

11234

17
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FUNDACION HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ

DEPARTAMENTO DE ESTRABISMO

TOXINA BOTULINICA EN ESTRABISMOS
PARALITICOS

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
CIRUJANO OFTALMOLOGO
P R E S E N T A :
DR. GILBERTO VIRGILIO ROSALES COELLO

ASESORES: DRA. GLORIA A. CAMPOMANES
DR. DAVID ROMERO APIS
DR. MARIO ACOSTA SILVA



MEXICO, D.F.

NOVIEMBRE DE 1999.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

0279444



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A G R A D E C I M I E N T O S

A DIOS:

Por darme la oportunidad de vivir.

A MIS PADRES Y HERMANOS:

Por el apoyo incondicional que me ofrecen.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS:

Por acompañarme en estos años de estudio.

A MIS MAESTROS:

Por la enseñanza que me brindaron en estos años, con especial atención al Departamento de Estrabismo en donde recibí un apoyo incondicional.

AL HOSPITAL "FHNSL":

Es la institución que me ha dado la oportunidad de realizar mis estudios de postgrado, agradeciendo su confianza.

I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	2
HIPOTESIS.....	9
OBJETIVO.....	9
JUSTIFICACION.....	10
MATERIAL Y METODOS.....	10
RESULTADOS.....	12
DISCUSION.....	20
REFERENCIAS.....	25

INTRODUCCION

La toxina botulínica se ha utilizado con buenos resultados, en otros países para el tratamiento de las parálisis del III, IV y VI nervios.

La inyección se aplica en el músculo antagonista homolateral que entra en hiperfunción después de una parálisis.

El procedimiento se ha utilizado en casos agudos con resultados variados según el caso y el nervio a tratar.

El fundamento para la aplicación de la toxina botulínica tipo A en estrabismos paralíticos es que si igualamos las fuerzas de un músculo paralizado, provocando una parálisis temporal de su antagonista la recuperación del primero será más rápida y fuerte, con lo que se logrará un alineamiento más rápido y acortamiento del período incapacitante de diplopia para el paciente.

El interés en realizar este estudio es: Conocer si en nuestras manos la toxina botulínica tipo A (BOTOX) es un procedimiento efectivo en los casos del III, IV y VI nervios.

Si cualquiera de las parálisis responde de la misma manera y con la misma dosis no importando el grado de función del músculo ni la antigüedad de la lesión.

Conocer si el recto medial en caso del VI nervio requiere la misma dosis que el recto lateral en caso del III nervio o que el oblicuo inferior en caso de IV nervio.

Si es necesario aplicar la toxina sólo en el antagonista homolateral o si es necesario en el contralateral también, en caso del recto medial y lateral.

Si los casos paréticos leves responden mejor o no que los severos. Que se logra en los paralíticos recientes y antiguos.

Si hay nervios que son más difíciles de recuperar que otros.

Para ello utilizamos todos los casos de parálisis de músculos extraoculares sin problema neurológico y observamos los resultados en cada caso y cada nervio.

A N T E C E D E N T E S

ESTRABISMOS PARALITICOS.

Es de importancia diferenciar una paresia de una parálisis: La paresia es una alteración inervacional que afecta la acción muscular parcialmente y la parálisis la afecta en su totalidad. Clínicamente se pueden diagnosticar mediante la exploración de la excursión del movimiento en su campo de acción, valorando el grado de limitaciones de menos de 4+ (paresia) y 4 o más + (parálisis).

Se puede complementar el diagnóstico con la prueba de la pinza activa (movimiento sacádico y contracción sostenida); otra prueba de ayuda diagnóstica es la electromiografía.

Es conveniente precisar el o los músculos afectados, el grado de diplopia y tipo de desviación.

Es fundamental la búsqueda de la etiología. En ocasiones la etiología es evidente; otras veces es dudosa; es necesario investigarla mediante un examen general, neurológico, biológico y radiológico. Según los casos, se realizará una TAC (Tomografía Axial Computarizada) o RM (Resonancia Magnética) (1); puede ser útil una punción lumbar o una arteriografía, según la etiología sospechada.

Las parálisis oculomotoras en los niños son raras, las más frecuentes son: traumáticas, tumorales e infecciones virales. En el adulto las principales causas de parálisis oculomotoras son las alteraciones de la microvasculatura, traumática y tumorales.(1,2)

III nervio: Las afecciones tumorales no son raras y consisten sobre todo en tumores invasivos del tronco: glioma, astrocitoma, pinealoma y tumores a distancia.

Una vez que el III par abandona el tronco puede sufrir las consecuencias de las lesiones meníngeas (infección, tumor, problemas vasculares) o una compresión.

Las causas infecciosas están representadas, por procesos generales (encefalitis, meningitis, virosis) o por una inflamación local, cuyo primer lugar lo ocupa la celulitis orbitaria.

En el III nervio del diabético la evolución del cuadro clínico con inicio brusco y recuperación total o parcial, sugiere que la etiología es de causa vascular. Algunos pacientes manifiestan un dolor intenso supra o retroocular. La evolución espontánea, tanto el dolor como la afectación en el movimiento oculomotor suelen disminuir progresivamente.(1,2)

Cuadro clínico: La lesión completa del III nervio produce ptosis e incapacidad para mover los ojos hacia arriba, abajo y adentro. En reposo el ojo permanece desviado hacia abajo y en dirección temporal. Es fundamental comprobar si el esfínter del iris está afectado o no, determinando el tamaño y grado de reactividad de la pupila, para ayudar a precisar la localización de la lesión y probables etiologías.

Además existen las parálisis musculares aisladas del III par, con o sin afectación pupilar, afectando en forma total o parcial uno o varios músculos; se reconocen 4 síndromes neurológicos con participación del III nervio: Sx Claude, Sx de Weber, Sx de Benedikt y Sx Nothnagel.(1)

La alteración del III par con midriasis por aneurismas (de la arteria comunicante posterior o de la arteria cerebral posterior) produce una parálisis aguda, completa, dolorosa y aislada del III par con midriasis arreactiva.

El respeto de la pupila es la característica esencial de la parálisis dolorosas y solitarias del III nervio producidas por alteración de la microvasculatura en pacientes con diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedades del colágeno.

