refractarios o no

subsidiarios de cirugías convencionales ya que los estudios mostraron mejora de la condición clínica y efectos adversos leves y transitorios. Cabe destacar que dicha corrección no es permanente debido al tiempo de reabsorción del AH.

Todos los estudios incluidos muestran una mejora en la posición palpebral, lo que conlleva una mejora de los síntomas oftalmológicos y una disminución del riesgo de desarrollar queratopatía u otras alteraciones oculares, aunque solo cuatro estudios reportan explícitamente resultados de mejora de estos síntomas oftalmológicos ([14,26,27,29](#)).

En cuanto a la seguridad de las inyecciones con rellenos dérmicos con AH, no se han notificado efectos adversos graves en ninguno de los estudios incluidos en esta revisión. La mayoría de los estudios reportaron edema, equimosis, hinchazón tras la inyección, o efecto Tyndall que se resolvía a los pocos días o semanas tras la intervención. La evidencia disponible sobre la seguridad de los rellenos dérmicos de AH es más amplia cuando se utilizan con fines estéticos. En estos estudios el efecto adverso más comúnmente reportado tras la inyección de rellenos dérmicos de AH es el efecto Tyndall, cuyo único inconveniente suele ser estético y se resuelve con el tiempo o con inyecciones de hialuronidasa para la disolución del AH ([31,32](#)). Otros efectos adversos reportados en la literatura son edema crónico que se resuelve mediante disolución de AH con hialuronidasa ([32](#)), oclusión de la arteria oftálmica que produce ceguera, en el estudio de Chen Yanyun *et al.* ([33](#)) se reporta dos casos en los que se inyectó AH en la zona periocular, de estos uno de los casos se resolvió mediante hialuronidasa, el paciente tratado recuperó la vista. Los casos de oclusión arterial ocular son más comunes en intervenciones con rellenos de AH y otros rellenos en la zona de la nariz, frente o pómulos, siendo poco frecuente la aparición de este efecto adverso en intervenciones de la zona periocular.

No se han encontrado estudios comparativos para evaluar la intervención con rellenos dérmicos de AH frente a cirugía convencional para poder evaluar aspectos como la técnica más adecuada, la cantidad inyectada, las patologías concretas en las que es recomendable o los criterios de selección de los pacientes.

6. Conclusiones

La evidencia científica disponible sobre la utilización de los rellenos de AH para el tratamiento de patologías perioculares causadas por parálisis facial u otras etiologías es escasa y con una calidad baja, estando constituida fundamentalmente por series de casos, con medición de resultados pre-post, sin comparadores y, en la mayoría de los casos, con recogida de información de carácter retrospectivo.

Los estudios seleccionados presentaron un bajo tamaño muestral y heterogeneidad en la utilización de la intervención, en los instrumentos de medida y en los tiempos de seguimiento.

La información disponible en los estudios incluidos en esta revisión, así como la evidencia previa de estudios en los que se ha utilizado esta intervención con fines estéticos sugiere que la misma es segura, con efectos adversos no graves, localizados y limitados en el tiempo, de manera general.

Si bien, algunos estudios sugieren que los rellenos dérmicos de AH en patología periorcular podrían ser una alternativa en pacientes con parálisis facial con pronóstico de resolución a corto plazo y en pacientes refractarios o no subsidiarios de cirugías convencionales, la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de los rellenos de AH para el tratamiento de patologías perioculares causadas por parálisis facial u otras etiologías es valorada como insuficiente.

7. Referencias

1. Mancini R. Managing Eyelid Malpositions With Hyaluronic Acid Gel Injections. *Int Ophthalmol Clin.* 2013;53(3):11-20.
2. Homer N, Fay A. Management of Long-Standing Flaccid Facial Palsy: Periocular Considerations. *Otolaryngol Clin North Am.* 1 de diciembre de 2018;51(6):1107-18.
3. Toledano Fernández N, García Sáenz S, Orega Gómez J SCJ. Valoración oftalmológica del enfermo con parálisis facial. *Actas la Soc Española Enfermería Oftalmológica.* 2004;I.
4. Sohrab M, Abugo U, Grant M, Merbs S. Management of the eye in facial paralysis. *Facial Plast Surg.* 1 de abril de 2015;31(2):140-4.
5. Guthrie AJ, Kadakia P, Rosenberg J. Eyelid Malposition Repair: A Review of the Literature and Current Techniques. *Semin Plast Surg.* 2019;33(2):99-102.
6. Lassaletta L, Morales-Puebla JM, Altuna X, Arbizu Á, Arístegui M, Batuecas Á, *et al.* Facial paralysis: Clinical practice guideline of the Spanish Society of Otolaryngology. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1 de marzo de 2020;71(2):99-118.
7. Benítez S S, S DE, Troncoso O E F. MANEJO INTEGRAL DE LA PARÁLISIS FACIAL. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2016;27((1)):22-8.
8. Baugh RF, Basura GJ, Ishii LE, Schwartz SR, Drumheller CM, Burkholder R, *et al.* Clinical Practice Guideline: Bell's Palsy Executive Summary. *Otolaryngol Neck Surg.* 1 de noviembre de 2013;149(5):656-63.
9. Bell's Palsy Fact Sheet | National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. [citado 4 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Bells-Palsy-Fact-Sheet>
10. North VS, Reshef ER, Lee NG, Lefebvre DR, Freitag SK, Yoon MK. Lower eyelid malposition following repair of complex orbitofacial trauma. *Orbit.* 4 de marzo de 2022;41(2):193-8.

11. Bertossi D, Dell'Acqua I, Albanese M, Marchetti P, Nocini P. Face Treatment Using Nonsurgical Mini-Invasive Techniques as Postsurgical Procedure for Traumatic Injury. *Aesthetic Surg J*. 2019;39(7):NP266-78.
12. Romero R, Sanchez-Orgaz M, Granados M, Arbizu A, Castano A, Romero A, *et al*. Use of hyaluronic acid gel in the management of cicatricial ectropion: results and complications. *Orbit*. 2013;32(6):362-5.
13. Bowling EL, Burstein FD. Crouzon syndrome. *Optometry*. mayo de 2006;77(5):217-22.
14. Taban M, Mancini R, Nakra T, Velez FG, Ela-Dalman N, Tsirbas A, *et al*. Nonsurgical management of congenital eyelid malpositions using hyaluronic Acid gel. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2009;25(4):259-63.
15. Morax S, Hurbli T. The management of congenital malpositions of eyelids, eyes and orbits. *Eye (Lond)*. 1988;2 (Pt 2):207-19.
16. Chi JJ. Management of the Eye in Facial Paralysis. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2016;24(1):21-8.
17. Murthy R, Roos JCP, Goldberg RA. Periocular hyaluronic acid fillers: applications, implications, complications. *Curr Opin Ophthalmol*. septiembre de 2019;30(5):395-400.
18. Mancini R, Khadavi NM, Goldberg RA. Nonsurgical management of upper eyelid margin asymmetry using hyaluronic acid gel filler. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2011;27(1):1-3.
19. Kim MJ, Oh TS. Treatment for ophthalmic paralysis: functional and aesthetic optimization. *Arch Craniofacial Surg*. 1 de febrero de 2019;20(1):3-9.
20. Macías Ortega M, Espinoza PC, Suazo S, Jiménez AN, Rubio F, Breve L. Aplicación clínica del ácido hialurónico. *Rev fac cienc méd*. 2015;41-9.
21. FDA Executive Summary General Issues Panel Meeting on Dermal Fillers Prepared for the Meeting of the General and Plastic Surgery Devices Advisory Panel. 2021;
22. Tan P, Kwong TQ, Malhotra R. Non-aesthetic indications for periocular hyaluronic acid filler treatment: a review. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(6):725-35.

