

11234



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA
FUNDACIÓN CONDE DE VALENCIANA

RESOLUCIÓN TEMPRANA CON TRATAMIENTO MÉDICO
EN EL ESTRABISMO PARÉTICO EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS (RESULTADOS PREELIMINARES)

TESIS DE POSGRADO

para obtener el diploma de especialidad en

OFTALMOLOGÍA

Presenta la

DRA. ARIADNA MARÍA LÓPEZ MOLINA

DIRECTOR DE TESIS

DRA. CLAUDIA E. MURILLO CORREA



México, D.F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

DR. ENRIQUE GRAUE WIECHERS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA

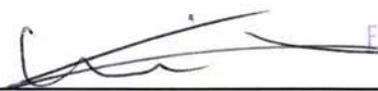
Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: LOPEZ MOLINA
ARIADNA MARIA
FECHA: 5 DE AGOSTO DE 2004
FIRMA: 

DRA. CLAUDIA E. MURILLO CORREA
JEFE DE ENSEÑANZA



DRA. CLAUDIA E. MURILLO CORREA
DIRECTOR DE TESIS





INSTITUTO DE
OFTALMOLOGIA

FUNDACION CONDE DE VALENCIANA
JEFATURA DE ENSEÑANZA

Chimalpopoca 14 México 8, D. F.
Col. Obrera

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES DR. RENÉ LÓPEZ ROSALES Y MA. YOLANDA MOLINA DE LA CRUZ DE LÓPEZ: PRINCIPIO DE MI EVOLUCIÓN EN TODOS LOS ASPECTOS, QUE CON SU AMOR ME HAN ENSEÑADO LOS VALORES APLICABLES EN LA VIDA .

C. DR. ARIEL MOSCOSO BARRERA: POR SU GRAN INTERÉS EN MI REALIZACIÓN COMO MÉDICO OFTALMÓLOGO.

C. DRA. CLAUDIA E. MURILLO CORREA: CON SU CALIDAD HUMANA Y PROFESIONAL HA GUIADO MI FORMACIÓN EN LA ESPECIALIDAD.

A MIS AMIGAS DRA. JESSICA VARGAS ORTEGA, DRA. MARISOL GARZON, DRA. STEPHANIE VOORDUIN RAMOS, DRA. VERONICA AMADOR ZAMUDIO, DRA. ANA GABRIELA CRUZ LÓPEZ, DRA. ROSINA NEGRIN MARTIN CON QUIENES EN EL CONVIVIR DE LOS AÑOS ME HAN ENSEÑADO EL VALOR DE LA AMISTAD.

GRACIAS.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
HIPÓTESIS.....	8
OBJETIVO.....	8
DISEÑO DE LA MUESTRA.....	8
UBICACIÓN.....	9
CRITERIOR DEL ESTUDIO.....	9
MATERIAL Y METODO.....	10
RESULTADOS PREELIMINARES.....	11
GRÁFICAS.....	13
FOTOS.....	23
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIÓN.....	26
BIBLIOGRAFÍA.....	27

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es la enfermedad endócrina más frecuente, caracterizada por alteraciones metabólicas de carbohidratos, grasas y proteínas que afecta vasos sanguíneos, sistema nervioso, riñones y ojos; siendo este último órgano nuestro tema a tratar, ya que es una causa de parálisis oculomotora, así como de retinopatía diabética ⁽¹⁾.

El estrabismo paralítico es la consecuencia de neuropatía somática (mononeuropatía), por afectación de la vasa nervorum como resultado de la complicación en la diabetes, presentando pérdida motora y / o sensitiva de la zona de distribución del nervio afectado ⁽¹⁻³⁾. Representa aproximadamente el 4% de todos los tipos de estrabismo, iniciando a cualquier edad ⁽⁴⁾.

