



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**



**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
“DR. EDUARDO LIZIADAGA”**

**“Resultados en la aplicación de toxina botulínica  
en estrabismos paralíticos.”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE  
CIRUJANO OFTALMOLOGO**

**PRESENTA**

**HUERTA AGUILAR MIGUEL ANGEL JARED**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DRA ARROYO YLLANES MARIA ESTELA**

**CIUDAD DE MÉXICO, MARZO 2017**



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.

# Índice

	<b>Paginas</b>
<b>1</b> Introducción	<b>3</b>
<b>2</b> Material y métodos	<b>15</b>
<b>3</b> Justificación	<b>15</b>
<b>4</b> Objetivo	<b>16</b>
<b>5</b> Hipótesis	<b>16</b>
<b>6</b> Diseño de trabajo y método	<b>17</b>
<b>7</b> Resultados	<b>19</b>
<b>8</b> Discusión	<b>23</b>
<b>9</b> Conclusión	<b>25</b>
<b>10</b> Bibliografía	<b>26</b>

## 1. Introducción

Los estrabismos paralíticos abarcan la afectación del tercer par craneal, el cuarto par craneal y el sexto par craneal, sus causas son variadas. Las enfermedades micro angiopáticas son la causa más común, seguido del trauma craneo encefálico. Las primeras tienden a tener un curso clínico favorable con una recuperación favorable en los primeros 6 meses, causando diplopía durante el periodo afectado, con llevando a una incapacidad visual y sensorial momentánea.

La toxina botulínica desde su descubrimiento se aplicado en varias áreas de la medicina como un tratamiento eficaz, seguro y sencillo de realizar. El primero en utilizar este medicamento en el área de la oftalmología fue Alan Scott. En las últimas décadas su aplicación tomo una gran importancia en el campo del estrabismo peculiarmente en la endotropía congénita y estrabismos no restrictivos con desviaciones pequeñas a medianas, siendo de gran ayuda en estrabismos paralíticos.

El tratamiento médico con la toxina botulínica está dirigido a disminuir la diplopía al crear una inhibición selectiva en la contracción del musculo antagonista a la parálisis. Debido al que tratamiento es momentáneo al igual que la mayoría de los estrabismos paralíticos, lo hace ideal para corregir desviaciones secundarias a lesiones a pares craneales por enfermedades microangiopáticas.

## Anatomía.

Los movimientos oculares son coordinados por los nervios oculares motores (pares craneales 3, 4 y 6), que inervan los músculos extraoculares, 6 en cada ojo (Fig. 1). El nervio motor ocular común (tercero) nervio que inerva los músculos; recto medial, recto inferior, recto superior y oblicuo inferior, así como elevador del párpado. El nervio troclear (cuarto) inerva músculo oblicuo superior, y el nervio motor ocular externo (VI) inerva el músculo recto lateral músculo.

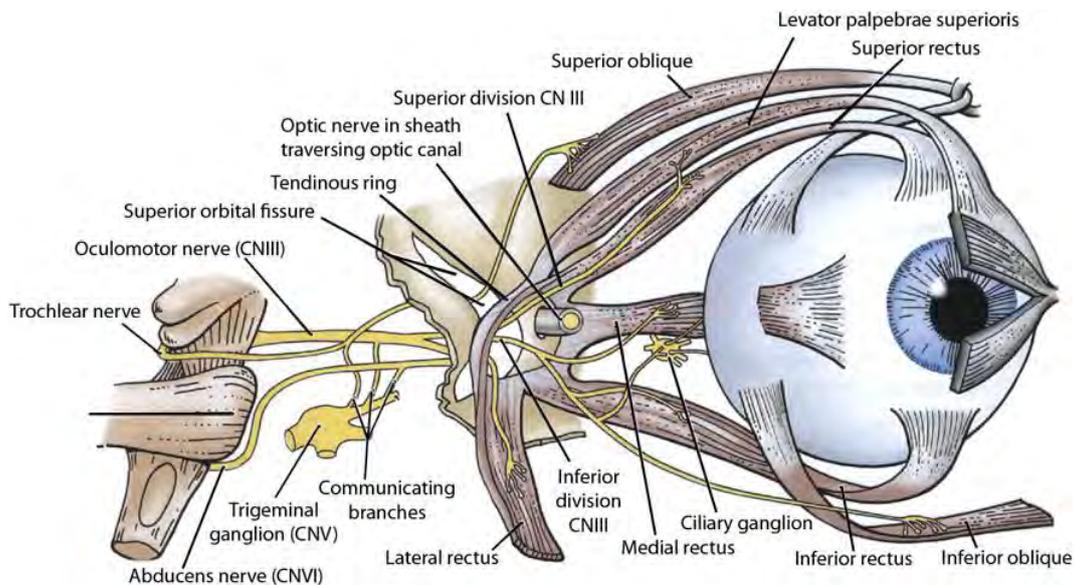


Figura 1. Estructuras anatómicas que inervan los movimientos oculares: Vista lateral del ojo derecho.

El complejo nuclear del III par se encuentra en el mesencéfalo dorsal, anterior al acueducto cerebral. Se compone de múltiples subnúcleos que dan lugar a grupos distintos de fibras destinadas a los músculos inervados por el tercer par. En general, los axones que surgen de estos subnúcleos viajan en el nervio ipsilateral, excepto los axones que surgen del subnucleo del recto superior que viajan a través del tercer nervio contralateral.<sup>1</sup> Además, un único núcleo del centro caudado emite fibras que unen ambos terceros nervios para inervarlos dos músculos elevadores del párpado.<sup>2</sup> Las fibras colinérgicas preganglionares que inervan el músculo constrictor del iris surgen de los núcleos de Edinger-Westphal. Al salir del complejo nuclear, los fascículos viajan de forma ventral, que atraviesa el núcleo rojo y los pedúnculos cerebrales, antes de salir del cerebro medio en la fosa interpeduncular. La porción proximal del nervio pasa entre el cerebelo y de forma superior y posterior a las arterias.<sup>3</sup> Los axones están dispuestos topográficamente, con fibras para el recto inferior, recto medial, recto superior y oblicuo inferior, dispuestas a lo largo del eje de medial a lateral. Las fibras pupilares generalmente se encuentran por encima, en la porción superior y medial del nervio.

El nervio troclear (cuarto) su núcleo está situado en el cruce ponto mesencefálica, ventral al acueducto cerebral. A diferencia de todos los otros nervios craneales, estos axones salen del tronco encefálico dorsal. A continuación, se de cusan dentro del velo medular anterior (debajo del colículo inferior), y en última instancia inervan el músculo oblicuo superior contralateral.

El motor ocular externo (sexto) su núcleo se encuentra en la protuberancia dorsal, en las proximidades de la cara del fascículo nervioso (séptimo). Su fascículo viaja ventral, a través de los tractos corticoespinales, antes de salir en el cruce antero lateralmente al bulbo protuberancial.

Los tres nervios motores oculares pasan a través del espacio subaracnoideo antes de la perforación de la duramadre y llegar al seno cavernoso (Fig. 2). Aunque el tercer y cuarto nervios están situados a lo largo de la pared lateral del seno cavernoso, el nervio motor ocular externo tiene una posición más medial, justo lateral a la arteria carótida interna.

El tercer nervio se divide en superior e inferior dentro del seno cavernoso anterior. La división superior inerva el músculo elevador del párpado y el recto superior, mientras la división inferior inerva los músculos restantes del tercer nervio (el recto medial, recto inferior, oblicuo inferior, y contiene la fibras parasimpáticas de la pupila). Los tres nervios motores al salir del seno cavernoso a través de la fisura orbitaria superior, para posterior mente pasar a través del vértice de la órbita para alcanzar sus músculos diana.

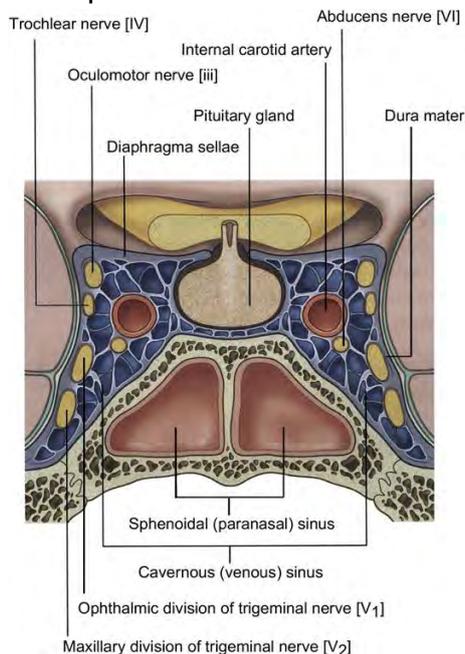


Figura 2. El seno cavernoso, vista coronal. El nervio motor ocular común y el nervio troclear están situados en la pared lateral del seno cavernoso (junto con las divisiones del nervio trigémino; nervio oftálmico y maxilar. El nervio motor ocular externo flota libremente en el cavernoso seno. La arteria carótida interna se encuentra medial en el seno cavernoso y la glándula hipófisis está dentro de la silla turca en la línea media.