23. Xi W, Han S, Feng S, Li K, Brunetti B, Lazzeri D, *et al.* The Injection for the Lower Eyelid Retraction: A Mechanical Analysis of the Lifting Effect of the Hyaluronic Acid. *Aesthetic Plast Surg.* 2019;43(5):1310-7.
24. Moga C, Guo B, Schopflocher D, Harstall C. Development of a Quality Appraisal Tool for Case Series Studies Using a Modified Delphi Technique. 1 de marzo de 2012;
25. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:4008.
26. Mancini R, Taban M, Lowinger A, Nakra T, Tsirbas A, Douglas RS, *et al.* Use of hyaluronic Acid gel in the management of paralytic lagophthalmos: the hyaluronic Acid gel «gold weight». *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2009;25(1):23-6.
27. Martin-Oviedo C, Garcia I, Lowy A, Scola E, Aristegui M, Scola B. Hyaluronic acid gel weight: a nonsurgical option for the management of paralytic lagophthalmos. *Laryngoscope.* 2013;123(12):E91-6.
28. Fezza JP. Nonsurgical treatment of cicatricial ectropion with hyaluronic acid filler. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121(3):1009-14.
29. Goldberg RA, Lee S, Jayasundera T, Tsirbas A, Douglas RS, McCann JD. Treatment of lower eyelid retraction by expansion of the lower eyelid with hyaluronic Acid gel. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2007;23(5):343-8.
30. Worley B, Huang JW, Macdonald J. Approach to treatment of cicatricial ectropion: a systematic review and meta-analysis comparing surgical and minimally invasive options. *Arch Dermatol Res.* 2020;312(3):165-72.
31. Ricci LH, Navajas S V, Carneiro PR, Söderberg SA, Ferraz CA. Ocular adverse effects after facial cosmetic procedures: A review of case reports. *J Cosmet Dermatol.* 2015;14(2):145-51.
32. Skippen B, Baldelli I, Hartstein M, Casabona G, Montes JR, Bernardini F. Rehabilitation of the dysmorphic lower eyelid from hyaluronic acid filler: What to do after a good periocular treatment goes bad. *Aesthetic Surg J.* 2020;(2):197-205.
33. Chen YY, Wang WY, Li JP, Yu YJ, Li L, Lu N. Fundus artery occlusion caused by cosmetic facial injections. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(8):1434-7.

8. Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

OID MEDLINE (Fecha realización de la búsqueda: 5 de noviembre de 2021)

N.º	Pregunta	Resultados
1	Hyaluronic Acid/	23448
2	Hyaluronic.ti,ab,kw.	20909
3	Restylane.ti,ab,kw.	250
4	Juvederm.ti,ab,kw.	128
5	Radiesse.ti,ab,kw.	141
6	Eleveess.ti,ab,kw.	0
7	Prevelle.ti,ab,kw.	2
8	Teosyal.ti,ab,kw.	1
9	Revanesse.ti,ab,kw.	1
10	(Filler adj4 injection).ti,ab,kw.	588
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	32331
12	Facial Paralysis/	12657
13	(facial adj2 (paralysis or palsy)).ti,ab,kw.	11763
14	Eyelid Diseases/	7184
15	(eyelid adj3 (disease? or malposition? or retraction or weight)).ti,ab,kw.	1264
16	(palpebral adj2 (fissure or malposition?)).ti,ab,kw.	822
17	lagophthalm#.ti,ab,kw.	1040
18	(ectropion or ectropium).ti,ab,kw.	2013
19	(entropion or entropium).ti,ab,kw.	1236
20	Epiblepharon.ti,ab,kw.	145
21	(facial adj3 (trauma or injur*)).ti,ab,kw.	5590
22	anophthalm*.ti,ab,kw.	1921
23	(HIV adj4 lipodystroph*).ti,ab,kw.	831
24	(periocular adj3 (palsy or dysfunction or injur*)).ti,ab,kw.	53

OID MEDLINE (Fecha realización de la búsqueda: 5 de noviembre de 2021)

N.º	Pregunta	Resultados
25	enophthalm*.ti,ab,kw.	1652
26	(lid adj3 (assymetr* or malposition?)).ti,ab,kw.	127
27	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	38109
28	11 and 27	104
29	limit 28 to humans	91

EMBASE (Fecha realización de la búsqueda: 5 de noviembre de 2021)

N.º	Pregunta	Resultados
#1	«hyaluronic acid»/exp	48331
#2	hyaluronic:ti,ab,kw	28878
#3	restylane:ti,ab,kw	309
#4	juvederm:ti,ab,kw	155
#5	radiesse:ti,ab,kw	177
#6	elevess:ti,ab,kw	1
#7	prevelle:ti,ab,kw	4
#8	teosyal:ti,ab,kw	3
#9	revanesse:ti,ab,kw	1
#10	(filler NEAR/4 injection):ti,ab,kw	677
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	53621
#12	«facial nerve paralysis»/exp	32611
#13	(facial NEAR/2 (paralysis OR palsy)):ti,ab,kw	17329
#14	«eyelid disease»/exp	57565
#15	(eyelid NEAR/3 (disease? OR malposition? OR retraction OR weight)):ti,ab,kw	1231
#16	(palpebral NEAR/2 (fissure OR malposition?):ti,ab,kw	1217
#17	lagophthalm?s:ti,ab,kw	1396
#18	entropion:ti,ab,kw OR entropium:ti,ab,kw	1592
#19	ectropion:ti,ab,kw OR ectropium:ti,ab,kw	2722
#20	epiblepharon:ti,ab,kw	166
#21	(facial NEAR/3 (trauma OR injur*)):ti,ab,kw	7330
#22	anophthalm*:ti,ab,kw	2410
#23	(hiv NEAR/4 lipodystroph*):ti,ab,kw	996
#24	(periocular NEAR/3 (palsy OR dysfunction OR injur*)):ti,ab,kw	60
#25	enophthalm*:ti,ab,kw	2116
#26	(lid NEAR/3 (assymetr* OR malposition?):ti,ab,kw	19
#27	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	104241
#28	#11 AND #27	455
#29	#11 AND #27 AND [humans]/lim	428