Dentro de los síntomas encontramos diplopia, posición compensadora de la cabeza, limitación de los movimientos oculares; entendiéndose por diplopia la apreciación simultánea de un objeto como dos imágenes; la posición compensadora de la cabeza es adoptada por algunos pacientes cuando la desviación no es muy acentuada con el fin de eliminar la diplopia, y la limitación a los movimientos es ocasionado por la parálisis del músculo afectado, por lo tanto dependiendo de la dirección de la desviación será el nervio con parálisis; en la diabetes mellitus los nervios más frecuentemente afectados son III, IV y VI nervio.

Por orden de frecuencia la parálisis del VI nervio es la más común, siendo sus características la presencia de rotación de la cabeza hacia el lado del ojo paralítico para evitar la diplopia, la endotropía, que habitualmente es de 30 a 45 dioptrías y la limitación a la abducción ^(4, 5).

La parálisis del IV nervio, es el segundo nervio más afectado, y se caracteriza por hipofunción del oblicuo superior del ojo afectado, hiperfunción del oblicuo inferior e hipertropía ipsilateral, síndrome en V que es de pequeña magnitud y se debe a la acción abductora aumentada del oblicuo inferior en hiperfunción y hacia abajo hay ligera endotropía por la acción abductora disminuida del oblicuo superior en hipofunción ⁽⁴⁻⁶⁾.

La parálisis del III nervio, el cual puede ser completa o incompleta, es completa cuando involucra a todos los músculos inervados por el III nervio que son: elevador del párpado

superior, constrictor de la pupila, ciliar, recto superior, recto inferior, recto medial, oblicuo inferior; e incompleta cuando solo afecta uno o varios de los músculos, pero no todos, puede ser afectado uno o ambos ojos. La parálisis del III nervio se caracteriza con una ptosis que puede ser total o parcial por afección al elevador del párpado superior, si se afecta el recto medial se presenta exotropía, la cual puede ser grande entre 45 a 75 dioptrías, en algunos casos se puede observar midriasis por afección del constrictor de la pupila así como limitación a la elevación cuando involucra al recto superior e hipotropía, limitación a la depresión por involucro de recto inferior ó hipertropía ⁽⁴⁻⁷⁾.

Dentro de los tratamientos médicos empleados en los casos de estrabismo paralítico asociado a diabetes mellitus se encuentra la carbamazepina, complejo B (principalmente B1 y B 12) y la toxina botulínica ⁽⁴⁾.

La carbamazepina, se absorbe bien por el tubo digestivo, presentando sus niveles plasmáticos más elevados a las 4 a 8 horas con unión a proteínas séricas en un 80%, tiene una vida media de 20 a 30 horas; la dosis aconsejada en la neuralgia diabética es de 200 mg por día con un límite hasta 1.200 mg/ día ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

La intoxicación aguda puede ocasionar coma, hiperirritabilidad, convulsiones y depresión respiratoria. En la administración prolongada se puede presentar somnolencia, vértigo, ataxia, diplopia y visión borrosa; la sobredosis puede aumentar la frecuencia de crisis convulsivas. Otros efectos adversos que se presentan son: náuseas, vómito, toxicidad hematológica (anemia aplásica, agranulocitosis) y reacciones de hipersensibilidad (dermatitis, eosinofilia, linfadenopatía y esplenomegalia). Existen interacciones con el fenobarbital y la fenitoína que pueden aumentar el metabolismo de la carbamazepina. ⁽⁸⁻¹⁰⁾

El complejo B (tiamina o B1, piridoxina o B6 y cianocobalamina o hidroxicobalamina B12) es uno de los tratamientos indicados en la neuropatía diabética, ya que en los trastornos pancreáticos como en la diabetes existe mala absorción de dicha vitamina, provocando daño a nivel de sistema nervioso ^(1 y 11).

La tiamina en forma de pirofosfato interviene en el metabolismo de carbohidratos, contribuyendo a la formación de mielina, siendo indicada una dosis diaria de 40mg.

La piridoxina interviene en la síntesis de neurotransmisores: ácido gammaaminobutírico, dopamina, serotonina; así como en la síntesis de los esfingolípidos que constituyen la vaina de mielina, dosis indicada menor de 200mg al día. La vitamina B12 interviene en el

metabolismo de los lípidos y del DNA, ayudando a conservar la capa de mielina, cuya dosis es 1 a 1.000 microg^(1 y11).