Tratamiento: En desviaciones menores de 15 dioptrías prismáticas pueden emplearse membranas prismáticas, recomendadas por Jampolsky en 1971.

La toxina botulínica se inyecta en el músculo recto lateral del ojo afectado, encontrando buenos resultados según algunos autores. (3,4) Con ello disminuye la desviación ocular en posición primaria de la mirada, la diplopia y evita la contractura del recto lateral (rara), así como ayuda dando así a la recuperación del músculo parético.

La mejoría de la paresia, la desviación en la posición primaria de la mirada y la diplopia, disminuyen considerablemente la frecuencia de la intervención quirúrgica. (3,4,5)

IV nervio: La lesión puede ser nuclear o fascicular; el núcleo troclear por enfermedad intrínseca del tronco cerebral (meduloblastoma, ependinoma, tumor metastásico, esclerosis múltiple, malformación arteriovenosa) no se diferencia fácilmente de la parálisis fascicular del nervio.(1)

La paresia bilateral del IV par ocurre cuando se afectan los fascículos de ambos nervios en el velo medular anterior como consecuencia de compresión, isquemia, hemorragia o generalmente traumatismo. La lesión intrínseca del mesencéfalo produce paresia del IV par con Sx de Horner contralateral.

Los traumatismos craneales, sobre todo contusiones frontales, representan la causa más común uni o bilateral del IV par. La segunda causa más frecuente es la neuropatía isquémica, asociada generalmente a una alteración de la microvasculatura.(1,2)

Cuadro clínico: El diagnóstico se hace desde la PCC; el paciente inclina la cabeza hacia el lado contrario al ojo afectado, por ser el sitio en donde se neutraliza la hipertropía.

El diagnóstico se hace fácilmente siguiendo los 3 pasos de Parks (10) :

1-Hipertropía del ojo parético en posición primaria de la mirada (PPM), pequeña, menor a 15 dioptrías prismáticas.

2-Mayor hipertropía del ojo parético en aducción, por gancho del oblicuo inferior en hiperfunción.

3-Hipertropía del ojo afectado al inclinar la cabeza hacia el lado de la lesión.(maniobra de Bielchowsky).

Tratamiento: En la parálisis del IV par aguda se puede tratar con toxina botulínica, aplicada el músculo oblicuo inferior antagonista del músculo oblicuo superior afectado, pudiendo aliviar la hipertropía, la posición compensadora de cabeza y la diplopía. (8,11)

VI nervio: Las causas de lesión nuclear y fascicular del VI par comprenden los tumores protuberanciales y cerebelosos, la encefalopatía de Wernicke y las enfermedades desmielinizantes.

Otras causas son afectación en microvasculatura con recuperación frecuente o traumática o tumoral de + a 6+ con menor recuperación.

Cuadro clínico: En el diagnóstico del paciente con parálisis del VI par, se observa al paciente con una endotropía que progresa rápidamente, limitación de abducción, PCC con objeto de eliminar la diplopía, rotando su cabeza hacia el lado del ojo paralítico. El síntoma característico es la diplopía homónima. (5)

Los casos de parálisis aguda del VI par en cualquier edad u origen deben ser observados sin tratamiento por 3 a 4 semanas, si la mejoría empieza dentro del primer mes, será progresiva y completa. Después de un mes, si persiste la diplopía es discapacitante. (5,12)

Tratamiento: La inyección de toxina botulínica en el músculo recto medial, que es músculo antagonista del músculo paralizado (recto lateral), en la mayoría de los casos elimina la necesidad de corrección quirúrgica. Se utiliza para la denervación farmacológica del músculo antagonista, ayudando de este modo a prevenir la contractura del recto medial y la recuperación del recto lateral. El resultado del balance muscular facilita la recuperación del músculo parético con la recuperación del recto lateral. Un recto medial débil por efecto de la toxina botulínica, permite restaurar el alineamiento en la posición primaria de la mirada y recuperación del recto lateral con marcada mejoría en la abducción; cuando no se logra el alineamiento se procede a la cirugía. (6,7,8,9)

TOXINA BOTULINICA

El *Clostridium Botulinum* es un grupo heterogéneo de microorganismos anaerobios grampositivos, que forman esporas subterminales, que se encuentran en el suelo y en el ambiente marino de todo el mundo y elaboran la "toxina bacteriana" más potente que se conoce. Existen de la A hasta el G se distinguen por las especificidades antigénicas de sus toxinas.

Se han descrito 8 tipos (A,B,C1,C2,D,E,F, y G) Todas ellas son neurotoxinas excepto la C2 que es una citotoxina de oscuro significado.

La neurotoxina activa (150,000 Da) esta compuesta de una cadena pesada (100.000 Da) que se une a un receptor y permite que la cadena ligera (50.000 Da) sea translocada al interior de la célula nerviosa. (1,12,15,16)

La toxina botulínica se liga a receptores en la superficie más externa de la membrana de la terminación sináptica neuromuscular. En la internalización la toxina suprime la liberación cuantica y no cuantica de acetilcolina (Ach) dependiente del Ca^{++} . La liberación de cuantos de neurotransmisores se relacionan con la transmisión neuromuscular evocada del impulso nervioso, mientras que la liberación no cuantica espontanea es altamente responsable para la producción de pequeños potenciales de placa terminal. La toxina induce un tercer tipo de liberación de transmisor que es insensible a otros flujos iónicos transmembrana o a la depolarización de la membrana terminal nerviosa. Esta liberación secretoria de Ach implica una función trófica sobre las fibras musculares limitando así la severidad de los efectos post-sinápticos menos extensos que los producidos por una denervación axonal.(1,12,15,16)

La toxina botulínica presenta 3 reacciones (porciones activas de la molécula):

1. En la primer reacción se une a receptores situados exclusivamente sobre las terminales nerviosas; éstas son específicas para la toxina del Clostridium.
2. El segundo campo de acción permite que la toxina entre al citoplasma del nervio desde las vesículas.
3. En la tercera reacción actúa como una enzima; cada tipo de toxina corta un sitio diferente y específico sobre una de las tres proteínas requeridas para unir las vesículas a la membrana nerviosa, para exocitosis de la acetilcolina.