Cochrane Library (Fecha realización de la búsqueda: 5 de noviembre de 2021)

N.º	Pregunta	Resultados
#1	MeSH descriptor: [Hyaluronic Acid] explode all trees	1770
#2	hyaluronic:ti,ab,kw	3503
#3	restylane:ti,ab,kw	123
#4	juvederm:ti,ab,kw	69
#5	radiesse:ti,ab,kw	18
#6	eleveess:ti,ab,kw	0
#7	prevelle:ti,ab,kw	1
#8	teosyal:ti,ab,kw	2
#9	revanesse:ti,ab,kw	2
#10	(filler NEAR/4 injection):ti,ab,kw	51
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	3557
#12	MeSH descriptor: [Facial Paralysis] explode all trees	173
#13	(facial NEAR/2 (paralysis OR palsy)):ti,ab,kw	711
#14	MeSH descriptor: [Eyelid Diseases] explode all trees	509
#15	(eyelid NEAR/3 (disease? OR malposition? OR retraction OR weight)):ti,ab,kw	306
#16	(palpebral NEAR/2 (fissure OR malposition?)):ti,ab,kw	62
#17	lagophthalm?s:ti,ab,kw	43
#18	(ectropion or ectropium):ti,ab,kw	68
#19	(entropion or entropium):ti,ab,kw	64
#20	epiblepharon:ti,ab,kw	3
#21	(facial NEAR/3 (trauma OR injur*)):ti,ab,kw	256
#22	anophthalm*:ti,ab,kw	17
#23	(hiv NEAR/4 lipodystroph):ti,ab,kw	217
#24	(periocular NEAR/3 (palsy OR dysfunction OR injur*)):ti,ab,kw	0
#25	enophthalm*:ti,ab,kw	53
#26	(lid NEAR/3 (assymetr* OR malposition?)):ti,ab,kw	4
#27	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	1989
#28	#11 AND #27	11

Anexo 2. Referencias publicaciones excluidas

	Estudio	Motivo de exclusión
1	Tan P, Kwong TQ, Malhotra R. Non-aesthetic indications for periocular hyaluronic acid filler treatment: a review. Br J Ophthalmol. 2018 Jun;102(6):725-735. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310525. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29146758.	Revisión narrativa
2	Bertossi D, Dell'Acqua I, Albanese M, Marchetti P, Nocini P. Face Treatment Using Nonsurgical Mini-Invasive Techniques as Postsurgical Procedure for Traumatic Injury. Aesthet Surg J. 2019 Jun 21;39(7):NP266-NP278. doi: 10.1093/asj/sjz017. PMID: 30649172.	No trata patología de interés
3	Mancini R. Managing eyelid malpositions with hyaluronic acid gel injections. Int Ophthalmol Clin. 2013 Summer;53(3):11-20. doi: 10.1097/IIO.0b013e31828b7d45. PMID: 23751428.	Revisión narrativa
4	Mitchell DA, Lyons AB, Moy RL. Correction of cicatricial and involutinal lower eyelid ectropion with hyaluronic acid. JAAD Case Rep. 2018;4(7):628-630. Published 2018 Jul 20. doi:10.1016/j.jdc.2018.04.014	Estudio de un solo caso
5	Sahan A, Tamer F. Restoring facial symmetry through non-surgical cosmetic procedures after permanent facial paralysis: a case report. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2017 Jun;26(2):41-42. doi: 10.15570/actaapa.2017.12. PMID: 28632885.	Estudio de un solo caso
6	Vásquez LM, Medel R. Lagophthalmos after facial palsy: current therapeutic options. Ophthalmic Res. 2014;52(4):165-9. doi: 10.1159/000365519. Epub 2014 Oct 18. PMID: 25342248.	Revisión narrativa
7	Wolkow N, Chodosh J, Freitag SK. Innovations in Treatment of Lagophthalmos and Exposure Keratopathy. Int Ophthalmol Clin. 2017 Fall;57(4):85-103. doi: 10.1097/IIO.000000000000185. PMID: 28885249.	Revisión narrativa
8	Wollina U, Goldman A. Botulinum toxin A and/or soft tissue fillers for facial rehabilitation. Wien Med Wochenschr. 2017 Mar;167(3-4):92-95. English. doi: 10.1007/s10354-016-0512-8. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27631872.	Estudio de un solo caso
9	Grusha IaO, Ismailova DS, Ivanchenko luF, Agafonova EI. [The first experience in using the stabilized hyaluronic acid preparation to correct lagophthalmos]. Vestn Oftalmol. 2010 Jan-Feb;126(1):39-42. Russian. PMID: 20645575.	Artículo en ruso
10	Grusha YO, Sheptulin VA, Prause JU, Danilov SS. Primenenie in»»ektsionnykh implantatov na osnove gelia gialuronovo` kisloty pri patologii vek i orbity [Hyaluronic acid gel implants for correction of pathological conditions of the orbit and eyelids]. Vestn Oftalmol. 2018;134(5):61-71. Russian. doi: 10.17116/oftalma201813405161. PMID: 30499541.	Artículo en ruso

Anexo 3. Tabla de evidencia de los estudios observacionales

Tabla 2. Tabla de evidencia de los estudios observacionales

Estudio			
Autor principal	Fezza	Goldberg	Mancini
Año	2008	2007	2009
Título	Nonsurgical Treatment of Cicatricial ectropion with Hyaluronic Acid Filler	Treatment of lower eyelid retraction by expansion of the lower eyelid with hyaluronic Acid gel	Use of hyaluronic Acid gel in the management of paralytic lagophthalmos: the hyaluronic Acid gel «gold weight»
País, Región	Estados Unidos, Florida	Estados Unidos, California	Estados Unidos, California
Idioma	Inglés	Inglés	Inglés
Diseño del estudio			
Periodo de estudio	Marzo 2005- Octubre 2006	Mayo 2004- Abril 2006	Enero 2007- Diciembre 2007
Tipo de estudio	Serie de casos prospectiva	Retrospectivo. Serie de casos	Retrospectivo. Serie de casos
Participantes			
N.º pacientes	15 (18 párpados)	31 (50 párpados)	9 (10 párpados)
Criterios de inclusión	Pacientes con ectropión cicatricial uni o bilateral en párpado inferior	Pacientes con retracción palpebral inferior tratados con ácido hialurónico por un cirujano (RAG, el autor)	Todos los pacientes tratados en el centro con lagofthalmos paralítico
Criterios de exclusión	No especificado	Pacientes sin visitas de seguimiento o con otras intervenciones oculares o palpebrales durante el tiempo de seguimiento.	Pacientes con otras intervenciones orbitales o perioculares durante el tiempo de seguimiento que pudieran influir en el resultado de la intervención con AH
Edad Media/rango	76 años/61-92	58 años /33-78	69.2 años/31-90
Sexo n.º (%)	Hombres: 8 (53) Mujeres: 7 (47)	Hombres: 14 (45) Mujeres: 17 (55)	Hombres: 7 (78) Mujeres: 2 (22)
Condición clínica	Ectropión cicatrizal	Retracción palpebral inferior	Lagofthalmos paralítico