El suministro de sangre del tercer, cuarto y sexto nervios tiene múltiples fuentes de alimentación.<sup>4</sup> La capilar (vasa nervorum) en el espacio subaracnoideo, el tercer nervio es suministrada por pequeñas ramas tálamo mesencefálicas de la arteria basilar y de la arteria ciliar posterior; En el seno cavernoso y la órbita, el suministro de sangre a ambos nervios surge de los mismos vasos que irrigan el tercer nervio.

### **Parálisis del tercer nervio craneal.**

La completa, o aislada parálisis del nervio provoca debilidad ipsilateral de la elevación, la depresión y la aducción del globo, en combinación con ptosis y midriasis. Dependiendo de la causa específica, una parálisis completa del tercer par puede implicar la pupila (causando midriasis) (Las figuras 3 y 4). En la parálisis del tercer par diferentes patrones de motilidad alterada pueden ocurrir con o sin afectación pupilar. El déficit de la motilidad puede ser sutil, y una limitación reducida no puede ser observada fácilmente. En este caso, la evaluación más detallada, mostrará un patrón de incoordinación en el defecto paralítico apoyando el diagnóstico de parálisis del tercer par parcial. Un rasgo característico es que el ojo afectado se encuentra hipotropico en la mirada hacia arriba pero en hipertropía en la mirada hacia abajo, debido a la debilidad combinado de los músculos rectos superiores e inferiores.

A diferencia de las lesiones a nivel del fascículo, causara alteraciones bilaterales. En concreto, existe una ptosis bilateral (debido a la inervación bilateral de ambos músculos elevadores del párpado) y un déficit bilateral de elevación (debido a que el subnucleo recto superior envía fibras a través del núcleo del tercer nervio contralateral para unirse al nervio opuesto).<sup>1, 5</sup>

Por lo tanto, el cuadro clínico clásico de la parálisis del tercer par nuclear unilateral es midriasis ipsilateral; debilidad ipsilateral del recto medial, recto inferior y oblicuo inferior; ptosis bilateral; y debilidad bilateral del músculo recto superior. A medida que el fascículo viaja ventralmente a través del cerebro medio, es vulnerable a una lesión intraparenquimatosa. Los déficits parciales son posibles, de acuerdo con la disposición topográfica de fibras dentro de la fascicular.<sup>2,6</sup> En estos casos, otros déficits neurológicos a menudo acompañan a la tercera parálisis del nervio. Por ejemplo, una lesión que también afecta a los tractos cortico espinal en el pedúnculo cerebral causará hemiparesia contralateral (síndrome de Weber), una lesión que afecta el núcleo rojo causará temblor extremidad contralateral (síndrome de Benedikt), y una lesión que involucra la conjunctivum brachium (con cruce de la fibras dentorubotalamico en el pedúnculo cerebeloso superior) causarán la ataxia contralateral (síndrome de Claude)<sup>7</sup> en raras ocasiones, puede ocurrir una parálisis fascicular aislada.<sup>8</sup>

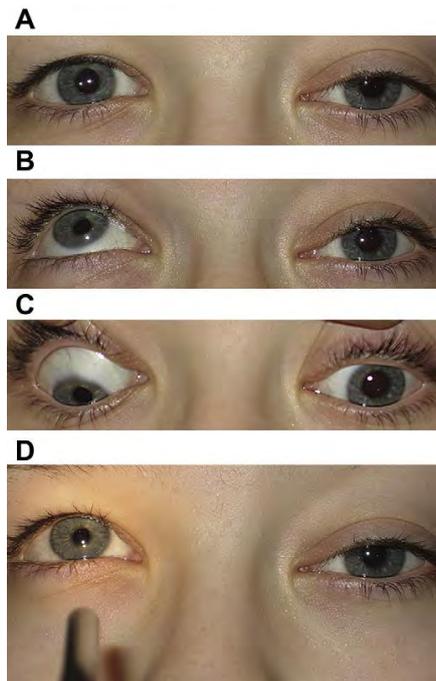


Figura 3. Una mujer de 32 años de edad con parálisis traumática del tercer nervio craneal izquierda completa, que muestra a la derecha hipertropía . (A) ptosis izquierda, midriasis, exotropía, y justo en hipertropía primaria de la mirada. (B) la elevación Ausente izquierda. (C) Reducción de la depresión izquierda. (D) La pupila izquierda muestra la respuesta consensuada mínima a la luz, con mayores anisocoria.

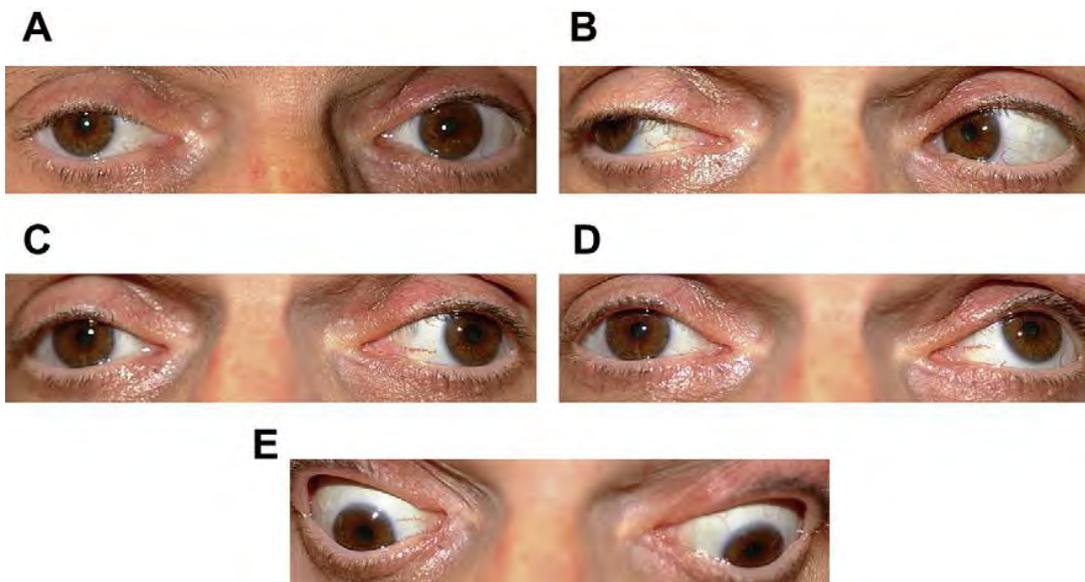


Figura 4. Una mujer de 55 años de edad, con parálisis del tercer nervio derecho parcial por micro vasculopatía debido a diabetes y la hipertensión. La resonancia magnética y la angiografía por resonancia magnética fueron normales. (A) Derecho ptosis sin midriasis en la posición primaria. (B) mirada normal de la derecha. (C) Disminución de la aducción a la derecha en mirar hacia la izquierda. (D) Disminución de la elevación a la derecha en la mirada hacia arriba. (E) La disminución de la depresión a la derecha en la mirada hacia abajo. La motilidad se normalizó el plazo de 8 semanas.