La toxina botulínica se aplica dentro del músculo, y es otra de las terapias medicamentosas para la denervación del músculo parético, previniendo la contractura del músculo antagonista, con ello se busca corregir la diplopia; la toxina se absorbe de manera local por las fibras del nervio bloqueando los impulsos entre el nervio y el músculo, con el consiguiente bloqueo de la contracción muscular⁽¹²⁻¹⁷⁾.

HIPÓTESIS ALTERNA

La toxina botulínica acorta el tiempo de evolución en el estrabismo parético

HIPÓTESIS NULA

Cualquiera de los tratamientos empleados ofrece una recuperación del cuadro parético en similar tiempo

OBJETIVO

Reconocer el tratamiento que aporte el menor tiempo de recuperación de la movilidad ocular

Analizar el tiempo de desaparición de la diplopia con los diferentes tratamientos.

DISEÑO DE LA MUESTRA

Prospectivo, longitudinal y experimental

UBICACIÓN

Consulta externa y servicio de estrabismo del Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana”

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diabetes mellitus
- Evolución menor de 2 semanas

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Tratamiento previo del cuadro parético
- Cuadros de repetición
- Más de 2 semanas de evolución
- Parálisis motor ocular de otro origen

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Falta de seguimiento
- Suspensión del tratamiento
- Descontrol metabólico mayor de 1 mes
- Hipersensibilidad al tratamiento

MATERIAL Y METODO

Se realizó un ensayo en comunidad, prospectivo, observacional y experimental en el que se incluyeron a todos los pacientes diabéticos que acudieron a la consulta externa del Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana" en un período de un año entre 1 de Enero del 2003 a Enero del 2004, los cuales presentaron primer cuadro de parálisis o paresia oculomotora con un tiempo de evolución no mayor de 2 semanas y sin tratamiento médico.

Se llevó a cabo una valoración oftalmológica completa que incluyó la toma de agudeza visual con cartilla de Snellen ó cartilla de iletrados, exploración de fondo de ojo para valorar grado de retinopatía de acuerdo a la clasificación de "Estudio del tratamiento temprano de la retinopatía diabética" (ETDRS siglas en inglés) ⁽²⁰⁾ y exploración estrabológica, para lo cual se utilizó puntos de Worth para valorar la presencia de diplopia, oclusión alterna y monocular que valoró la dirección de la desviación y presencia de limitaciones, prismas para medir el grado de desviación en dioptrías prismáticas, prueba de la pinza pasiva y activa que valoró la presencia o ausencia de restricción y función muscular respectivamente. Se dividió en 4 grupos de acuerdo al tipo de tratamiento, integrándose en forma aleatoria; los tratamientos empleados fueron toxina botulínica, el cual se aplicó en el músculo antagonista 2.5UI, carbamazepina oral 200mg diarios, complejo B oral cada 12 horas o placebo. Se excluyeron a todos los pacientes con tiempo de evolución mayor de 2 semanas, cuadros de repetición o parálisis motora de otro origen y se eliminaron a aquellos pacientes con falta de seguimiento, suspensión del tratamiento o mal control metabólico mayor de 1 mes; para lo cual se realizó al inicio del tratamiento y al final hemoglobina glicosilada y en cada cita a control se solicitó reporte de tira reactiva en sangre, valorándose cada 15 días hasta la resolución del músculo parético.

Todos los pacientes en estudio recibieron un consentimiento informado por escrito el cual se les explicó y firmaron de conformidad.

RESULTADOS PREELIMINARES

Se estudiaron 32 pacientes divididos en 4 grupos de acuerdo al tipo de tratamiento empleado; de los cuales la mitad fueron femeninos y la otra mitad masculinos, con una edad promedio de 62 años.