Estudio			
Autor principal	Fezza	Goldberg	Mancini
Etiología	Desconocida, dos pacientes con cirugía previa.	8 con orbitopatía tiroidea. 19 postquirúrgico por traumatismo, blefaroplastia, escisión tumoral. 4 involutiva	3 con parálisis de Bell. 3 tumores. 1 trauma iatrogénico. 1 Mastoiditis infantil. 1 Polineuropatía secundaria a crioglobulinemia.
Objetivo	Estudiar si la inyección de HA podría estirar la piel y actuar como un expansor de tejido para corregir el ectropión.	Evaluar de manera retrospectiva la experiencia preliminar utilizando gel de ácido hialurónico en el tratamiento de retracción del párpado inferior de diversas etiologías	Evaluar la seguridad y eficacia de la inyección de gel de ácido hialurónico en el párpado superior como alternativa no quirúrgica en el tratamiento del lagofthalmos paralítico.
Ácido Hialurónico			
Tipo de ácido o nombre comercial	Restylane (Medicis Corp., Scottsdale, Ariz.)	Restylane (Medicis Corp., Scottsdale, Ariz.)	Restylane (Medicis Corp., Scottsdale, Ariz.) Juvederm Ultra / Allergan, Irvine, CA, USA)
Volumen inyectado	1 cc	0,9 cc	0,9 cc
Calibre de la jeringuilla		30	30

Estudio			
Autor principal	Fezza	Goldberg	Mancini
Método de inyección	Las inyecciones se colocaron debajo de la piel anterior al músculo para lograr el máximo estiramiento de la piel, a pesar de la posibilidad de que el relleno se muestre a través de la piel, dando un efecto Tyndall. El ácido hialurónico fue inyectado en un método de enhebrado lineal avanzando la aguja de lateral a medial con inyecciones realizado de forma retrógrada. Cintas pequeñas de relleno se colocaron en varias pasadas para evitar bultos.	Múltiples sitios de punción pequeños a lo largo del párpado inferior evitando el área adyacente al canalículo inferior en el área del tabique orbitario y el ligamento orbitomalar. Se utilizó un abordaje en capas con múltiples inyecciones finas filiformes (10-20 por párpado) debajo del orbicularis para evitar la deposición superficial o excesiva de gel en una zona.	Múltiples sitios de punción pequeños a lo largo del párpado inferior evitando el área adyacente al canalículo inferior en el área del tabique orbitario y el ligamento orbitomalar. Se utilizó un abordaje en capas con múltiples inyecciones finas filiformes (10-20 por párpado) debajo del orbicularis para evitar la deposición superficial o excesiva de gel en una zona. Se coloca gel de ácido hialurónico en las regiones de aponeurosis pretarsal y / o preelevator hasta el punto final deseado: resolución del lagofthalmos sin ocluir el eje visual.
Comparador	No hay comparador. Pre-post	No hay comparador. Pre-post	Pre-post
Resultados			
Párpado tratado	Párpado inferior (Izq., dcho. o bilateral)	Párpado inferior (Izq., dcho. o bilateral)	Párpado superior
Tiempo de seguimiento	1 año	6,2 meses (1-12 meses)	Solo 5 pacientes: 3,6 meses (2-5 meses)
Medidas de Resultado	% Pacientes Corrección total/parcial	mm de exposición escleral	MRD1, lagofthalmos (mm) y distancia intercantal

Estudio			
Autor principal	Fezza	Goldberg	Mancini
Mejora o resolución de la condición	11 pacientes (73%) mantuvieron corrección completa del ectropión un año después de la inyección. 4 pacientes presentaron corrección parcial del ectropión, pero presentaron mejora en relación al pre-tratamiento	La exposición escleral media pre-tratamiento fue de 1,23 mm. El cambio medio entre la exposición escleral antes y después del tratamiento fue de 1,04 mm. Se observó una disminución del efecto del tratamiento en la visita de seguimiento.	Todos los pacientes presentaron mejora del lagofthalmos inmediatamente tras el tratamiento. La mejora media de lagofthalmos fue de 4,8 mm (0,9-11,9 mm; p=0,001). 5 pacientes con seguimiento: 2 con 0 mm a los 5 meses, 1 con un pequeño incremento en lagofthalmos (4,8-4,6 mm), 1 con aumento de lagofthalmos debido a excesiva reabsorción (1,9-4,3 mm a los 4 meses).
Reintervenciones		12 pacientes requirieron una segunda intervención de mantenimiento (3,6 meses). 6 pacientes una tercera (5,5 meses)	1 paciente reintervenido, mejora del lagofthalmos a 0,4 mm, aunque con inducción de blefaroptosis visualmente significativa
Eventos adversos/ Complicaciones	10 pacientes presentaron efecto Tyndall, que se resolvió en 3 semanas. 11 pacientes bruising. 2 pacientes abultamiento de la zona. 1 no tuvo ningún efecto adverso	Leves: Bruising, irregularidades de contorno, hinchazón y sensibilidad en la zona de inyección.	Leves: Bruising, irregularidades de contorno, hinchazón y sensibilidad en la zona de inyección.