Debido a su división superior e inferior, una lesión del seno cavernoso anterior o en la órbita puede causar deterioros selectivos. La interrupción de la división superior, provoca una pobre elevación y ptosis, mientras que la interrupción de la división inferior alteración causa la depresión, aducción, y midriasis.<sup>9</sup>

La regeneración aberrante se refiere a un defecto de conexión de las estructuras nerviosas inervado por el tercer nervio craneal, dando lugar a patrones de co-contracción.<sup>10</sup> Las manifestaciones más comunes son la contracción del músculo elevador del párpado en la aducción o depresión del ojo, o miosis de la pupila dilatada durante la aducción (Fig 5.). Este fenómeno se produce en las formas primaria y secundaria. La regeneración aberrante primaria sugiere una compresión crónica, por lo general debido a una lesión del seno cavernoso expandiendo como un meningioma, aneurisma, tumores. Ocurre en la fase de recuperación del evento agudo, habitualmente después de un trauma, aunque también después de la migraña oftalmoplegica, apoplejía pituitaria, o inflamación.<sup>10</sup> La regeneración aberrante no se produce después de una parálisis secundaria a enfermedad microangiopática.<sup>9</sup>

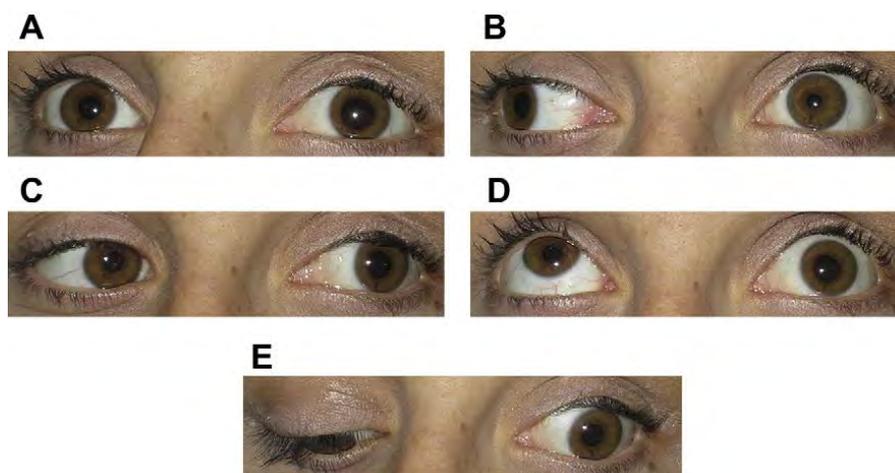


Figura 5. Una mujer de 45 años de edad, con la regeneración aberrante después de la tercera parálisis del nervio izquierdo traumático. (A) Se observa midriasis, exotropía y hipertropía justo en posición primaria. (B) Reducción de la aducción izquierdo con constricción pupilar a la izquierda y la elevación del párpado superior izquierdo. (C) Al mirar hacia la izquierda. (D) Reducción de la elevación izquierda. (E) disminución en la depresión izquierda con la elevación anormal debido a la co-contracción del párpado superior.

La parálisis del tercer nervio nuclear o fascicular es normalmente debido a un infarto en el cerebro medio debido a una oclusión de una arteria pequeña que penetra desde la arteria ciliar posterior proximal. Otras posibles causas de la enfermedad cerebro medio se encuentran los tumores, malformaciones vasculares, abscesos, desmielinización, y trastornos inflamatorios. En el espacio subaracnoideo, la expansión de un aneurisma de la arteria comunicante posterior es una causa importante de parálisis del tercer par.<sup>12</sup>

Los aneurismas comúnmente se proyectan posterolateral para comprimir el tercer nervio e involucrar a las fibras pupilares en la mayoría de los casos. De esta forma presentar de forma aguda una parálisis del tercer par con esta característica representa una verdadera emergencia neuroquirúrgica y puede ser tratada por el recorte quirúrgico oendovascular.<sup>12</sup>

La parálisis de origen micro vascular es comúnmente asociada con factores de riesgo como la hipertensión, la diabetes, la hiperlipidemia, la edad avanzada, y el tabaquismo. Este trastorno es ocasionado por el deterioro de la microcirculación que lleva a la desmielinización circunscrita, y a la isquémica de los axones, por lo general en la parte del seno cavernoso.<sup>13</sup> La mayoría de estos pacientes no presentan alteraciones pupilares, debido a que las fibras pupilares son situado periféricamente, más cercano a la fuente de la sangre proporcionada por el vasa nervorum circundante. Se puede producir una cierta implicación pupilar, típicamente con menos de 1 mm (hasta un máximo de 2,5 mm) de anisocoria encuentra en aproximadamente el 40% de casos.<sup>14</sup> Una parálisis micro vascular del tercer nervio se asocia frecuentemente con dolor orbitario, que puede ser grave. Aunque sigue siendo incierto, el dolor puede ser consecuencia de la isquemia de las fibras sensoriales del trigémino que se unen al tercer nervio cavernoso dentro del seno cavernoso.<sup>15</sup> Hay un excelente pronóstico para la recuperación de los déficits de la motilidad de parálisis del tercer par micro vascular, típicamente en 8 a 12 semanas.<sup>16</sup>

Los traumatismos graves es otra causa común de parálisis del tercer nervio, con la participación de una tracción en la base del cráneo o fractura de los huesos de la base de la órbita o el cráneo. <sup>17</sup> Una parálisis del tercer nervio después de un trauma menor en la cabeza puede indicar una subyacente lesión estructural.<sup>18</sup> El pronóstico es reservado, ya que después de la recuperación se encuentra una alta incidencia de regeneración aberrante secundaria.

Las parálisis lentamente progresivas del tercer nervio craneal son poco comunes y se producen debido al crecimiento de un tumor primario de la vaina del nervio o nervios. Estas lesiones incluyen neurinomas, neurofibromas, neurilemomas, y schwannomas.<sup>19</sup> Con poca frecuencia, un meningioma maligno, el glioblastoma multiforme, o linfoma puede afectar directamente.<sup>20</sup> Una hernia uncal puede causar compresión directa del tercer nervio contra el borde libre de la tienda del cerebelo. Además de los déficits tercer nervio, estos pacientes tendrán el estado mental deprimido entre otros déficits neurológicos prominentes. En esta situación, la dilatación de la pupila puede ser la manifestación más temprana de la disfunción del nervio tercero. Por lo tanto, una pupila dilatada como signo aislado no es una manifestación de la disfunción del nervio tercero en un paciente despierto y alerta. <sup>21</sup>

## Tratamiento

La diplopía en una parálisis monocular aguda se pueden ocupar prismas. Si la parálisis mejora de forma rápida, puede ser innecesario y difícil de usar con éxito. Si la desalineación sigue siendo bastante estable, podrían ser utilizados. Dado la incomitancia de estas desviaciones, los prismas son poco probable que ayuden en la diplopía. La recuperación parcial con una estabilidad de 6 a 12 meses, la corrección quirúrgica puede ser considerada. Las parálisis del tercer par craneal completos presentan una alta incomitancia en la desviación horizontal y planos verticales. El objetivo final de la cirugía es establecer una sola visión binocular en la posición primaria.<sup>22</sup> Una exodesviación en la posición primaria puede ser tratada realizando una recesión del recto lateral, en combinación con la resección del recto medial. El manejo único con una resección en el recto medial a menudo es ineficaz en estos casos<sup>23</sup> otras estrategias incluyen transposición horizontal para facilitar los movimientos oculares y transposición del oblicuo superior para crear abducción.<sup>22</sup> En la corrección de la ptosis acompaña de una parálisis suele ser fácilmente realizada, pero conlleva el riesgo de una exposición córnea.

### Parálisis del cuarto nervio craneal.

En este tipo de parálisis la diplopía es vertical y es comúnmente acompañada de una posición compensadora de la cabeza contralateral.<sup>24</sup> La identificación de este, consiste en la aplicación de los tres pasos de la prueba de Parks-Bielchowsky. En primer lugar, hipertropía sugiere debilidad de la oblicuo superior homolateral, recto inferior ipsilateral, oblicuo inferior contralateral, o el músculo recto superior contralateral. En segundo lugar, el aumento de hipertropía en la mirada contralateral reduce las posibilidades a la debilidad del oblicuo superior ipsilateral o del músculo recto superior contralateral. En tercer lugar, el aumento de hipertropía en la cabeza ipsilateral reduce aún más las posibilidades, en última instancia, la identificación de la debilidad del oblicuo superior ipsilateral.