En el grupo 1 se incluyeron los pacientes tratados con toxina botulínica, 5 mujeres y 3 hombres; con cifra inicial promedio de las tiras reactivas en sangre, al inicio del tratamiento en 201 mg/dl y de hemoglobina glicosilada de 9, al final del tratamiento la cifra promedio de tira reactiva y hemoglobina glicosilada fue de 122mg/dl y 7 respectivamente, encontrándose a la exploración 2 pacientes con afección del III nervio y 6 pacientes del VI nervio, con un promedio en la magnitud de la desviación de 30 dioptías prismáticas (Dp), con un tiempo promedio en la evolución de la diabetes mellitus (DM) de 10 años; encontrándose a la exploración de fondo de ojo 6 pacientes sin retinopatía diabética (NO RD), 1 con retinopatía diabética no proliferativa leve (RDNP leve) y 1 con retinopatía no proliferativa moderada (RDNP moderada), con un tiempo promedio en la resolución de la diplopia de 5 semanas y del cuadro parético de 10 semanas.

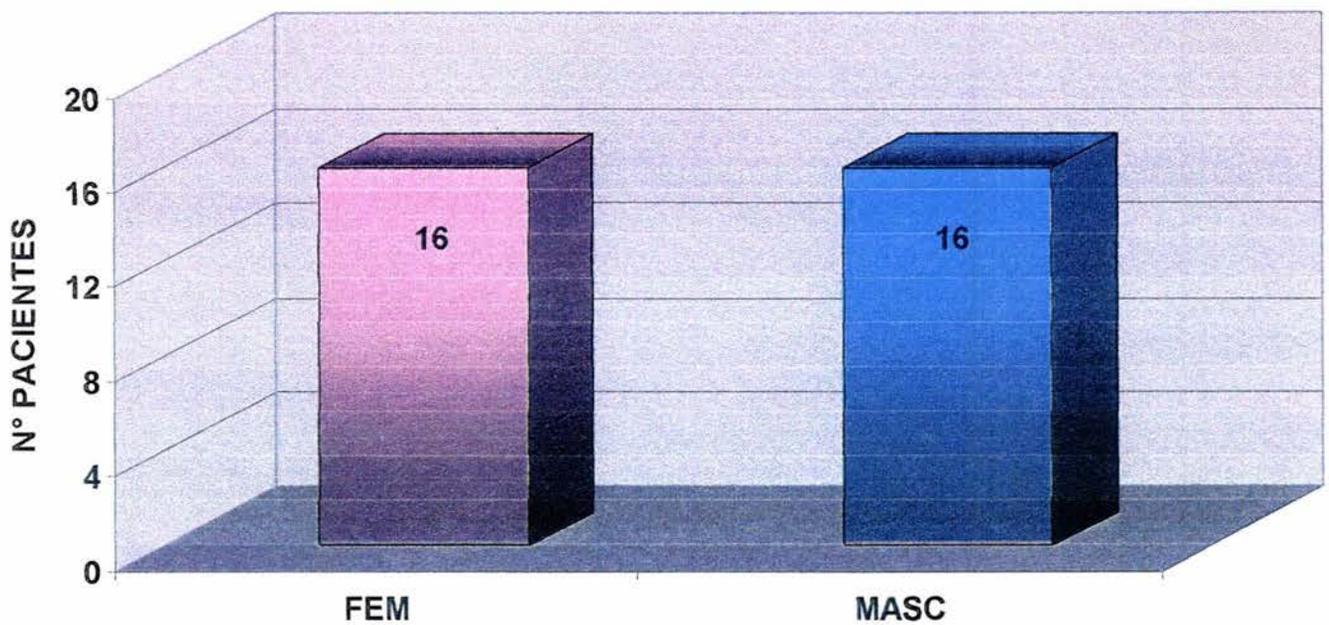
En el grupo 2 se incluyeron a los pacientes tratados con carbamazepina, 4 mujeres y 4 hombres, con cifra inicial promedio de las tiras reactivas en sangre y hemoglobina glicosilada de 202mg/dl y 9 respectivamente, obteniéndose unas cifras promedio al final del tratamiento de 131mg/dl y 7. La frecuencia del nervio afectado fue 4 pacientes con lesión de III nervio y 4 pacientes del VI nervio, con un promedio en cuanto a la magnitud de la desviación de 30Dp. El tiempo promedio de evolución de la DM fue de 10 años, detectándose 3 paciente sin RD, 2 pacientes con RDNP leve, 2 pacientes con RDNP moderada, 1 paciente con retinopatía diabética fotocoagulada con actividad (RDFC C/ACT), la diplopia desapareció en un tiempo promedio de 8 semanas, resolviéndose el cuadro parético en un tiempo promedio de 12 semanas.