Esta parte enzimática de la molécula botulínica no es transportada por flujo axoplásmico, sino que se queda activa en la terminal nerviosa por 1 a 3 meses dependiendo de la edad y de la dosis.

Las primeras investigaciones de la toxina botulínica A fueron emprendidas por Justinus Kerner y se publicaron en 1817-1822 (extrajo la toxina de los embutidos).

El tratamiento farmacológico comenzó con Scott a principios de 1970, con la inyección de varios fármacos en músculos extraoculares como una alternativa al tratamiento quirúrgico del estrabismo. Él experimentó con inyecciones directas de varias neurotoxinas dentro de los músculos extraoculares.

Teorizó que la parálisis temporal de un músculo extraocular producida por denervación química podría resultar en un cambio en el alineamiento del ojo.

Llevó un período de investigación de 10 años, regulado por la FDA, con más de 8000 inyecciones de toxina botulínica tipo A administradas en humanos. En 1990 la toxina botulínica tipo A (Oculinum, Allergan Pharmaceuticals, Irvine, CA) fue aprobada y removida del estatus de investigación por la FDA y permitida para su uso especializado terapéutico. (12,13,14)

El contenido de Ach de las vesículas sinápticas varían desde 1,000 a 50,000 moléculas por vesícula y se ha calculado que una sola terminal nerviosa motora contiene 300,000 o más vesículas. Además, se presenta una cantidad incierta pero significativa de Ach en el citoplasma extravesicular.

La terminación nerviosa colinérgica y la célula post-sináptica están separadas por la hendidura sináptica. La colina es transportada a la terminación nerviosa por un acarreador que también transporta un ión de Na^+ , utilizando el gradiente de Na^+ como fuente de energía. Dentro de la terminación, la colina se combina con acetato activado (Ac CoA), en una reacción catalizada por la acetiltransferasa de colina, para formar acetilcolina (Ach).

La formación de vesículas de almacenamiento se inicia por el depósito de moléculas de clatrina en la superficie interna de la membrana terminal (estructura en forma de cerca en torno a la vesícula nueva). Al separarse de la superficie, se forma una "vesícula compleja" que al final da origen a una vesícula de almacenamiento madura. La Ach se introduce a la vesícula por la acción de un acarreador que utiliza el flujo de protones al exterior como fuente de energía. El ATP y el proteoglicano (PG) también se almacenan en la vesícula. La liberación del transmisor ocurre cuando un potencial de acción, conducido a lo largo del axón con el concurso de conductos del sodio sensibles a voltaje, invade la terminación nerviosa. Los conductos del calcio sensibles al voltaje en la membrana terminal se abren, lo que permite la entrada de calcio.

Se piensa que el aumento de calcio intracelular ocasiona fusión de las vesículas con la membrana superficial de lo que resulta en expulsión por exocitosis de Ach, ATP y proteoglicanos hacia la hendidura sináptica. Este paso se bloquea con toxina botulínica. La Ach que llega a los receptores pre y post-sinápticos modifica la función de la célula correspondiente. (12,15,16)

La inyección de la toxina botulínica en los músculos extraoculares probablemente es difusa a todos los tipos de fibras, pero los cambios estructurales son más aparentes en un tipo de fibra, específicamente en aquellas de la región de la placa terminal de las fibras simples orbitarias.

Las diferencias entre la denervación farmacológica y quirúrgica pueden ser atribuidas a las terminaciones sinápticas intactas con la aplicación de toxina, la cual puede ejercer una regulación neurotrófica que mantiene la integridad estructural de las fibras musculares.

Se ha demostrado que existe una íntima relación donde la red vascular capilar se adapta proporcionalmente a la demanda del metabolismo oxidativo, como una consecuencia del cambio en la fuerza dinámica de los músculos antagonistas que a largo plazo, con la recuperación de la función, proporciona a las fibras musculares paralizadas más pequeñas y presumiblemente más débiles, un mejor aporte metabólico que el recibido por las fibras normales.

Una de las consecuencias a largo plazo de la parálisis producida por la toxina botulínica en los músculos, puede ser un cambio en la tensión-longitud y la fatigabilidad de las fibras musculares simples orbitarias.(12,17)

En el tratamiento del estrabismo la toxina botulínica se utiliza con un método especial. Se inyecta la toxina botulínica por medio de un electrodo monopolar, insertada directamente en el músculo apropiado, que proporciona un registro electromiográfico de dicho músculo; así también se utiliza una aguja conectada por un amplificador EMG audible. La aguja es pasada a lo largo del cuerpo muscular y es aproximada a 2.5 cm. por dentro de la inserción muscular donde se libera la cantidad deseada de toxina.(13)

En México se ha aplicado la toxina botulínica en músculos extraoculares con la visualización directa de los mismos, sin utilizar el EMG, sin encontrar diferencias significativas entre ambos procedimientos.(7) En niños se aplica con sedación y en quirofano, en adulto se utiliza solamente anestesia tópica.

La presentación comercial de toxina botulínica tipo A es liofilizado, es en presentación de 100 unidades en un frasco, para ser reconstituido con solución salina sin preservativos (0.9% de Cloruro de Sodio).

En nuestro hospital se diluye el liofilizado de 100 unidades en 4 cc de sol. salina sin preservativos, resultando 25 unidades por 1 cc, lo cual significa 2.5 unidades X 0.1 cc. Debe tenerse cuidado para no producir hemorragia o perforación ocular, sobretodo en miopia por el adelgazamiento escleral.

Con la aplicación de toxina botulínica se pueden presentar las siguientes complicaciones:

- Ptosis palpebral (complicación transitoria más frecuente).
- Desviaciones consecutivas con limitación de movimiento
- Desviación vertical.
- Hemorragia subconjuntival.
- Perforación ocular.

H I P O T E S I S

El uso de toxina botulínica en pacientes con parálisis del III, IV y VI nervio, es de utilidad clínica, ya que la toxina botulínica origina cambios en la relación longitud/fuerza, tanto del músculo inyectado como del paralítico y cambios estructurales como: disminución de la vascularidad capilar y reducción del diámetro de las miofibrillas, las cuales, dan como resultado, la disminución de la incidencia de hiperfunción y contractura del músculo yunta, así como también, cambios transitorios o definitivos de la binocularidad.

O B J E T I V O

General:

-Valorar la mejoría de la desviación.