Las parálisis del cuarto bilateral, comúnmente es el resultado de un origen traumático, caracterizado por una constelación de eventos con único origen. Regularmente en la posición primaria la función vertical puede ser bastante buena debido al efecto de cancelación de parálisis bilaterales.<sup>25</sup>

La Endotropía puede estar presente, lo que hace difícil el diagnóstico inicial, Pero realizando un examen cuidadoso, son fácilmente identificados. En primer lugar, se alterna la hiperdesviación siendo contralateral a la dirección de la mirada, y es ipsilateral a la parte de inclinación de la cabeza. En segundo

lugar, hay endotropia mayor en la mirada hacia abajo (el denominado patrón en V endotropia, con la diferencia de 15 dioptrías prisma entre la mirada hacia arriba y la mirada hacia abajo) a causa de una débil abducción en la depresión. En tercer lugar, hay a menudo un gran ángulo de exciclotorsión mayor de 10 dioptrías.<sup>26</sup>

Una de las causas más comunes de una parálisis del cuarto adquirido es el trauma.<sup>27</sup> El nervio troclear es el más largo y más delgado de todos los nervios craneales, que corre a lo largo del borde libre de la tienda del cerebelo a través de la cisterna prepontina, donde es vulnerable al aplastamiento o lesión por cizalladura.<sup>28</sup> Una fractura de la base del cráneo es una causa alternativa. En los casos de parálisis bilateral, ambos nervios con frecuencia son dañados en la vitela medular anterior.<sup>29</sup> En ocasiones pueden aparecer de un trauma con lesiones menores en la cabeza sin pérdida de la conciencia o fracturas de cráneo.<sup>30</sup>

Una parálisis del cuarto congénita descompensada también es común y puede presentarse en la edad adulta. A menudo hay una inclinación de cabeza de larga evolución, que se puede observar en la inspección de las fotografías anteriores, regularmente tienen un comienzo insidioso e intermitente de la diplopía vertical.<sup>30</sup> Este tipo de parálisis tienen una hiperactividad del oblicuo inferior, una gran amplitud fusional, y diplopía torsional mínima. La causa exacta no está clara, pero puede incluir hipoplasia del núcleo, el trauma del nacimiento, la inserción muscular anómala, fibrosis muscular, anomalías estructurales del tendón. La descompensación tarde, probablemente se refiere a la ruptura de fusión vertical, dando lugar a diplopía sintomática, en lugar de la isquemia micro vascular.<sup>31</sup> La parálisis de cuarto par frecuente mente son de un origen secundario, y suele afectar en pacientes de más de 50 años de edad con factores de riesgo cardiovascular. A menudo hay dolor periorbitario en la presentación, que puede ser grave. Hay una excelente oportunidad de recuperación espontánea dentro los primeros 6 meses.<sup>29</sup>

Las causas menos frecuentes incluyen una hemorragia en la región del cerebro medio, infarto o desmielinación.<sup>32</sup> Dada la proximidad a otras estructuras, una lesión en el fascículo proximal puede causar debilidad contralateral del oblicuo superior en asociación con un síndrome de Horner ipsilateral, oftalmoplejía internuclear ipsilateral,<sup>33</sup> o defecto pupilar aferente relativo contralateral sin pérdida visual (al afectar el colículo superior).<sup>34</sup> Otras causas incluyen schwannoma, la compresión del aneurisma, la meningitis, hidrocefalia, y el herpes zoster oftálmico.<sup>35</sup>

Los procesos inflamatorios, infecciosos y neoplásicos que pueden afectar el cuarto nervio en el espacio subaracnoideo a menudo causan múltiples deficiencias de los nervios craneales.<sup>36</sup>

## **Tratamiento.**

Hay varias opciones de tratamiento para el paciente con parálisis del IV par. La oclusión del ojo puede servir como una medida temporal cuando se espera que la recuperación espontánea. Alternativamente, un prisma de la base hacia abajo sobre el afectado, ojo hipertrófica puede ser eficaz. Los prismas son generalmente eficaces para los pacientes con parálisis congénitas porque tienen grandes amplitud de fusión. Por otro lado la diplopía torsional no puede ser corregida por los prismas, y puede limitar la satisfacción del paciente.<sup>37</sup> La cirugía puede ser necesaria en caso de persistencia y cuando fallan las medidas conservadoras, siempre que la falta de alineación se ha mantenido estable durante varios meses. Los pacientes con parálisis congénita descompensada generalmente tienen un mejor pronóstico después de la cirugía, a comparación de los pacientes con parálisis adquirida, ya que a menudo han aumentado la amplitud fusional vertical que reduce la probabilidad de diplopía.<sup>38</sup> La estrategia quirúrgica óptima depende de la amplitud de desviación, la presencia de características asociadas tales como la hiperactividad del oblicuo inferior, contractura del recto superior, o laxitud.<sup>39</sup> En un paciente con menos de 10 dioptrías de desviación, la recesión de un musculo puede ser suficiente. Si se demuestra hiperactividad del oblicuo inferior, debe ser seleccionado. Si la desviación es mayor de 15 dioptrías, un segundo musculo debe también estar contemplado. Para este propósito, el recto inferior contralateral o el recto superior ipsilateral pueden seleccionados.<sup>40</sup> La cirugía directamente en el oblicuo superior general debe evitarse en esta situación, ya que conlleva el riesgo de síndrome de Brown iatrogénica.<sup>39</sup>

## **Parálisis del nervio sexto nervio craneal.**

La debilidad del músculo recto lateral debido a la parálisis del sexto nervio conduce a diplopía horizontal. A menudo, son fáciles de observar, pero en los casos sutiles se deben demostrar mediante una exploración oftalmológica.

La parálisis del sexto nervio nuclear afecta al sexto nervio ipsilateral, así como las interneuronas destinados al subnucleo contralateral del recto medial. Esta lesión produce un déficit en el ojo ipsilateral, así como una limitación en la aducción del ojo contralateral (parálisis conjugada de la mirada). En contraste, una lesión que afecta el fascículo producirá un déficit ipsilateral pero con una aducción adecuada en el ojo contralateral. Debido su proximidad con el fascículo dentro del colículo facial, una lesión única en ese lugar se suelen producir parálisis de la mirada ipsilateral y debilidad facial superior e inferior. Una lesión más ventral en la protuberancia puede afectar el sexto fascículo nervioso y el tracto cortico espinal descendente, produciendo un déficit de abducción ipsilateral con hemiparesia contralateral. Estas lesiones son comúnmente isquémicas, debido a la oclusión de una rama de penetración

para mediana de la arteria basilar, pero el diagnóstico diferencial incluye también una malformación vascular, desmielinización, o neoplasia.<sup>41</sup>

En la base del cráneo, el sexto nervio se eleva a lo largo del canal basilar sobre el ligamento del peñasco en el canal de Dorello, es vulnerable a lesiones por efecto de masa, debido al aumento de la presión intracraneal. Por lo tanto, sexta parálisis unilaterales o bilaterales pueden ocurrir en el contexto de una masa supratentorial, trombosis del seno venoso, hidrocefalia, o pseudo tumor cerebral,<sup>42</sup> tienden a mejorar poco después de la presión intracraneal normal se restaura. Masas que crecen en la base del cráneo, como los meningiomas o gliomas también son capaces de lesionar el sexto par. Al igual que en otras parálisis micro vasculopáticas éstas pueden presentar dolor periorbitario sustancial. La progresión del déficit de abducción en la primera semana no es lo común. Encontrando un excelente pronóstico de recuperación dentro de los 3 meses.<sup>43</sup>

El traumatismo cráneo encefálico grave es otra causa de la parálisis del sexto nervio, lo que puede ocurrir debido a fuerzas de cizallamiento o fractura de la base del cráneo o el síndrome de Gradenigo<sup>44</sup> donde ocurre una parálisis del sexto par en combinación con pérdida auditiva ipsilateral y dolor facial, lo que ocurre cuando mastoiditis infecciosa involucra las estructuras de la ápex.<sup>45</sup> Las anomalías congénitas del sexto nervio incluyen el síndrome de retracción de Duane y el síndrome de Moebius.