Estudio			
Autor principal	Fezza	Goldberg	Mancini
Conclusiones	Las inyecciones de relleno de ácido hialurónico pueden tratar el ectropión cicatricial creando un efecto expansor de tejido y puede permitir a los pacientes evitar la cirugía. El relleno puede proporcionar corrección durante más de 1 año y se puede ser reversible con la inyección de hialuronidasa. El tratamiento es rápido y en esta serie parece ser seguro y eficaz.	El gel de ácido hialurónico se muestra prometedor como modalidad para manejar el problema clínico de la retracción del párpado inferior. El efecto temporal del relleno ofrece la capacidad de ajustar de forma no permanente la posición del párpado con el tiempo, retrasando así los riesgos y morbilidades de la intervención quirúrgica, y las inyecciones pueden repetirse a intervalos de 4 a 6 meses para mantener el efecto. A menudo se puede lograr una mejora estética simultánea en el vaciado periorbitario. Un enfoque temporal y mínimamente invasivo puede ser particularmente atractivo para los pacientes que se someten a múltiples operaciones, que a menudo prefieren una alternativa menos invasiva y no se sienten disuadidos por el concepto de procedimientos de mantenimiento ambulatorios.	El gel de ácido hialurónico se muestra prometedor como un medio no quirúrgico novedoso, rápido, seguro, eficaz, predecible y para tratar el lagofthalmos paralítico y la queratopatía por exposición acompañante. El efecto temporal del relleno ofrece la capacidad de ajustar provisionalmente la posición del párpado con el tiempo, eliminando así las posibles morbilidades de la intervención quirúrgica, y las inyecciones se pueden repetir para mantener el efecto. Un abordaje temporal y mínimamente invasivo puede resultar particularmente atractivo para los pacientes que son malos candidatos quirúrgicos o en aquellos que se inclinan por un abordaje menos invasivo.
Conflictos de interés	No referidos	Un autor es consultor médico para Medicis	Un autor es consultor médico para Medicis
Comentarios	Número pequeño de pacientes.	Retrospectivo con número pequeño de pacientes. Tiempo de seguimiento diferente entre pacientes.	Retrospectivo con número pequeño de pacientes. Tiempo de seguimiento diferente entre pacientes.

Estudio			
Autor principal	Mancini	Martin-Oviedo	Romero
Año	2011	2013	2013
Título	Nonsurgical management of upper eyelid margin asymmetry using hyaluronic acid gel filler	Hyaluronic acid gel weight: a nonsurgical option for the management of paralytic lagophthalmos	Use of hyaluronic acid gel in the management of cicatricial ectropion: results and complications
País, Región	Estados Unidos, California	España, Madrid	España, Madrid
Idioma	Inglés	Inglés	Inglés
Diseño del estudio			
Periodo de estudio		Septiembre 2009- Marzo 2011	Noviembre 2009- Junio 2011
Tipo de estudio	Retrospectivo. Serie de casos	Retrospectivo. Serie de casos	Retrospectivo
Participantes			
N.º pacientes	8 (9 párpados)	26 (26 párpados)	11 (12 párpados)
Criterios de inclusión	Pacientes de la clínica con asimetría del margen del párpado superior	Pacientes con lagofthalmos tratados con AH en el Hospital Gregorio Marañón, con parálisis facial considerada temporal y periodo de seguimiento mínimo de un año.	Pacientes con ectropión cicatricial del párpado inferior tratados con AH en La Paz
Criterios de exclusión		Pacientes con otras patologías orbitales o palpebrales	
Edad Media/rango	50.9 años / 30-69	43 años / 19-72	77,8 años / 52-91
Sexo n.º % hombres y mujeres	Hombres: 2 (25) Mujeres: 6 (75)	Hombres: 14 (54) Mujeres: 12 (46)	Hombres: 8 (73) Mujeres: 3 (27)
Condición clínica	Asimetría del margen del párpado superior	Lagofthalmos paralítico	Ectropión cicatricial

Estudio			
Autor principal	Mancini	Martin-Oviedo	Romero
Etiología	3 con Graves. 1 tras cirugía reconstructiva. 1 tras cirugía estética. 1 síndrome de Horner contralateral. 1 parálisis de Bell. 1 ptosis involutiva	16 pacientes con parálisis causada por resección de schwannoma vestibular. 5 resección de paraganglioma. 2 traumatismo hueso temporal. 1 parálisis de Bell. 1 traumatismo iatrogénico. 1 Tuberculosis oído medio. Todos con expectativas de resolución en los siguientes 6 meses.	5 por escisión tumoral. 3 queratosis actínica. 1 traumatismo palpebral. 1 blefaroplastia inferior. 1 radiodermitis
Objetivo	Evaluar la seguridad y eficacia de la inyección de gel de ácido hialurónico en el párpado superior como alternativa no quirúrgica en el tratamiento de asimetría del margen del párpado superior en casos de retracción relativa.	Determinar la eficacia, las ventajas, la seguridad y las posibles complicaciones del gel de ácido hialurónico en el manejo de pacientes con parálisis facial inicialmente considerada como temporal.	Evaluar la experiencia con la inyección de gel de ácido hialurónico en el párpado inferior para tratar el ectropión cicatricial mediante la expansión de la laminilla anterior.
Ácido Hialurónico			
Tipo de ácido o nombre comercial	Restylane (Medicis Corp., Scottsdale, Ariz.)	Restylane	Restylane (Q-me, Las Rozas, Madrid, España)
Volumen inyectado	0,1-0,2 cc	0,6 cc	1 cc
Calibre de la jeringuilla	30		30

Estudio			
Autor principal	Mancini	Martin-Oviedo	Romero
Método de inyección	<p>El párpado superior se evierte, exponiendo la conjuntiva justo por encima del borde superior del tarso. Con una aguja de calibre 30, se coloca un solo bolo de AH en el centro del plano elevador-Müller subconjuntival. Alternativamente, la inyección se puede administrar a través de la piel. Sin embargo, puede ser más difícil encontrar el plano del elevador porque la aguja no se puede visualizar y el plano adecuado es muy delgado. Se debe tener cuidado con las inyecciones elevadoras, porque el globo ocular está muy próximo en esta región. Se inyectan pequeños volúmenes, de 0,1 a 0,2 ml, de material, siendo el punto final un descenso adecuado con simetría mejorada. Por lo general, esto se puede lograr con 1 o 2 inyecciones en una sola sesión.</p>	<p>Inyección de AH en el espacio pretarsal debajo del músculo orbicular de los párpados para evitar grandes depósitos superficiales, que podrían provocar reacciones adversas. Pequeños pinchazos desde la parte inferior hasta la superior del párpado evitando la zona adyacente al canaliculo superior. Medición de lagofthalmos residual. En casos de gran lagofthalmos, inducción de un efecto de bloqueo en el músculo elevador inyectando el gel de ácido hialurónico sobre la aponeurosis del elevador.</p>	<p>El gel de AH se inyectó inmediatamente debajo de la piel en un método lineal con inyecciones realizadas de forma retrógrada. Se realizó presión directa sobre el área tratada inmediatamente después de la inyección. Se recomendaron masajes con compresas frías 4 veces al día durante 3 días. Los pacientes fueron seguidos el día después de la inyección, 2 semanas después de la inyección, 1 mes después de la inyección y cada 6 meses.</p>
Comparador	Pre-post	Pre-post	Pre-post
Resultados			
Párpado tratado	Párpado superior derecho (1 paciente bilateral)	Párpado superior	Párpado inferior
Tiempo de seguimiento	5,7 meses (2-12 meses)	12 meses	17,6 meses (2-24 meses)
Medidas de Resultado	MRD1	PFAC (Palpebral Fisure with Attempted Closure) mm	% Pacientes Corrección total/parcial