-Demostrar si la inyección de toxina botulínica en el músculo antagonista de un músculo paralítico logra el alineamiento y binocularidad de los pacientes con III, IV y VI nervio.

En nuestro hospital se diluye el liofilizado de 100 unidades en 4 cc de sol. salina sin preservativos, resultando 25 unidades por 1 cc, lo cual significa 2.5 unidades X 0.1 cc. Debe tenerse cuidado para no producir hemorragia o perforación ocular, sobretodo en miopia por el adelgazamiento escleral.

Con la aplicación de toxina botulínica se pueden presentar las siguientes complicaciones:

- Ptosis palpebral (complicación transitoria más frecuente).
- Desviaciones consecutivas con limitación de movimiento
- Desviación vertical.
- Hemorragia subconjuntival.
- Perforación ocular.

H I P O T E S I S

El uso de toxina botulínica en pacientes con parálisis del III, IV y VI nervio, es de utilidad clínica, ya que la toxina botulínica origina cambios en la relación longitud/fuerza, tanto del músculo inyectado como del paralítico y cambios estructurales como: disminución de la vascularidad capilar y reducción del diámetro de las miofibrillas, las cuales, dan como resultado, la disminución de la incidencia de hiperfunción y contractura del músculo yunta, así como también, cambios transitorios o definitivos de la binocularidad.

O B J E T I V O

General:

- Valorar la mejoría de la desviación.
- Demostrar si la inyección de toxina botulínica en el músculo antagonista de un músculo paralítico logra el alineamiento y binocularidad de los pacientes con III, IV y VI nervio.

En nuestro hospital se diluye el liofilizado de 100 unidades en 4 cc de sol. salina sin preservativos, resultando 25 unidades por 1 cc, lo cual significa 2.5 unidades X 0.1 cc. Debe tenerse cuidado para no producir hemorragia o perforación ocular, sobretodo en miopia por el adelgazamiento escleral.

Con la aplicación de toxina botulínica se pueden presentar las siguientes complicaciones:

- Ptosis palpebral (complicación transitoria más frecuente).
- Desviaciones consecutivas con limitación de movimiento
- Desviación vertical.
- Hemorragia subconjuntival.
- Perforación ocular.

H I P O T E S I S

El uso de toxina botulínica en pacientes con parálisis del III, IV y VI nervio, es de utilidad clínica, ya que la toxina botulínica origina cambios en la relación longitud/fuerza, tanto del músculo inyectado como del paralítico y cambios estructurales como: disminución de la vascularidad capilar y reducción del diámetro de las miofibrillas, las cuales, dan como resultado, la disminución de la incidencia de hiperfunción y contractura del músculo yunta, así como también, cambios transitorios o definitivos de la binocularidad.

O B J E T I V O

General:

-Valorar la mejoría de la desviación.

-Demostrar si la inyección de toxina botulínica en el músculo antagonista de un músculo paralítico logra el alineamiento y binocularidad de los pacientes con III, IV y VI nervio.

-Observar si se provoca mejoría de la limitación de la ducción y si se provoca mejoría de la hipertonia o contractura del antagonista.

Específico:

-Evaluar el porcentaje de pacientes que logran binocularidad y los efectos secundarios de la aplicación de toxina botulínica.

-Evaluar la dosis requerida de acuerdo al músculo, desviación y tiempo de establecido el cuadro de parálisis o parésia.

J U S T I F I C A C I O N

Al producir una parálisis transitoria del músculo antagonista, en el caso de la parálisis del VI nervio, la inyección del recto medial del ojo afectado, evita la hiperfunción y la eventual contractura del dicho músculo; además, propicia alineamiento transitorio, debido a que la parálisis inducida en el recto medial se iguala con la parálisis patológica del recto lateral. Así también se aplica la inyección de toxina botulínica en el músculo oblicuo inferior del ojo afectado con parálisis del IV nervio. En el caso del III nervio se ha inyectado la toxina en el músculo recto lateral del ojo afectado pero encontrándose hipocorrecciones, por lo que se ha tratado de aplicar la toxina en el músculo recto lateral del ojo sano además del ojo afectado (teoría inervacional), esto es debido a las características de dicho músculo que es rico en tejido elástico.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Es un estudio prospectivo, longitudinal y descriptivo.

Muestra: Todos los pacientes que presenten parálisis del III, IV y VI nervio, en el departamento de Estrabismo en los años 1998 y 1999.

-Observar si se provoca mejoría de la limitación de la ducción y si se provoca mejoría de la hipertonia o contractura del antagonista.

Específico:

-Evaluar el porcentaje de pacientes que logran binocularidad y los efectos secundarios de la aplicación de toxina botulínica.

-Evaluar la dosis requerida de acuerdo al músculo, desviación y tiempo de establecido el cuadro de parálisis o parésia.

J U S T I F I C A C I O N

Al producir una parálisis transitoria del músculo antagonista, en el caso de la parálisis del VI nervio, la inyección del recto medial del ojo afectado, evita la hiperfunción y la eventual contractura del dicho músculo; además, propicia alineamiento transitorio, debido a que la parálisis inducida en el recto medial se iguala con la parálisis patológica del recto lateral. Así también se aplica la inyección de toxina botulínica en el músculo oblicuo inferior del ojo afectado con parálisis del IV nervio. En el caso del III nervio se ha inyectado la toxina en el músculo recto lateral del ojo afectado pero encontrándose hipocorrecciones, por lo que se ha tratado de aplicar la toxina en el músculo recto lateral del ojo sano además del ojo afectado (teoría inervacional), esto es debido a las características de dicho músculo que es rico en tejido elástico.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Es un estudio prospectivo, longitudinal y descriptivo.

Muestra: Todos los pacientes que presenten parálisis del III, IV y VI nervio, en el departamento de Estrabismo en los años 1998 y 1999.

-Observar si se provoca mejoría de la limitación de la ducción y si se provoca mejoría de la hipertonia o contractura del antagonista.

Específico:

-Evaluar el porcentaje de pacientes que logran binocularidad y los efectos secundarios de la aplicación de toxina botulínica.

-Evaluar la dosis requerida de acuerdo al músculo, desviación y tiempo de establecido el cuadro de parálisis o parésia.