## **Tratamiento**

Al igual que con cualquier tipo de diplopía binocular, la diplopía horizontal resultante de una parálisis aguda del sexto nervio se puede manejar con oclusión o prismas. En última instancia, una vez que la cantidad de endo desviación ha sido estable durante 6 a 12 meses, la corrección quirúrgica puede ser considerada. El tratamiento de la parálisis del sexto nervio parcial puede incluir una recesión del recto medial combinado con una resección del recto lateral en el lado afectado. Además, la cirugía de los músculos rectos horizontales contralateral puede ampliar aún más el campo de visión binocular. En los casos de parálisis del sexto nervio completo, el recto lateral afectado en lo general se deja intacto para preservar la circulación del segmento anterior. Los procedimientos de transposición que tienen como objetivo mover los músculos del recto superior o inferior que actúan verticalmente en el plano horizontal. De estos, una transposición tendón completo con sutura fijación posterior parece ser el procedimiento más eficaz y duradero.<sup>46,47</sup>

## **Estrabismo y toxina botulínica**

La toxina botulínica A es una neuro toxina producida por el Clostridium botulinum, bacteria Gram negativa, tiene un peso molecular de 150,000 daltons

e interfiere con la liberación de acetilcolina de las terminales colinérgicas periféricas. Su mecanismo de acción presenta 4 fases:

1. Unión presináptica
2. Internalización y traslocación presináptica (con unión al SNARE complejo soluble N- etilmaleatomaleimida sensible al receptor de fusión por sus siglas en ingles).
3. Inhibición de la liberación de acetilcolina (Disminuyendo la entrada de sodio por medio de canales iónicos en la membrana basal, probando una inhibición en la despolarización celular). Produciendo debilidad y atrofia del músculo tratado sin producir muerte de la motoneurona.
4. Regeneración de botones nerviosos alcanzando 70 – 80 % de la actividad original de la fibra de 3 a 6 meses. Aunque la remodelación final puede durar de 2 a 3 años. <sup>48</sup>

La administración mediante inyección parenteral que, salvo en los casos de difusión, presenta acción farmacológica local en el lugar de la infiltración. El principal mecanismo de acción de la toxina radica en el bloqueo de la liberación de acetilcolina en la terminal presináptica para la exocitosis del mediador, que deriva en una interrupción de dicho proceso. Ocasiona una quimio denervación de carácter reversible, con un efecto transitorio del que la terminal presináptica se recupera en un plazo de tiempo variable de semanas a meses de duración.

49

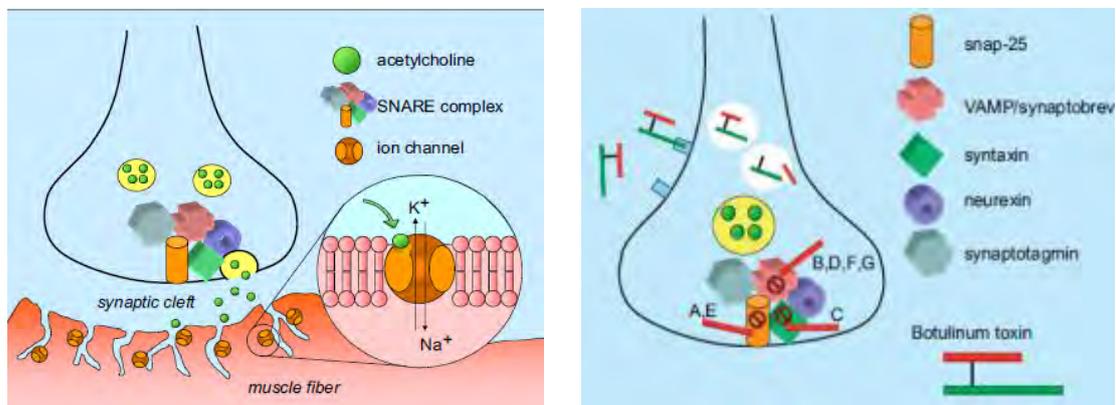


Figura 0. (A). La despolarización de la membrana nerviosa por un potencial de acción de avance activa la agregación de las proteínas SNARE, con la fusión y la exocitosis de las vesículas sinápticas en la membrana presináptica. La Acetilcolina se une a los receptores en la placa final muscular, la apertura de los canales iónicos que inician la contracción muscular. (B) La toxina botulínica bloquea el complejo SNARE inhibiendo la liberación de acetilcolina a la placa neuromuscular. <sup>48</sup>

La primera aplicación clínica fue en 1976. Es cuando se inyecta por primera vez en el hombre y en 1981 es aprobada por la Food and drug Administration por sus siglas en inglés FDA como tratamiento para el estrabismo, el blefarospasmo y las parálisis oculomotoras. La aplicación práctica en la clínica oftalmológica se desarrolla en las décadas de 1980 y 1990, y se utilizó por

primera vez en la oftalmología por Alan Scott para tratar el estrabismo, su explicación teórica es debilitar la fuerza de contracción de los músculos opuestos específicos para llevar al paciente lo más cercano a la fusión sensorial.<sup>50</sup>

Actualmente se ha convertido en una técnica adicional en el manejo del estrabismo y de las parálisis oculomotoras. Las indicaciones generales son, fundamentalmente, los estrabismos no restrictivos. Los pacientes con músculos inelásticos o fibróticos, o cuando hay grandes cicatrices, la indicación suele ser quirúrgica, ya que es más difícil de modificar la curva de elongación y tensión con la aplicación de la toxina.<sup>51</sup>

Generalmente la toxina es de mayor utilidad en las endotropías infantiles (con mayor eficacia en la endotropía congénita), en estrabismos de pequeño grado, en ciertos casos de parálisis oculomotoras y en el manejo de casos especiales.<sup>52</sup> En los estudios, se ha visto que también suele ser útil en exotropías intermitentes, congénitas, consecutivas, residuales,<sup>53</sup> Por lo contrario en estrabismos divergentes permanentes no tiene buenos resultados.<sup>51</sup>

## **2. Material y métodos**

### **Planteamiento del problema**

La presencia de estrabismos paralíticos condicionan la presencia de diplopía creando una incapacidad visual importante, la mayoría resuelven en el transcurso de los meses, no obstante encontrar una terapéutica rápida, cómoda y eficiente en ese periodo de tiempo lograra una mejoría importante, sin llegar a realizar un procedimiento quirúrgico, la pregunta central a responder es: ¿Son buenos los resultados de la aplicación de toxina botulínica a en pacientes con la presencia de estrabismos paralíticos?

## **3. Justificación**

La aplicación de toxina botulínica en el campo del estrabismo son reconocidos por fuerte mente en la literatura siendo una adecuada alternativa a la cirugía convencional. Los estrabismos paralíticos en nuestra población son frecuente mente asociados a enfermedades relacionadas con la microangiopatía, resolviendo en su mayoría en el transcurso de los meses, la aplicación de

toxina botulínica ayudara en la mejoría clínica. Se presenta un estudio retrospectivo sobre los resultados obtenidos en pacientes con estrabismos paralíticos tratados con toxina botulínica en el servicio de oftalmología del Hospital General de México en el transcurso de 5 años.

#### **4. Objetivo**

Realizar una revisión en pacientes del Servicio de Oftalmología del Hospital General de México con diagnóstico de estrabismo paralítico tratados con toxina botulínica, en un periodo de 6 años, midiendo el grado de desviación pre y post aplicación de toxina, dosis utilizada y el grado de eficacia de la toxina en este grupo de pacientes en el transcurso de 6 meses.

#### **5. Hipótesis**

Al ser un estudio retrospectivo y descriptivo no cuenta con hipótesis.

#### **Universo y muestra**

El universo está conformado por pacientes del Servicio de Oftalmología del Hospital General de México con diagnóstico de estrabismos paralíticos (parálisis del tercer par cuarto par, y sexto par), de los cuales se tomó una muestra dirigida en base a los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

##### Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de estrabismo paralítico secundario.

Pacientes de sexo femenino o masculino

Pacientes de cualquier edad

Pacientes sin retraso psicomotor

Pacientes con aplicación de toxina botulínica

Pacientes con seguimiento de al menos 2 meses después de la aplicación.

##### Criterios de exclusión

Pacientes que no puedan ser valorados clínicamente en el transcurso de 2 meses

Pacientes con lesiones en segmento anterior y/o fondo de ojo.

Pacientes con cirugía de músculos extraoculares.

Criterios de eliminación

Expedientes clínicos incompletos

## **6. Diseño de trabajo y método**

### **Diseño de trabajo**

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo

### **Método**

Se incluyeron 47 pacientes con diagnóstico de estrabismos paralíticos, a los que se realizó exploración oftalmológica y estrabológica completa, que incluyó toma de agudeza visual con cartilla de Snellen. La exploración estrabológica se realizó mediante la oclusión alterna y monocular, midiendo el tamaño de desviación con pantalleo alterno y prismas, se exploraron ducciones y la presencia de desviación vertical.

La aplicación de toxina botulínica en la presencia de una parálisis del tercer nervio craneal se realizó en el recto externo, las parálisis del cuarto nervio craneal fue en recto inferior contrario a la desviación, y en caso de encontrar hiper actividad del oblicuo inferior se aplicó toxina en el mismo, las parálisis del sexto nervio craneal se aplicaron en el recto interno. Las dosis implicadas fueron determinadas en base a la clínica y el grado de desviación.