Estudio			
Autor principal	Mancini	Martin-Oviedo	Romero
Mejora o resolución de la condición	<p>Todos los pacientes presentaron una mejora estadísticamente significativa de la asimetría inmediatamente tras el tratamiento, MRD1 media pre-tratamiento 1,53 mm (rango, 0,78-3,36mm), MRD1 media post-tratamiento 0,70 mm (rango, 0,02-2,03 mm). En la visita de seguimiento todos los pacientes mantenían una mejora de la asimetría estadísticamente significativa, con una diferencia media de MRD1 de 0,74 (rango, 0,11-1,65 mm).</p>	<p>En todos los casos, inmediatamente tras el tratamiento hubo una mejora de lagofthalmos (PFAC disminuyó a 0,0 mm). Tras 2 meses: 24 pacientes mantuvieron la corrección del lagofthalmos, 2 pacientes con PFAC 3 mm y 4 mm. Tras 4 meses: 21 pacientes mantuvieron la mejora, 3 pacientes con lagofthalmos 2 mm. A los 6 meses: 17 pacientes se recuperaron de la parálisis y el resto mantuvo la mejora debida al AH. Al año todos los pacientes presentaron resolución completa de la parálisis facial. Mejora de la queratopatía. Debido a la mejora de los síntomas de ojo seco, se redujo la necesidad de medidas complementarias, quedando en algunos casos la necesidad de gotas lubricantes.</p>	<p>Inmediatamente tras tratamiento: 3 (27,3%) pacientes con corrección total y 8 pacientes (72,7%) con corrección parcial. Todos experimentaron una mejora en los síntomas asociados a la exposición corneal y conjuntival. La corrección total o parcial obtenida tras el tratamiento se mantuvo durante todo el tiempo de seguimiento sin recurrencias.</p>
Reintervenciones	<p>2 pacientes requirieron reintervención tras 1 mes para asimetría residual</p>	<p>2 meses: dos pacientes con resección de schwannoma requirieron cirugía de implantación de cadenas de platino. 4 meses: 3 pacientes presentaron lagofthalmos por reabsorción, reinyección de 0,3cc de AH.</p>	

Estudio			
Autor principal	Mancini	Martin-Oviedo	Romero
Eventos adversos/ Complicaciones	Leves y transitorias: Eritema, edema, equimosis en zona de inyección.	3 pacientes con equimosis temporal. 5 pacientes con blefaroptosis tras 6 meses debido a malabsorción, estos pacientes fueron tratados con hialuronidasa. La blefaroptosis se resolvió por completo.	8 pacientes presentaron abultamiento en la zona que se resolvió lentamente excepto en 3 pacientes en los que se mantuvo un año después. Rechazaron corrección con hialuronidasa. 2 eritema. 2 edema. 4 equimosis.
Conclusiones	Este estudio piloto sugiere que la inyección de AH en el párpado superior podría ser una alternativa no-quirúrgica para mejorar la asimetría del margen del párpado superior en casos de retracción relativa.	La carga de gel de ácido hialurónico en el párpado superior es un procedimiento atractivo que evita la necesidad de procedimientos más invasivos. Puede ser útil en la parálisis facial temporal y en pacientes que no pueden plantearse el manejo quirúrgico. La duración del gel se ajusta perfectamente al manejo de pacientes con lagofthalmos no severo, pudiendo repetirse las inyecciones hasta que la parálisis facial se resuelva por completo. La técnica ha demostrado ser eficaz para reducir el lagofthalmos paralítico y controlar la queratopatía por exposición. La técnica también es segura y rápida.	El gel de AH es un técnica no quirúrgica, mínimamente invasiva y segura que mejora el ectropión cicatricial, pero tiene resultados estéticos pobres, lo que limita su uso. Este tratamiento puede ser considerado en pacientes que rechazan o no son candidatos a cirugía puesto que el resultado estético no sería aceptable para muchos pacientes.
Conflictos de interés	Un autor es consultor médico para Medicis	Declaran que no tienen	Declaran que no tienen
Comentarios	Retrospectivo, con un número pequeño de pacientes con diferentes etiologías. El periodo de seguimiento es muy variado y limitado a unos cuantos pacientes.	Sesgo de selección, pocos participantes, aunque buen diseño con criterios de inclusión/exclusión claros	Sesgo de selección. Pocos casos.

Estudio		
Autor principal	Taban	Xi
Año	2009	2019
Título	Nonsurgical management of congenital eyelid malpositions using hyaluronic Acid gel	The Injection for the Lower Eyelid Retraction: A Mechanical Analysis of the Lifting Effect of the Hyaluronic Acid
País, Región	Estados Unidos, California	China, Shanghai
Idioma	Inglés	Inglés
Diseño del estudio		
Periodo de estudio	Enero 2007- Diciembre 2007	Octubre 2013- Octubre 2015
Tipo de estudio	Retrospectivo	Retrospectivo. Serie de casos
Participantes		
N.º pacientes	5 (10 párpados)	27 (54 párpados)
Criterios de inclusión	Pacientes con malposiciones palpebrales congénitas tratadas con AH	Pacientes de la clínica con retracción del párpado inferior tratados con AH
Criterios de exclusión		Laxitud en el párpado inferior: test positivo de «distraction and snap»
Edad Media/rango	1/ 2días-23meses	40,6/ 32-54
Sexo (n/% hombres y mujeres)	Hombres: 3 (60) Mujeres: 2 (40)	Hombres: nil Mujeres: 27 (100%)
Condición clínica	1 Ectropión párpado superior. 1 retracción párpado inferior. 1 malposición por órbita poco profunda. 2 epiblefaron	Retracción palpebral inferior
Etiología	2 Síndrome de Down. 1 síndrome de Crouzon. 1 Craniosinostosis. 1 epiblefaron	13 retracción involuntaria. 14 post-blefaroplastia
Objetivo	Describir una alternativa de tratamiento no quirúrgico para las malposiciones congénitas de los párpados, incluida la retracción del párpado, el ectropión, el euriblefaron y las anomalías asociadas con una órbita poco profunda, utilizando un relleno de gel de ácido hialurónico.	Esclarecer las bases biofísicas de introducir AH bajo el músculo orbicularis y realizar un análisis mecánico de los rellenos inyectados en el párpado inferior y a partir de esto verificar la eficacia del método mediante una serie de casos.
Ácido Hialurónico		
Tipo de ácido o nombre comercial	Restylane (Medicis Corp., Scottsdale, Ariz.)	Restylane Type II Hyaluronic acid