J U S T I F I C A C I O N

Al producir una parálisis transitoria del músculo antagonista, en el caso de la parálisis del VI nervio, la inyección del recto medial del ojo afectado, evita la hiperfunción y la eventual contractura del dicho músculo; además, propicia alineamiento transitorio, debido a que la parálisis inducida en el recto medial se iguala con la parálisis patológica del recto lateral. Así también se aplica la inyección de toxina botulínica en el músculo oblicuo inferior del ojo afectado con parálisis del IV nervio. En el caso del III nervio se ha inyectado la toxina en el músculo recto lateral del ojo afectado pero encontrándose hipocorrecciones, por lo que se ha tratado de aplicar la toxina en el músculo recto lateral del ojo sano además del ojo afectado (teoría inervacional), esto es debido a las características de dicho músculo que es rico en tejido elástico.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Es un estudio prospectivo, longitudinal y descriptivo.

Muestra: Todos los pacientes que presenten parálisis del III, IV y VI nervio, en el departamento de Estrabismo en los años 1998 y 1999.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1-Pacientes con parálisis o paresia del III, IV y VI nervio con más de 4 semanas sin mejoría clínica.
- 2-Que presenten una valoración previa del servicio de Neurooftalmología.
- 3-Que presenten una parálisis adquirida.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 1-Aquellos pacientes que presenten parálisis congénita.
- 2-Pacientes que no cumplan con las revisiones periódicas establecidas.

PROCEDIMIENTO Y CONTROL:

Se realizará la aplicación de toxina botulínica en los pacientes con parálisis del III (ambos rectos laterales) IV (oblicuo inferior del ojo afectado) y VI nervio (recto medial del ojo afectado), que no hayan presentado mejoría clínica posterior a 4 semanas de seguimiento como mínimo. Pacientes del departamento de Estrabismo de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz.

Se valoraron las siguientes variables:

- Alineamiento en la PPM.
- Versiones.
- Ducciones.
- Binocularidad.
- Alteraciones inducidas.

Se clasificaron los resultados respecto a la desviación y diplopia como:

- Buen resultado: Ortoposición o desviaciones menores a 5 dioptrías. Sin diplopia.
- Regular resultado: Corrección con la aplicación de toxina botulínica de más de 50% de la desviación inicial, continuando con diplopia.
- Mal resultado: Corrección menor del 50% de la desviación inicial. Presentando diplopia.

ASPECTOS ETICOS:

Se les notificó por escrito a cada paciente de los riesgos y beneficios del procedimiento de la aplicación de toxina botulínica, el cual firmaron como enterado y aceptaron.

RESULTADOS

Se estudiaron 36 pacientes con estrabismos paralíticos o paréticos del III, IV y VI nervios que no presentaron mejoría clínica con tratamiento médico. Cuyo cuadro tuviera al menos 2 semanas de evolución. Se excluyeron 6 pacientes que no cumplieron el seguimiento completo.

TERCER NERVIPO

Un total de 11 casos.

La edad mínima fue de 2 años y máxima 81 años (promedio 52.63 DS 27.96).

Etiología:

4 pacientes (36%) secundario a DM.

3 pacientes (27%) idiopáticos.

3 pacientes (27%) secundario a HTA.

1 paciente (10%) post-trauma.

El ojo más afectado fue el ojo derecho en 54%.

La desviación inicial oscilaba entre XT 15 a 45 dioptrías prismáticas (media de 35.45, DS 9.60) con diplopia en todos los pacientes.

El 100% de los casos presentaron parálisis incompleta.

El tiempo de evolución del cuadro parético o paralítico al ingreso fue entre 3 días a 8 meses (promedio 2.36 meses DS 2.20).

En el análisis inmediato se observó excelente respuesta en 4 pacientes (36%) con mejoría de su diplopia, una respuesta regular en 7 pacientes (64%).

Solo en 4 pacientes se obtuvo una buena respuesta con la toxina botulínica; se propuso tratamiento quirúrgico a 7 pacientes (64%) que continuaban con diplopia y una XT residual.

Continuaron con limitación de ducciones del recto medial 4 pacientes de + a ++. Como complicación se tuvo ptosis de leve a moderada en 2 casos e hipotropia de 20 dioptrías prismáticas en 1 caso. Los cuales se resolvieron en los siguientes 3 meses posterior a la aplicación de toxina botulínica.

Al analizar los resultados obtenidos en ambos grupos por el metodo de Chi 2, se observó una notable diferencia en el resultado final correspondiente a la desviación y la diplopia, siendo más efectiva la toxina botulinica en estrabismos paralíticos del VI nervio y poco efectivo en III nervio, estadísticamente significativo (P=0.0007).

La desviación inicial comparada con la desviación final en la parésia del III y VI nervio disminuyó considerablemente. (P< 0.05). (Grafica 1)

La diplopia inicial comparada con la diplopia final en la parésia del VI nervio disminuyó significativamente. (P<0.05). (Grafica 2)

III Nervio

No.de pacientes	Masculinos	Femeninos	Desviación inicial promedio	Diplopia inicial	Desviación final promedio	Diplopia final	Compliaci3n
11	82%	18%	35.45 dioptrías	100%	13.50 dioptrías	64%	2 ptosis y 1 hipotropia

III Nervio: En el 80% se aplicó en ambos rectos laterales.

No. de pacientes	Unidades de toxina botulinica aplicada.
9 pacientes	5.0 unidades
2 pacientes	7.5 unidades

III Nervio

No. de pacientes	Respuesta buena	Respuesta regular	Respuesta mala
11 pacientes	4	4	3

CUARTO NERVIO

Se estudiaron 6 casos de parálisis o paresia del IV nervio. 5 pacientes (83%) del sexo masculino y 1 paciente (16%) de sexo femenino. La edad comprendía entre 5 a 59 años (media de 31.66, DS 25.21).

Etiología:

3 pacientes (50%) secundaria a DM.

1 pacientes post-trauma.

2 pacientes idiopatico.

En 5 pacientes la afección fué del ojo derecho y en 1 paciente del ojo izquierdo. La desviación inicial oscilaba entre HT 5 a HT 18 dioptrías prismáticas. Se aplicó 2.5 unidades al músculo oblicuo inferior del ojo afectado. En la respuesta inmediata se observó excelente respuesta en 2 pacientes y los 4 pacientes restantes presentaron una respuesta regular.