Se utilizó neurotoxina botulínica tipo A (Botox ®), se diluyó el liofilizado con 2 cc de solución salina estéril sin conservadores para obtener una concentración de 5 UI por cada 0,1 ml.

La técnica utilizada fue con anestésico tetracaína en solución oftálmica, instilando en el fondo de saco conjuntival y con un hisopo impregnado en el área correspondiente al músculo a inyectar. La aplicación se realizó con aguja 27 G, con toma transconjuntival del músculo, infiltrando lo más distal posible, verificando de no aplicar la dosis en tejido vascular.

Las revisiones post-inyección se realizaron a los 7 días, al mes, 2 meses 3 meses, 6 meses y al año. En el seguimiento del tratamiento con la toxina botulínica se evaluó la presencia de desviación. Un resultado óptimo se consideró con una desviación menor de 10 D en caso de desviaciones horizontales y para las verticales menores a 5 D. Se realizó una exploración estrabológica completa y se verificó la presencia de diplopía en la posición libremente escogida.

### **Variables por analizar**

#### **Variables cuantitativas**

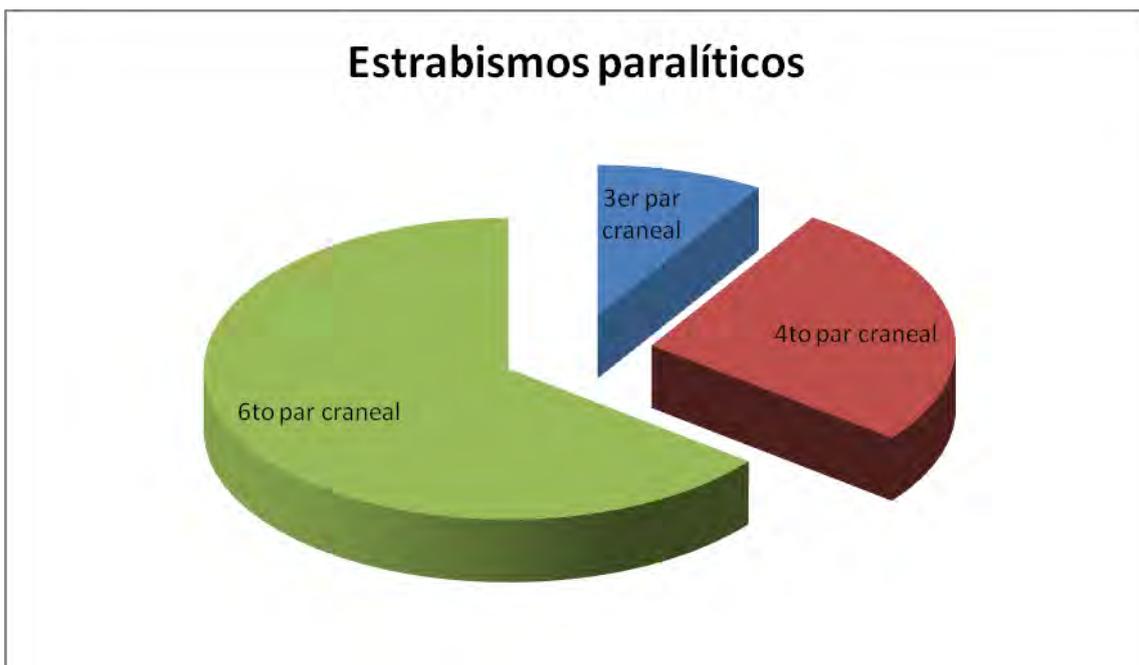
- Genero
- Edad
- Par craneal afectado.
- Enfermedades sistémicas asociadas a la parálisis.
- Grado de desviación previo a aplicación de toxina botulínica
- Grado de desviación posterior a aplicación de toxina botulínica
- Dosis de toxina botulínica aplicada

- Tiempo de seguimiento.

## 7. Resultados

Se realizó el estudio con un total de 47 pacientes, 28 del sexo masculino (59.5%) y 19 del sexo femenino (40.5%), con edad promedio de 50.5 (intervalo de 5 años a 83 años), 3 pacientes menores de 18 años (6.3%).

La parálisis craneal encontrada con más frecuencia fue la parálisis del sexto con 29 pacientes (61.7%), seguido de la parálisis del 4 cuarto par craneal con 12 pacientes (25.5%), siendo la parálisis del tercero la menos frecuente con 4 pacientes (8.5%). Grafica 1.

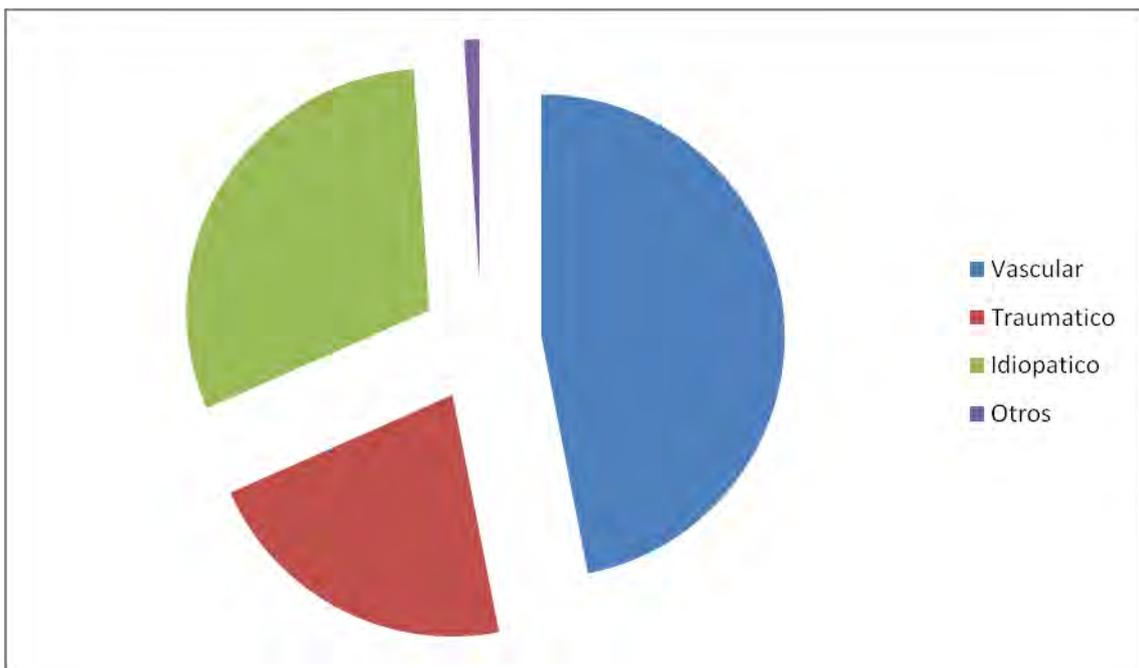


Grafica 1. Distribución de estrabismos parálíticos.

Previo a la aplicación de toxina botulínica, 7 pacientes presentaban una desviación mayor de 40 D (21 %) en el caso de desviaciones horizontales, y 4

pacientes con parálisis del cuarto par craneal con mayor de 10 D verticales (30%).

La asociación sistémica más frecuentemente encontrada fueron alteraciones microangiopáticas con 22 pacientes (46%), de estos 12 pacientes con el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 (54%), un paciente con una enfermedad inmunológica en estudio. La segunda causa fue asociada a trauma cráneo encefálico con 10 pacientes (21%). Y un solo con un tumor encefálico en la línea media. En el 30 % de los casos (17 pacientes) no se encontró la causa sistémica. Grafica 2



Grafica 2, Etiología del estrabismo paralítico.

En los pacientes con parálisis del tercer par craneal la desviación promedio previa a la aplicación fue de 30D, disminuyendo a la semana a 16.25 D, su revisión a los dos meses el 50% abandono el estudio y de los pacientes

presentes todos se encontraban en ortoposición. En el tercer mes ningún paciente acudió a control.

Los resultados en la parálisis del cuarto par craneal, tenían una desviación vertical promedio de 8.6 D, 4 pacientes se asociaron a desviación horizontal con un promedio de 47D (debido a un paciente con una endotropía del 50 D), a la semana de aplicación el 50% de los pacientes se encontraban en ortoposición, con una desviación promedio de 2.9 D. A los dos meses 35% (8 pacientes) abandono el estudio por no acudir a la exploración, y solo 2 pacientes (12%) permaneció con desviación residual. A los tres meses 5 pacientes permanecieron (41%) de los cuales solo tenía una hipertropía menor a 5 dioptrías. A los 6 meses se mantuvieron los mismos pacientes, de estos pacientes el 60% permaneció en ortoposición, uno requirió una segunda aplicación, sin embargo los pacientes abandonaron su revisión al 7mo mes.