El grupo 3 tratado con complejo B, en el que se incluyeron 4 mujeres y 4 hombres con cifras iniciales promedio de las tiras reactivas en sangre de 191 mg/dl y hemoglobina glicosilada de 9 con un promedio final de dichas cifra de 119mg/dl y 7 respectivamente. La frecuencia del nervio afectado fue: 3 paciente con lesión del III nervio y 5 del VI nervio con un promedio en

la magnitud de la desviación de 30Dp. Con un tiempo promedio de evolución de la DM fue de 11 años, observándose a la exploración de fondo de ojo 4 pacientes sin RD, 1 paciente con RDNP leve, 1 paciente con RDNP moderada, 1 paciente con retinopatía diabética fotocoagulada sin actividad (RDFC S/ACT) y 1 paciente con RDFC C/ACT; resolviéndose la diplopia en un tiempo promedio de 12 semanas y el cuadro parético en un tiempo promedio de 16 semanas.

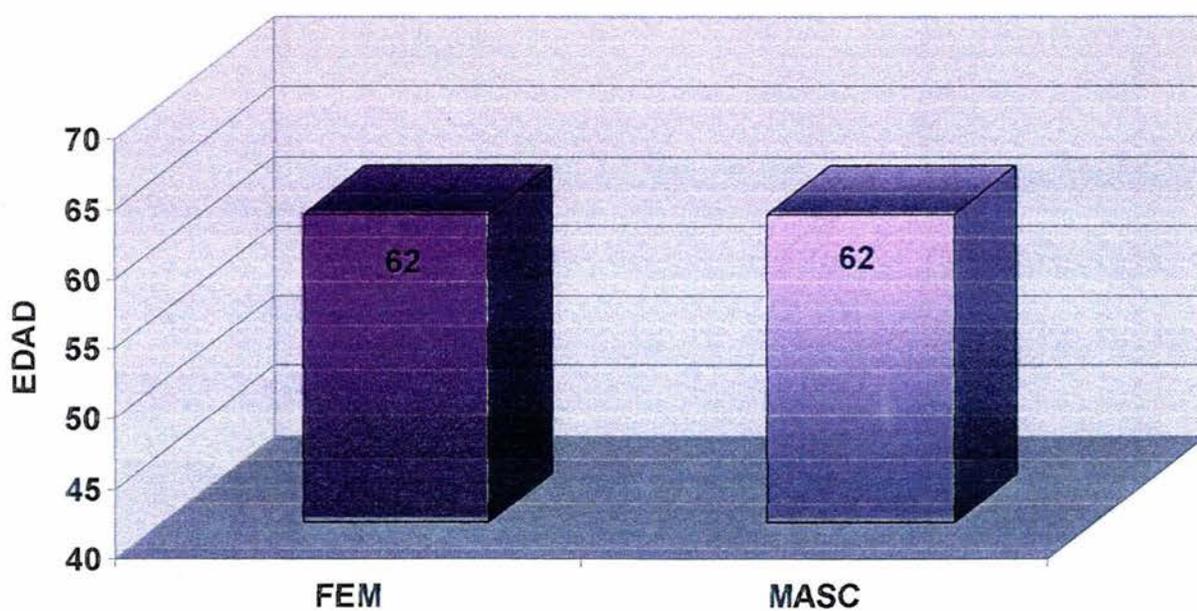
Por último para el grupo 4 tratado con placebo se incluyeron 8 pacientes:3 mujeres y 5 hombres con cifras iniciales promedio en las tiras reactivas en sangre de 171mg/dl y hemoglobina glicosilada de 8, y al final un promedio en las cifras de 119mg/dl y 7 respectivamente. 3 pacientes presentaron afección del III nervio y 5 pacientes del VI nervio, con un promedio en la magnitud de la desviación de 26Dp; el tiempo promedio de evolución de la DM fue de 11 años, con los siguientes grados de retinopatía:4 pacientes sin RD, 1 paciente con RDNP leve, 1 paciente con RDNP severa, 1 paciente con RDFC S/ACT y 1 pacientes con RDFC C/ACT. En cuanto al tiempo promedio de la resolución de la diplopia y del cuadro parético fue de 9 y 12 semanas respectivamente (ver gráficas).