IV Nervio

Desv. Inicial prom.	Diplo-pia	Sx V inicial	PCC inicial	Desv. final prom.	Diplopi a final	Sx V final	PCC final	Complica-ciones
10.3 dioptrías	100%	100 %	100%	5.6 dioptrías	74%	74%	74%	No pre-sentaron

IV Nervio

No. de pacientes	Respuesta buena	Respuesta regular	Respuesta mala
6 pacientes	1	0	5

SEXTO NERVIO

Un total de 13 casos.

La edad de los pacientes osciló entre 2 a 67 años (media de 35 años, DS 18.23).

Etiología:

5 pacientes (38%) secundario a DM.

3 pacientes (23%) post-traumática.

2 pacientes (15%) secundaria a infección viral.

2 pacientes (15%) secundaria a HTA.

1 paciente (8%) Idiopática.

El ojo afectado con mayor frecuencia fué el ojo derecho en un 69% .

La desviación inicial comprendía ET de 10 a 70 dioptrías prismáticas (media de ET 40, DS 18.09). El tiempo de evolución del cuadro parético o paralítico al ingresar al estudio varió entre 2 meses a 60 meses (media de 9.61, DS 16.01).

Se obtuvo una buena respuesta en las primeras 3 semanas post-aplicación de toxina en 10 pacientes (76.9%): de orto a XT pequeña, 3 casos continuaron en ET su respuesta fue regular ya que mejoró su desviación más del 50%, pero no corrigió. La diplopia persistió en 8 casos.

En 5 casos persistieron limitaciones de las ducciones en el recto lateral de + a ++.

Se observó ptosis leve a moderada en 2 pacientes, que cedió en los siguientes 3 meses post-aplicación de toxina.

VI Nervio

No. de pacientes	Femeninos	Masculinos	Desv. inicial promedio	Diplopia inicial	Desv. Final promedio	Diplopia final	Complicaciones
13	54%	46%	40 dioptrías	100%	0 dioptrías	0%	2 pacientes con ptosis

VI nervio

No. de pacientes	Unidades aplicadas de toxina botulínica
4 pacientes	2.5 unidades
7 pacientes	5.0 unidades
2 pacientes	7.5 unidades

VI nervio

No. de pacientes	Respuesta buena	Respuesta regular	Respuesta mala
13	10	0	0

Parálisis IV Nervio



Bleischowsky



Aplicación de Toxina Botulínica



Parálisis del III Nervio
(toxina botulínica)



Parálisis del III Nervio
(toxina botulínica)



Parálisis del III Nervio



(toxina botulinica)



Paralisi del VI. Nerv.



Fig. 1: Se compara la desviación inicial y final de los nervios III,IV y VI.

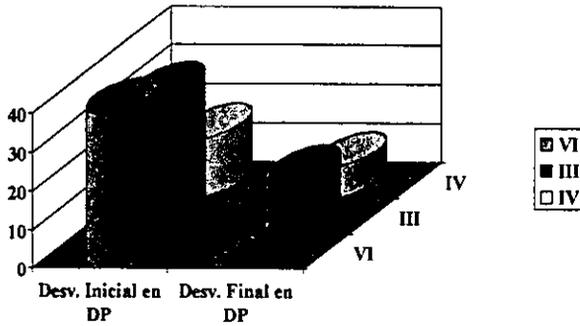
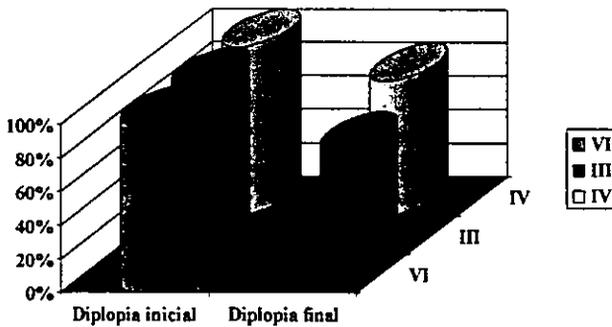


Fig. 2: Compara la diplopia inicial y la final posterior aplicación de toxina botulínica



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

DISCUSION

La prevalencia por largo tiempo del músculo paralizado o parético usualmente requiere tratamiento quirúrgico, debido a la poca recuperación de la motilidad. Los pacientes con parésia leve o una recuperación parcial de la parálisis; presentan una evolución satisfactoria con tratamiento quirúrgico.(5,18,19)

En contraste, para el tratamiento quirúrgico de la permanencia por largo tiempo de la parálisis o parésia del VI nervio las alternativas no quirúrgicas son bastante limitadas.

Mientras la oclusión por largo tiempo del ojo puede ser usado para aliviar la diplopia discapacitante, esta alternativa es cosmeticamente inaceptable e inconveniente en la mayoría de los pacientes (quienes son despojados de su visión binocular). Los prismas de Fresnel son muy útiles en el manejo de parálisis agudas para algunos pacientes, pero en ellos es insatisfactorio a largo tiempo debido a la degradación de la calidad de la imagen y diplopia persistente en ciertas posiciones de la mirada y su limitación por el uso en desviaciones de pequeño ángulo.(5)

Otra alternativa no quirúrgica es la quimiodenervación del músculo antagonista con neurotoxina A, usada frecuentemente en parálisis o parésias agudas y en casos aislados se han reportado tratamiento para casos crónicos.(20,21)

El uso de toxina botulínica tipo A tiene varias ventajas comparado con el tratamiento quirúrgico: disminuye el riesgo de isquemia en segmento anterior así como la morbilidad y se puede aplicar ambulatoriamente.

Se ha reconocido que en ciertos casos de parálisis de VI nervio adquirido puede desarrollar contractura del recto medial ipsilateral durante el periodo en el cual este no presenta fuerza oponente.(22)

La exacta fisiopatología de este proceso no esta clara, pero es frecuente afirmar que una contractura puede contribuir en una persistencia de la endotropia a pesar de la recuperación de la función del recto lateral después de algún tiempo.(22)

La denervación farmacológica del músculo antagonista ayuda a prevenir su contractura porque el resultado del balance de fuerza facilita la recuperación del músculo parético, restaurando el alineamiento de la PPM con una marcada mejoría en la abducción.