En las parálisis del sexto par craneal contaban con una desviación promedio de 47.3 D, a la semana de aplicación el 20% estaba en ortoposición, mientras que los demás mantenían una desviación promedio de 14.04 D, 4 pacientes (13.7%) se fueron a exotropía con una desviación promedio de 9 D. A los 2 meses 11 pacientes (37%) no asistieron a la consulta, de estos mismo el 50% se encontraba en ortoposición, y los restantes con una desviación promedio del 5.6 D. A los 3 meses se contaba con el 24% de los pacientes iniciales, de los cuales de los cuales el 71 % estaba en ortoposición, dos pacientes con una desviación promedio 20 dioptrías, un paciente con 30 dioptrías requirió cirugía debido a la falta de mejoría. Al sexto mes solo el 27% continuo, el 75 % en ortoposición, de los dos pacientes que presentaban con desviación se encontraba un paciente que se sometió a cirugía con un resultado quirúrgico de

5 dioptrías residuales en endotropía, el otro paciente presentaba con una endotropía de 10 dioptrías el cual continua en vigilancia. Al año solo dos pacientes continuaron de los cuales uno en ortoposición y el segundo se trataba de un paciente que empeoro con una desviación de 25 dioptrías el cual se sometió a cirugía. Ningún paciente continuo su revisión después de un año.

Las revisiones clínicas propuestas no fueron cumplidas, debido que los pacientes abandonaron su seguimiento. A los dos meses solo 23 pacientes (46%) continuaron su revisión, con un promedio de desviación del 6.2 dioptrías. A los 3 meses 14 pacientes (28%) con un promedio de desviación de 1.15 dioptrías, a los 6 meses solo 13 pacientes (26%) con un promedio de 2.9 dioptrías debido a que un paciente persistió con una endotropía de 18 dioptrías. Al año solo dos pacientes acudieron a revisión uno en ortoposición y el segundo presento empeoramiento con una endotropía de 25 dioptrías que requirió manejo quirúrgico.

Tipo de desviación:	Número de pacientes	Promedio de desviación.	7 días.	Primer mes	Segundo mes
Parálisis del Tercer par craneal	4	30 Dioptrías	16.25 D	0 D	0 D.
Parálisis del cuarto par craneal	12	8.6 dioptrías verticales	2.9 D	0 D	0 D
		47 dioptrías horizontales	1.16 D	0 D	0 D
Parálisis del sexto par craneal	29	47.3 Dioptrías	9.6 D	5.5 D	8.1 D*

Tabla 1. Muestra el tipo de parálisis con la desviación promedio inicial, además de observar su evolución después de la aplicación de la toxina botulínica, revisión semanal, al mes y al segundo mes. \* El promedio al segundo mes en la parálisis del tercer par incrementa respecto

al primer mes, debido a la deserción de pacientes y que un paciente persistido con desviación con una endotropía de 35 D.

## 8. Discusión

Este estudio prospectivo hemos querido evaluar nuestro uso y resultados con el empleo de toxina botulínica en los estrabismos paralíticos. Dadas las diferencias entre las etiologías y las desviaciones previas, es difícil comparar los grupos y obtener conclusiones fiables, por lo que los hemos analizado por separado.

Hemos realizado más inyecciones de toxina botulínica en adultos que en niños. Esto probablemente se deba, al aumento de la esperanza de vida en la población y la predominancia de las enfermedades de etiología vascular en nuestro ámbito explican que la mayoría de los adultos que hemos tratado con toxina botulínica estén diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2.

Siendo la primera causa la etiología isquémica, seguido de la traumática como muestra en la literatura.<sup>15, 22</sup> Probablemente la mayor frecuencia en hombres se deba que la enfermedad cardiovascular es más frecuente en este grupo y engloben un mecanismo patológico similar.

Múltiples ensayos clínicos han demostrado la mejoría de la toxina botulínica en diferentes tipos de estrabismos, como la endotropía congénita<sup>48,50</sup> aunque no se encuentran con multicéntricos o series fuertes acerca de la aplicación de la toxina botulínica en estrabismos paralíticos, se ha demostrado que mejora la recuperación clínica.<sup>49,51</sup>

Rowe y Noonan concluyeron en su revisión de ensayos clínicos que la toxina botulínica es eficaz y comparable a la cirugía en casos con potencial binocularidad, como en niños y adultos con parálisis oculomotoras.<sup>54</sup>

En nuestro caso hemos ofrecido esta terapia a los pacientes en los que debían tener una mejoría clínica rápida o aquellos que mostraban una gran molestia en la diplopía, teniendo en cuenta la escasez de efectos secundarios y la inmediatez con la que puede ser aplicada, podría usarse en aquellos pacientes con estrabismos descompensados y capacidad de fusión adecuada.<sup>55</sup>

Los tres tipos de estrabismo paralítico muestra un gran mejoría tanto clínica y cuantitativamente a través de la mediciones en dioptrías realizadas, siendo efectiva desde las primeras semanas, llegando en su mayoría a los meses a un resultado éxito, aunque los pacientes con parálisis del cuarto par craneal muestran un resultado más conciso en la primeras semanas, su resultado es equiparable a los dos meses como es el caso de los de sexto par craneal. Los pacientes que mostraron un estrabismo residual eran aquellos que contaban con mayor desviación inicial.

Es importante recalcar que solo cuatro pacientes con parálisis del sexto par craneal mostraron un efecto más sólido que con llevo a la exotropia, los cuales mejoraron al transcurso del segundo mes.

La falta de apego a la revisión médica puede ser debido a la mejoría clínica importante que tiene el tratamiento, además del nivel económico de nuestra población. Sin embargo es importante analizar este tipo de pacientes ya que con llevan un factor de riesgo vascular importante<sup>13</sup>y mediante la clínica

descartar enfermedades en el sistema nervioso central que comprometan la vida del paciente. <sup>5, 20,22</sup>

## **9. CONCLUSIONES:**

La aplicación de la toxina botulínica en estrabismos paralíticos muestra ser un sólido tratamiento, demostrando una rápida eficacia clínica, con un gran perfil de seguridad, por lo cual debe ser considerado el tratamiento de primera línea.

## 10. BIBLIOGRAFÍA.

1. Kwon JH, Kwon SU, Ahn HS, et al. Isolated superior rectus palsy due to contralateral midbrain infarction. *Arch Neurol* 2003;60:1633–5
2. Saeki N, Yamaura A, Sunami K. Bilateral ptosis with pupil sparing because of a discrete midbrain lesion: magnetic resonance imaging evidence of topographic arrangement within the oculomotor nerve. *J Neuroophthalmol* 2000;20:130–4.
3. Uz A, Tekdemir I. Relationship between the posterior cerebral artery and the cisternal segment of the oculomotor nerve. *J ClinNeurosci* 2006;13:1019–22.
4. Krisht A, Barnett DW, Barrow DL, et al. The blood supply of the intracavernous cranial nerves: an anatomic study. *Neurosurgery* 1994;34:275–9 [discussion:279].
5. Kim JS, Kim J. Pure midbrain infarction: clinical, radiologic, and pathophysiologic findings. *Neurology* 2005;64:1227–32.
6. Chen L, Maclaurin W, Gerraty RP. Isolated unilateral ptosis and mydriasis from ventral midbrain infarction. *J Neurol* 2009;256:1164–5..
7. Liu GT, Crenner CW, Logigian EL, et al. Midbrain syndromes of Benedikt, Claude, and Nothnagel: setting the record straight. *Neurology* 1992;42:1820–2.
8. Bogousslavsky J, Maeder P, Regli F, et al. Pure midbrain infarction: clinical syndromes, MRI, and etiologic patterns. *Neurology* 1994;44:2032–40.
9. Celebisoy N, Celebisoy M, Tokucoglu F, et al. Superior division paresis of the oculomotor nerve: Report of four cases. *EurNeurol* 2006;56:50–3.
10. Shuttleworth GN, Steel DH, Silverman BW, et al. Patterns of III nerve synkinesis. *Strabismus* 1998;6:181–90.
11. Grunwald L, Sund NJ, Volpe NJ. Pupillary sparing and aberrant regeneration in chronic third nerve palsy secondary to a posterior communicating artery aneurysm. *Br J Ophthalmol* 2008;92:715–6.
12. Chen PR, Amin-Hanjani S, Albuquerque FC, et al. Outcome of oculomotor nerve palsy from posterior communicating artery aneurysms: comparison of clipping and coiling. *Neurosurgery* 2006;58:1040–6 [discussion: 1040–6].
13. Venkatesan P E, Gnanashanmugam G, Parimalam N, Pranesh M B. Diabetes plus third nerve palsy not always diabetic third nerve palsy. *J Postgrad Med* 2015;61:50-2
14. Jacobson DM. Pupil involvement in patients with diabetes-associated oculomotor nerve palsy. *Arch Ophthalmol* 1998;116:723–7.
15. Bortolami R, D'Alessandro R, Manni E. The origin of pain in 'ischemic-diabetic' third-nerve palsy. *Arch Neurol* 1993;50:795.
16. Capo H, Warren F, Kupersmith MJ. Evolution of oculomotor nerve palsies. *J ClinNeuroophthalmol* 1992;12:21.
17. Lepore FE. Disorders of ocular motility following head trauma. *Arch Neurol* 1995;52:924–6.
18. Walter KA, Newman NJ, Lessell S. Oculomotor palsy from minor head trauma: initial sign of intracranial aneurysm. *Neurology* 1994;44:148–50.
19. Tanriover N, Kemerdere R, Kafadar AM, et al. Oculomotor nerve schwannoma located in the oculomotor cistern. *SurgNeurol* 2007;67:83–8 [discussion: 88].