Estudio		
Autor principal	Taban	Xi
Volumen inyectado	0,4 cc	1-1,5 cc
Calibre de la jeringuilla	30	
Método de inyección	Se inyectó gel de ácido hialurónico en pequeñas cantidades a través de múltiples puntos de punción pequeños a lo largo del párpado superior o inferior, evitando el área adyacente a los canalículos. Se utilizó un abordaje en capas con múltiples inyecciones finas y filiformes profundas en el músculo orbicular de los ojos para evitar la deposición superficial o excesiva de gel en cualquier área. Se colocó gel de ácido hialurónico en las regiones pretarsal y / o preelevador / septal hasta la mejoría del lagofthalmos sin ocluir el eje visual. Para el epiblefaron, el gel se colocó en el plano de los retractores del párpado inferior, con el objetivo de rotar el margen del párpado y las pestañas en una orientación normal, el gel actúa como un stent estirando la laminilla posterior y ayudando a evertir el párpado.	Se inyectó AH en tres puntos separados a lo largo del margen óseo en el área del párpado inferior. Se inyectó 0,4-0,6 ml de AH en el punto medio que estaba debajo de la pupila, 0,4-0,6 ml en el punto externo y 0,1-0,2 ml en el punto interno. Durante la inyección, la aguja se insertó verticalmente desde la superficie de la piel hasta la superficie del hueso. El AH se colocó en el plano profundo del músculo orbicularis. La cantidad de inyección se individualizó en cada caso. Por lo general, se comenzó la inyección desde el punto lateral, se observó de cerca la posición del margen del párpado inferior durante el procedimiento y se detuvo cuando se logró una mejoría y simetría suficientes en ambos lados. La inyección en el punto interno podría omitirse si no hubiera una deficiencia evidente de tejido blando. Posteriormente se aplicó compresión de hielo. Todos los tratamientos en este estudio fueron realizados por un cirujano senior (H.S.).
Comparador	Pre-post	Pre-post
Resultados		
Párpado tratado	Bilateral: párpados superiores e inferiores	Párpado inferior
Tiempo de seguimiento	4 pacientes: 11,8 meses (6-22 meses)	9 meses
Medidas de Resultado	Lagofthalmos (mm)	MRD2

Estudio		
Autor principal	Taban	Xi
Mejora o resolución de la condición	Todos los pacientes mostraron una resolución completa del lagofthalmos inmediatamente tras el tratamiento con AH. La mejora media del lagofthalmos fue de 4,5 mm (rango 2-7 mm). Los beneficios del tratamiento se mantuvieron en todos los casos tras el tiempo de seguimiento. Hubo una disminución no estadísticamente significativa en el MDR1 y/o MRD2, sin obstrucción del axis visual.	26 Pacientes tuvieron una corrección inmediata tras el tratamiento, sin recurrencia tras 9 meses de seguimiento. La mejora media de MRD2 inmediatamente tras el tratamiento fue de 0.84 mm y tras 9 meses de seguimiento 1,19 mm. Solo en un caso el tratamiento no fue efectivo ni post-inyección ni tras 9 meses. (inyección 3 meses tras blefaroplastia)
Reintervenciones	1 paciente reintervenido a los 2 días	No reportan reintervenciones
Eventos adversos/ Complicaciones	Leves y transitorios: equimosis, edema, irregularidades del contorno y sensibilidad en la zona de inyección	No reportan efectos adversos, solo que ningún paciente presentó efecto Tyndall
Conclusiones	Las malposiciones congénitas de los párpados son raras, pero a menudo requieren una intervención temprana. Los resultados son comparables con su uso en casos de adultos. El efecto temporal del relleno ofrece la capacidad de ajustar provisionalmente la posición del párpado con el tiempo, eliminando así las posibles morbilidades de la intervención quirúrgica en las primeras etapas de la vida en estos pacientes que suelen ser prematuros y en mala situación de salud general, y las inyecciones se pueden repetir para mantener el efecto. Se necesitan estudios prospectivos a largo plazo para determinar la eficacia clínica a lo largo del tiempo y el potencial de remodelación permanente debido al estiramiento de los tejidos blandos. Incluso si la cirugía eventualmente se vuelve necesaria, el paciente sería mayor y potencialmente con mejor salud para someterse a una cirugía invasiva con un mejor resultado, dado el crecimiento de los tejidos circundantes.	La retracción del párpado inferior (excluidos la laxitud palpebral, la contractura de la cicatriz y el edema) podría tratarse mediante la inyección de ácido hialurónico debajo del músculo orbicular. El ácido hialurónico en esta situación actuó como un levantador porque el relleno cambió el equilibrio de fuerza del párpado inferior, lo que lo obligó a desplazarse hacia arriba para obtener el nuevo equilibrio.
Conflictos de interés	RAG es consultor médico para Medicis	No referidos
Comentarios	Número pequeño de pacientes con diferentes condiciones congénitas, variabilidad del grado de lagofthalmos y queratopatía. El periodo de seguimiento es corto y limitado a unos pacientes.	Tiempo de seguimiento corto.

Anexo 4. Tabla de evidencia de revisión sistemática

Tabla 3. Tabla de evidencia de la revisión sistemática incluida

Estudio	
Autor principal	Worley
Año	2020
Título	Approach to treatment of cicatricial ectropion: a systematic review and meta-analysis comparing surgical and minimally invasive options
País, Región	Estados Unidos, Chicago
Idioma	Inglés
Diseño del estudio	
Tipo de estudio	Revisión sistemática y meta-análisis
Periodo de estudio	1960- Agosto 2019
Objetivo	Encontrar soluciones o enfoques mínimamente invasivos como alternativa viable a la cirugía para ectropión cicatricial.
Criterios de inclusión	Estudios que traten directamente sobre el tratamiento de cualquier paciente con ectropión cicatricial y que contengan datos del resultado relacionados con la respuesta clínica y la apariencia estética final.
Criterios de exclusión	Estudios que omitieran las principales medidas de resultado de la intervención o tuvieran datos incompletos sobre las características de los pacientes.
Descripción Estudios Incluidos	
N estudios y tipo (nº pacientes)	31 (299 casos) 23 estudios evalúan intervenciones quirúrgicas (255 pacientes) 5 Estudios evalúan uso de AH (30 pacientes) 1 Estudio utiliza injertos de grasa autóloga (1 paciente) 1 estudio utiliza láser Nd:Yag (4 pacientes) 1 Estudio tazarotene tópico (1 paciente)
Calidad de los estudios incluidos	Para medir la heterogeneidad se utilizó ROBINS-I. En el grupo quirúrgico no se observa asimetría significativa, en el grupo de AH un estudio (un solo caso) causa la heterogeneidad. Hay una mezcla entre riesgo de sesgo moderado y elevado debido a descripción incompleta de las características de los participantes, definición no explícita de la variable de exposición, o falta de detalles sobre el tiempo de seguimiento. Todos estas faltas son típicas de estudios observacionales pequeños.
Descripción población estudios incluidos	Edad media: 68,4 años. Ratio hombres/mujeres 1,6:1. Tiempo medio de seguimiento en 25 estudios: 13 meses
Intervención	
Descripción del tratamiento	Cirugía. AH. Injertos de grasa autóloga. Láser Nd:Yag 1064nm. Tazarotene 0,1% tópico