Si los pacientes no tienen respuesta favorable a la primera o segunda aplicación de toxina botulínica, una espera de tres a cuatro meses puede ser requerida antes de pensar en un manejo quirúrgico. (22,23,24)

VI NERVIO

En pacientes con VI nervio parético o paralizado, la recuperación se retrasa varios meses o se lleva a cabo lentamente; la contractura del recto medial progresa y la endotropía se incrementa. La inyección de toxina botulínica en el recto medial en estos casos no agudos permite que el recto lateral se recupere mejor si se contrapone un recto medial de longitud normal que un recto medial fuerte y acortado. Hay por tanto poco riesgo de sobre corrección permanente y se mejoran la alineación en la posición primaria de la mirada en el paciente, sirviendo para metas funcionales como cosméticas mientras que se espera la recuperación del recto lateral.

Mets and Dickey (7) estudiaron 29 pacientes con parálisis del VI nervio unilateral agudo, en el cual 27 mejoraron su desviación sin requerir cirugía con la primera dosis. Mets and Mazow (4) observaron resolución espontánea en solamente 30% de los pacientes sin tratamiento.

En éste estudio, la mejoría con toxina botulínica fue satisfactoria en 10 pacientes (77%) con la primera dosis y solo en dos casos se requirió una segunda dosis (23%).

En un estudio prospectivo por John Lee y cols. (24), no encontró diferencia significativa entre un grupo tratado con toxina y un grupo control, en la desviación final y persistencia de diplopia.

Repka y cols. encontró que 7 de 22 casos sucesivamente tratados con toxina botulínica no requirieron cirugía, así como lo reporta también Bigland en 5 de 11 casos de parálisis de VI nervio crónico. (25)

En los casos de parálisis de VI nervio crónico se incluyeron 4 pacientes de los cuales se les aplicó una segunda dosis en 3 casos, presentando una respuesta favorable del 100%.

Algunos pacientes con parálisis del VI nervio agudo se recuperaron espontáneamente, particularmente en los casos en que el daño es a nivel de la microvasculatura y el valor de tratamiento de la toxina botulínica es la rehabilitación temprana, cuando son otras causas (trauma o tumor cerebral) el resultado es pobre. (19,20,29)

De los casos crónicos la contractura del recto medial aumenta con el paso del tiempo, presentando un incremento de la desviación, por lo que previo al tratamiento, la medida de los movimientos sacádicos revela la presencia de parálisis o parésia del recto lateral. Si existe una verdadera parálisis sin actividad del recto lateral, con la aplicación de toxina botulínica una parésia del VI nervio podría ser encontrada. (5,22,29)

El tratamiento inicial de parálisis del VI nervio o parésia es de utilidad ya que nos ayuda a valorar la respuesta del recto lateral y definir un diagnóstico de parálisis cuando no existe respuesta y parésia cuando existe recuperación parcial o total de la motilidad del recto lateral.

La inyección de toxina botulínica en el músculo antagonista provee una opción en presentaciones agudas, eliminando la necesidad de corrección quirúrgica en la mayoría de los casos. En los casos crónicos la denervación farmacológica del músculo antagonista revierte o previene su contractura, el resultante balance de fuerzas facilita la recuperación del músculo parético. (29,30,31)

Debe valorarse en forma integral a los pacientes para llegar a un diagnóstico, previa a la aplicación de toxina botulínica; estableciendo la posible etiología, descartando patologías que comprometan la vida del paciente.

III NERVIO

En la parálisis o parésia del III nervio Metz and Mazow (4) reportaron que 9/9 casos que corrigieron la desviación horizontal lograron fusión en la PPM, refiriendo que la toxina puede ser un tratamiento benéfico para los casos agudos.

Saad and lee (3) corrigieron 3 de 4 casos que tenían una función residual del recto medial. Moguel y cols.(23) refieren presentar 1 de 2 casos con buen resultado en la parálisis del III nervio unilateral y 2 de 3 en parálisis del III nervio bilateral.

En nuestro estudio de 11 casos, 4 presentaron un buen resultado, 4 mejoraron parcialmente y en 3 no se obtuvo respuesta al tratamiento con toxina botulínica.

Consideramos que el recto lateral contiene mayor tejido elástico que el recto medial, por lo que necesita mayor dosis para lograr mejor resultado, en nuestro estudio aplicamos la toxina botulínica en ambos rectos laterales basándose en la teoría inervacional; sin encontrar resultados alentadores.

Se encontró que a menor tiempo de evolución mejores resultados. A pesar de usar mayor dosis y aplicar la toxina en ambos rectos laterales no se presentó la misma respuesta encontrada en la parésia del VI nervio, en el cual solo se aplicó en el recto medial, observándose una notable diferencia en el resultado final correspondiente a la desviación y diplopia, siendo más efectiva en parésia del VI nervio y poco efectiva en parésia del III nervio ($P=0.0007$).

IV NERVIO

En la literatura se ha mencionado un buen resultado en la parésia del IV nervio unilateral tratada con toxina botulínica. Lozano Pratt y Cols.(8) Corrigieron 9 de 9 casos agudos entre 17-30 dioptrías prismáticas de desviación vertical. La hiperfunción del oblicuo inferior disminuye significativamente con la aplicación de toxina, recuperando fusión por disminución de la hipertropía y PCC. Se ha dicho que la recuperación espontánea del IV nervio es poco común. En un estudio de 215 pacientes por Keane (32) encontró que en la desviación secundaria a trauma, la recuperación fue del 57% y en los casos con recuperación espontánea 72%. Sin embargo la inyección de toxina botulínica en casos agudos, ayuda a recuperar la fusión más rápido y evita muchos de los síntomas debidos a la diplopía y PCC. (8,33)

En otros casos, se observa recuperación lenta y recaída de la desviación inicial al tratamiento, siendo necesaria la aplicación subsecuente de la toxina y en su oportunidad tratamiento quirúrgico.

En nuestro estudio, solo 1 caso mejoró su desviación, PCC y su diplopia; 3 casos presentaron mejoría parcial persistiendo diplopia y PCC.