20. Kozic D, Nagulic M, Ostojic J, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the oculomotor nerve. *Acta Radiol* 2006;47:595–8.
21. Maramattom BV, Wijdicks EF. Uncal hernia *Arco Neurol* .2005 Dec; 62 (12): 1932-5. 7.
22. Bagheri, Borhani M, M Tavakoli, SalehiradS. Clinical Features and Outcomes of Strabismus Treatment in Third Cranial Nerve Palsy during a 10-Year Period. *J oftálmico Vis Res* . 2014 Jul-Sep; 9 (3): 343-9
23. Sadagopan KA, Wasserman BN. Managing the patient with oculomotor nerve palsy. *Curr Opin Ophthalmol* . 2013 Sep; 24 (5): 438-47. doi: 10.1097
24. Prasad S, Volpe NJ, Tamhankar MA. Clinical reasoning: a 36-year-old man with vertical diplopia. *Neurology* 2009;72:e93–9.
25. Muthusamy B, Peggy Chang HY, Irsch K, Ying SA, Muthusamy K, D Anwar, Guyton DL. Differentiating bilateral superior oblique paresis from sensory extorsion. *J AAPOS* . 2013 Oct; 17 (5): 471-6.
26. Parulekar MV, Dai S, Buncic JR, et al. Head position-dependent changes in ocular torsion and vertical misalignment in skew deviation. *Arch Ophthalmol* 2008;126:899–905.
27. Dhaliwal A, West AL, Trobe JD, et al. Third, fourth, and sixth cranial nerve palsies following closed head injury. *J Neuroophthalmol* 2006;26:4–10.
28. Baker RS, Epstein AD. Ocular motor abnormalities from head trauma. *Surv Ophthalmol*.1991;35:245–67.
29. Erenler AK, Yalçın A, Baydin A. Isolated unilateral oculomotor nerve palsy due to head trauma. *Asian J Neurosurg* . 2015 Jul-Sep; 10 (3): 265.
30. Tarczy-Hornoch K, Repka MX. Superior oblique palsy or paresis in pediatric patients. *J AAPOS* . 2004 Apr; 8 (2): 133-40.
31. Helveston EM, Krach D, Plager DA, et al. A new classification of superior oblique palsy based on congenital variations in the tendon. *Ophthalmology* 1992;99:1609–15.
32. Keane JR. Tectal fourth nerve palsy due to infarction. *Arch Neurol* 2004;61:280.
33. Muri RM, Baumgartner RW. Horner's syndrome and contralateral trochlear nerve palsy. *Neuroophthalmology* 1995;15:161.
34. Staubach M, Pieh C, P Maier, Lagrèze WA. Graefes Arco Relative afferent pupillary defect with normal vision and vertical strabismus--implications for pupillary pathway anatomy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Feb; 245 (2): 321-3.
35. Skorkovská K, Wilhelm H. Afferent pupillary disorders in postchiasmal lesions of the visual pathways. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2009 Nov; 226(11):886-90.
36. Ray D, Gupta A, Sachdeva V, Kekunnaya R. Superior Oblique Palsy: Epidemiology and Clinical Spectrum From a Tertiary Eye Care Center in South India. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2014 May-Jun;3(3):158-63.
37. Lee J, Suh SY, Choung HK, Kim SJ. Inferior oblique weakening surgery on ocular torsion in congenital superior oblique palsy. *Int J Ophthalmol*. 2015 Jun 18;8(3):569-73.
38. Oba K, Matsuo T, Hamasaki I, Hasebe K. Clinical factors underlying a single surgery or repetitive surgeries to treat superior oblique muscle palsy. *pringerplus*. 2015 Apr 7;4:166.

39. Ahn SJ, Choi J, Kim SJ, Yu YS. Superior rectus muscle recession for residual head tilt after inferior oblique muscle weakening in superior oblique palsy. *Korean J Ophthalmol.* 2012 Aug;26(4):285-9.
40. Hatz KB, Brodsky MC, Killer HE. When is isolated inferior oblique muscle surgery an appropriate treatment for superior oblique palsy? *Eur J Ophthalmol.* 2006 Jan-Feb;16(1):10-6.
41. Raveenthiran V, Reshma KB. Sixth cranial nerve palsy due to arachnoid cyst. *J. PediatrOphthalmol Strabismus.* 2014 Oct 1;51:e58-61.
42. Prasad S, Liu GT, Abend NS, et al. Images in paediatrics: sinovenous thrombosis due to mastoiditis. *Arch Dis Child* 2007;92:749.
43. Piastra M, Fioretti M, De Luca D, Conti G, Rigante D. Abducens palsy as a clue of unexpected contralateral cerebral sinovenous thrombosis. *ActaPaediatr.* 2013 Aug;102(8):e344-5.
44. Ventura RE, Balcer LJ, Galetta SL. The neuro-ophthalmology of head trauma. *Lancet Neurol.* 2014 Oct;13(10):1006-16.
45. Dave AV, Diaz-Marchan PJ, Lee AG. Clinical and magnetic resonance imaging features of Gradenigo syndrome. *Am J Ophthalmol* 1997;124:568–70.
46. Shoaib KK, Hing S. Surgical results of a muscle transposition procedure for abducens palsy without tenotomy and muscle splitting. *Am J Ophthalmol.* 2013. Dec;156(6):1316.
47. Muraki S, Nishida Y, Ohji M. Surgical results of a muscle transposition procedure for abducens palsy without tenotomy and muscle splitting. *Am J Ophthalmol.* 2013 Oct;156(4):819-24.
48. Dutton JJ, Fowler AM. Botulinum toxin in ophthalmology. *SurvOphthalmol.* 2007 Jan-Feb;52(1):13-31
49. Lanzl I, Roggenkämper P, Merté RL. The use of botulinum toxin in ophthalmology *KlinMonblAugenheilkd.* 2014 Jul;231(7):749-63.
50. Gómez de Liaño R, Gómez de Liaño F, Gómez de Liaño P, Rodríguez JM, Rodríguez J, Peñas J. Aplicación de la toxina botulínica en oftalmología. Barcelona: Laboratorio Cusi; 1997.
51. Debert I, Miller JM, Danh KK, Scott AB. Pharmacologic injection treatment of comitant strabismus. *J AAPOS.* 2016 Apr;20(2):106-111.
52. Gómez de Liaño Sánchez P, Olavarri González G, Merino Sanz P, Escribano Villafruela JC. Age-related distance esotropia: Clinical features and therapeutic outcomes. *Arch SocEspOftalmol.* 2016 May 30.
53. Gómez de Liaño R, Rodríguez JM, Gómez de Liaño P. Toxina botulínica. En: Horta Barbosa P, editor. *Estrabismo Río de Janeiro: Cultura Médica;* 1997. p. 290-85.
54. Rowe FJ, Noonan CP. Botulinum toxin for the treatment of strabismus (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;15:2
55. Bansal S, Khan J, Marsh IB. The role of botulinum toxin in decompensated strabismus. *Strabismus.* 2008;16:107–11.15.