Estudio	
Autor principal	Worley
Volumen inyectado	No lo reportan
Calibre de la jeringuilla	No lo reportan
Método de inyección	No lo reportan
Comparador	Pre-post. Resolución Ectropión
Resultados	
Medidas de resultado	Proporciones (IC 95%)
Mejora o resolución de la condición	<p>La proporción de pacientes que lograron una respuesta completa a la intervención quirúrgica fue 0,79 (IC 95% 0,70-0,88). Para la respuesta parcial, la media combinada fue 0,18 (IC 95% 0,14-0,21).</p> <p>Con respecto a las estrategias mínimamente invasivas, la corrección del ectropión con inyección de AH tuvo una resolución completa de 0,63 (IC 95% 0,54-0,72) y una tasa de respuesta parcial de 0,27 (IC 95% 0,22-0,33). La tasa de respuesta completa de la inyección de ácido hialurónico fue estadísticamente ($p > 0,01$) no inferior a la intervención quirúrgica tradicional.</p> <p>La transferencia de grasa fue efectiva en el reporte de un caso de un paciente con ictiosis, el injerto de grasa fue capaz de revertir el ectropión cicatricial similar a la corrección quirúrgica. Un estudio evaluó el uso de láser y mostró una resolución completa del ectropión en tres casos y una resolución parcial en un caso. Finalmente, un paciente con ictiosis recibió crema de tazarotene tópico al 0,1% y reportó una respuesta completa de su ectropión. La recurrencia del ectropión en pacientes con cirugía fue del $8,2 \pm 1,1\%$ y para AH de $49,6 \pm 7,6\%$ tras 6-12 meses posteriores a la inyección de AH.</p>
Eventos adversos/Complicaciones	No reportan datos sobre efectos adversos
Conclusiones	El tratamiento quirúrgico del ectropión cicatricial sigue siendo el enfoque estándar, aunque la corrección mínimamente invasiva con ácido hialurónico puede ser una opción viable. El injerto de grasa puede producir resultados similares a los de la corrección quirúrgica tradicional, pero solo un informe de caso único demuestra su eficacia. Es probable que la estética esté relacionada con la técnica y el tipo de relleno de ácido hialurónico.
Conflictos de interés	Declaran que no tienen
Comentarios	Estudios con riesgo de sesgos elevado. La mayoría de los estudios son de un solo caso y unicéntricos. No hay una medida común de grado de ectropión cicatricial, ni datos sobre reintervenciones.

Anexo 5. Evaluación IHE

Tabla 4. Tabla de valoración del riesgo de sesgo de los estudios observacionales (series de casos) incluidos, con la herramienta de IHE.

Estudio	Lista de comprobación con 19 criterios: estudios de análisis crítico de un solo grupo																	TOTAL POSITIVOS				
	?Estaba la hipótesis/finalidad/ objetivo del estudio señalada claramente?	?Se realizó el estudio de forma prospectiva?	?Se reclutaron los casos en más de un centro?	?Se reclutaron los pacientes de forma consecutiva?	?Se incluyeron en el estudio descrito las características de los pacientes?	?Se indicaron con claridad los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y de exclusión) para participar en el estudio?	?Se incorporaron los pacientes al estudio en una fase similar de la enfermedad?	?Se describió con claridad la intervención de interés?	?Se describieron con claridad intervenciones adicionales (co-intervenciones)?	?Se establecieron a priori las variables resultado relevantes?	?Se midieron las variables resultado relevantes con métodos objetivos/subjetivos apropiados?	?Se midieron las variables resultado relevantes antes y después de la intervención?	?Para analizar las variables resultado relevantes se utilizaron los test estadísticos apropiados?	?El tiempo de seguimiento fue lo suficientemente largo como para que los eventos y resultados importantes ocurrieran?	?Se informó de las pérdidas en el seguimiento?	?Proporcionó el estudio estimaciones de la variabilidad aleatoria en el análisis de las variables resultado relevantes?	?Se comunicaron los eventos adversos?		?Los resultados respaldaban las conclusiones del estudio?	?Se informó tanto de conflictos de interés como de fuentes de financiación del estudio?		
Fezza <i>et al.</i> 2008	+	+	-	+	+	-	+	+	N/A	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	12/18	
Goldberg <i>et al.</i> 2007	+	-	-	+	+	+	+	+	N/A	+	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	14/18
Mancini <i>et al.</i> 2009	+	-	-	+	+	+	+	+	N/A	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	13/18
Mancini <i>et al.</i> 2011	+	-	-	+	+	-	+	+	N/A	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	13/18
Martin-Oviedo <i>et al.</i> 2013	+	-	-	+	+	+	+	+	N/A	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	14/18
Romero <i>et al.</i> 2013	+	-	-	+	+	-	+	+	N/A	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	12/18
Taban <i>et al.</i> 2009	+	-	-	+	+	-	+	+	N/A	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	14/18
Xi <i>et al.</i> 2019	+	-	-	+	+	+	+	+	N/A	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	14/18

Anexo 6. Evaluación AMSTAR

Tabla 5. Tabla de valoración del riesgo de sesgo de la revisión sistemática incluida, con la herramienta AMSTAR 2.

Referencia	Worley et al. 2019
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO?	Si
2. ¿Contenía el informe de la revisión una declaración explícita de que los métodos de revisión se habían establecido antes de la realización de la revisión y justificaba el informe cualquier desviación significativa del protocolo?	No
3. ¿Explicaron los autores de la revisión su selección de los diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	Si
4. ¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia integral de búsqueda de literatura?	No
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por pares?	Si
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por pares?	No
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con el detalle suficiente?	No
9. ¿Utilizaron los autores de la revisión una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo (RoB) en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	Si
10. ¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiación para los estudios incluidos en la revisión?	No
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	No
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del RoB en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	No
13. ¿Los autores de la revisión dieron cuenta del RoB en estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	No
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si
15. Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	No
16. ¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido la financiación que recibieron para realizar la revisión?	Si

**Dominios críticos en negrita

La aplicación de Amstar 2 muestra 6 debilidades críticas, por lo que la confianza de la revisión sistemática es críticamente baja.