Consideramos que la respuesta obtenida difiere de la literatura ya que es directamente proporcional al tiempo de evolución. En casos agudos la mejoría es satisfactoria y en casos crónicos existe mejoría pero continúan con diplopia y PCC en menor grado, por lo que en algunos casos se requiere más aplicaciones de toxina botulínica y tratamiento quirúrgico.

En estados crónicos existen secundarismos, involucrando músculos como recto superior del mismo ojo o recto inferior del ojo contralateral, siendo las desviaciones verticales mayores en la PPM.

REFERENCIAS

1. Shirley H. W., Thomas L. Slamovits and Ronald M. Borde. Transtornos de la visión y de los movimientos oculares. en: Harrison Principios de Medicina Interna; ed. Interamericana McGraw Hill, Madrid España, 1994.
2. Denise G.J., Dufier J.L. Parálisis Ocular. En: Oftalmología Pediátrica. Ed. Masson S.A. Barcelona España. 1994.
3. Saad N, Lee J: The role botulinum toxin in third nerve palsy; Aust N Z J Ophthalmol 1992;20:121.
4. Metz HS, Mazow M: Botulinum toxin treatment of acute sixth and third nerve palsy. Graefe Arch Clin Exp. Ophthalmol, 1998; 226:141.
5. Romero A.D. Estrabismos Paralíticos. En: Estrabismo. Auroch, México, DF. 1998: 279-333.
6. Kubatko Z. A, et al. Principles and Results of treatment in acquired paralysis of III, IV y VI nerves. Klin Oczna. 1995, May; 97(5): 147-51.
7. Henry S. Metz . et al. Treatment of Unilateral acute sixth nerve palsy with botulinum toxin. Am J Of Ophthalmology 1991; 112:381-84.
8. Lozano P.A., and Estañol B. Treatment of acute of paralysis of de fourth cranial nerve by botulinum toxin A chemodenervation. Binocular Vision and Eye muscle surgery Qtrly. 1994;9(3):155-58.
9. Biglan W.A. The Efficacy of botulinum neurotoxin a for the treatment of complete and partial recovered chronic sixth nerve palsy. Discussion.J. pediatr Ophthalmol Strabismus 1994; 31:84.
10. Parks. Isolated Cyclovertical muscle palsy. Arch. Ophthalmol 1958; 60:127-35.

11. Lozano P.A. Tratamiento de la Parálisis aguda del IV nervio craneal con toxina botulínica A. En: Actualidades del estrabismo latinoamericano. Cap. 32. Ed. Arroyo M.E. México DF. 1998.
12. Almeida E. S. Tratamiento farmacológico del Estabismo. En: Actualidades del estrabismo latinoamericano, Cap. 30. Ed Arroyo M.E., México, D.F. 1998.
13. Rosembaum A.,L. Utilización actual de la terapia del estrabismo con toxina botulínica. Arch Ophthalmol 1996; 7(4):196-97.
14. Scott, A.B.; Collins C.C., Rossebaum A. L. Pharmacology weaking of extraocular muscles. Invest Ophthalmol, 1993; 12:924-27.
15. Katzung. G.B. Introducción a la farmacología del sistema nervioso autonomo. Cap. 6, en: Farmacología Básica y Clínica ed. Manual Moderno. 1991.
16. Schiavo G., Rossetto O, Montecucco: C. Clostridial neurotoxins as tools to investigate the molecular events of neurotransmitter release. Semin Cell Biol 1994; 5(4): 221-229.
17. Alan B. Scott, MD. Tratamiento del Estrabismo con toxina botulínica. En: Actualidades del estrabismo latinoamericano. Cap.31, ed. Dra. María E. Arroyo, México, D.F., 1998.
18. Villaseñor S.; Diaz B.P.: Modificaciones a la transposición del oblicuo superior en parálisis completa del III par. Rev. Mex. Ophthlamol., 1989;63:131-35.
19. Iwashige H. et al., Preoperative predicdtion of amount of surgical correction by using botulinum A. Type toxin fort the treatment of paralitic esotropic nippon. Ganka Gakka; Zasshi 1995; Feb. 99(2):232-7.(Abstract).
20. Biglan W.A., et al Management of Strabismus with Botulinum A toxin. Ophthalmology, 1989; 96(7): 935-43.

21. Mark L. Moster et al. Isolated sixth nerve palsies in younger adults. Arch Ophthalmol 1984;102:1328-30.
22. Scott B.A. Change of Eye Muscle Sarcomeres According to eye position. J. Pediatr Ophthalmol Strabismus 1994; 31:85-88.
23. Moguel A.S. y Cols. Aplicaciones de toxina botulinica en estrabismo. Rev. Mex. Oftalmol; Sep-Oct. 1997; 781 (5) 194-200.
24. Lee J. et al. Results of prospective randomized trial of botulinum toxin therapy in acute unilateral sixth nerve palsy. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1994; 31:283-86.
25. Repka X.M. et al. Efficacy of botulinum neurotoxin A for the treatment of complete and patially recovered chronic sixth nerve palsy. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1994;311. 79-83.
26. Cordonier M. et al. The treatment Du strabisme par la toxine botulique. J. FR. Ophthalmol 1994;17(12)755-68.
27. Spencer F.R. Keith W. Neer M.C. Botulinum toxin paralysis of adult monkey in extraocular muscle. Arch Ophthalmol 1987; 105:1703-11.
28. Savino J.P. Chronic sixth nerve paralysis . Arch Ophthalmol 1982; 100:1442-44.
- 29 Laby M.D. and Rossembaum L.A. Treatment of chronic sixth nerve palsy J. Pediatr Ophthalmol Strabismus 1994; 31:405.
30. Elston JS, Lee JP. Paralytic Strabismus de role of botulinum toxin. BR. J. Ophthalmol. 1985.Dec; 69(12):891-6
31. Horgan E.S. et al. The long/term use of botulinum toxin for adult Strabismus J. Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1938;35:9-16.
32. Keane, J.R: Fourth nerve palsy: Historical review and atudy of 215 patients. Neurology, 1993; 43: 2439-43.

33. Bonsanti JL, Rirvero Sanchez-Cavisa ME, Escarfone H, et al.: Botulinum toxin chemodenervation of the inferior oblique muscle for chronic and acute IV nerve palsies: Results in 15 cases binocular vision Strabismus Quarterly.1996;11:119.