PACIENTES TOTALES POR SEXO



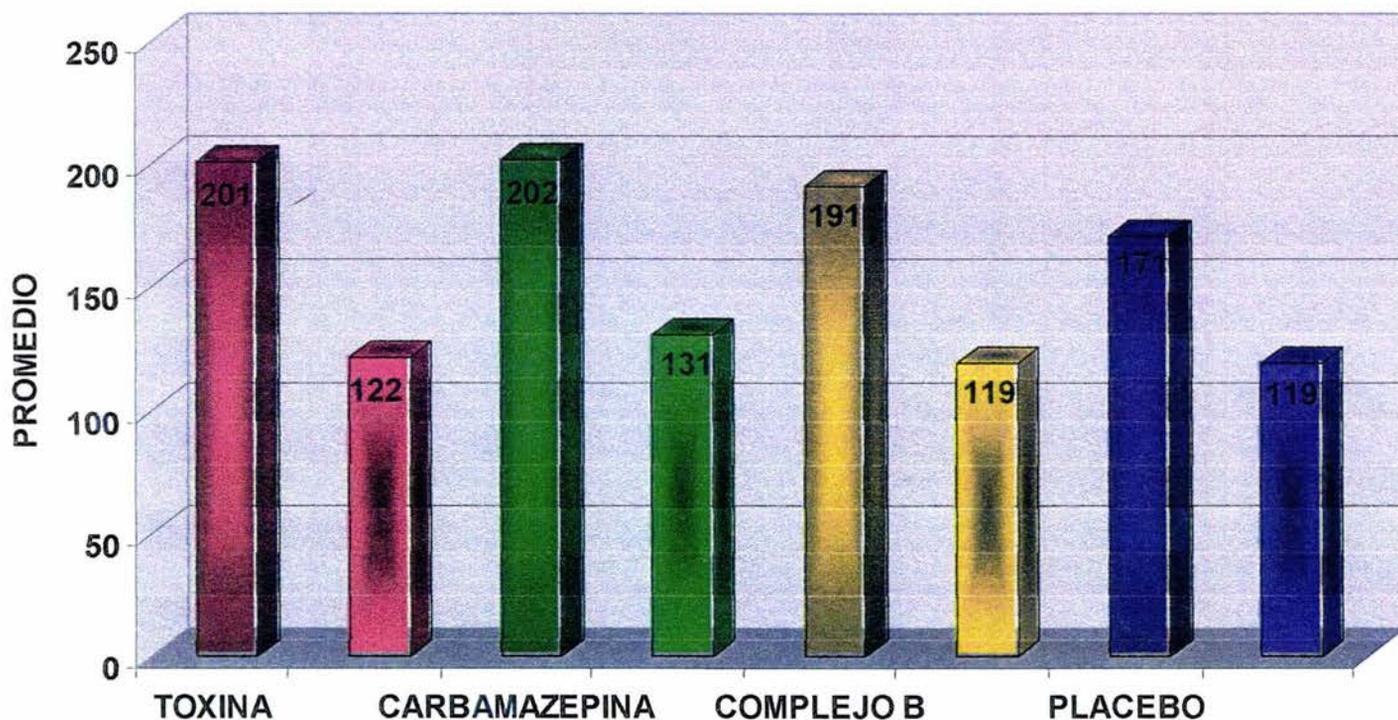
Gráfica 1. En esta gráfica se demuestra el mismo número de pacientes para ambos sexos.

PROMEDIO TOTAL DE EDAD POR SEXO



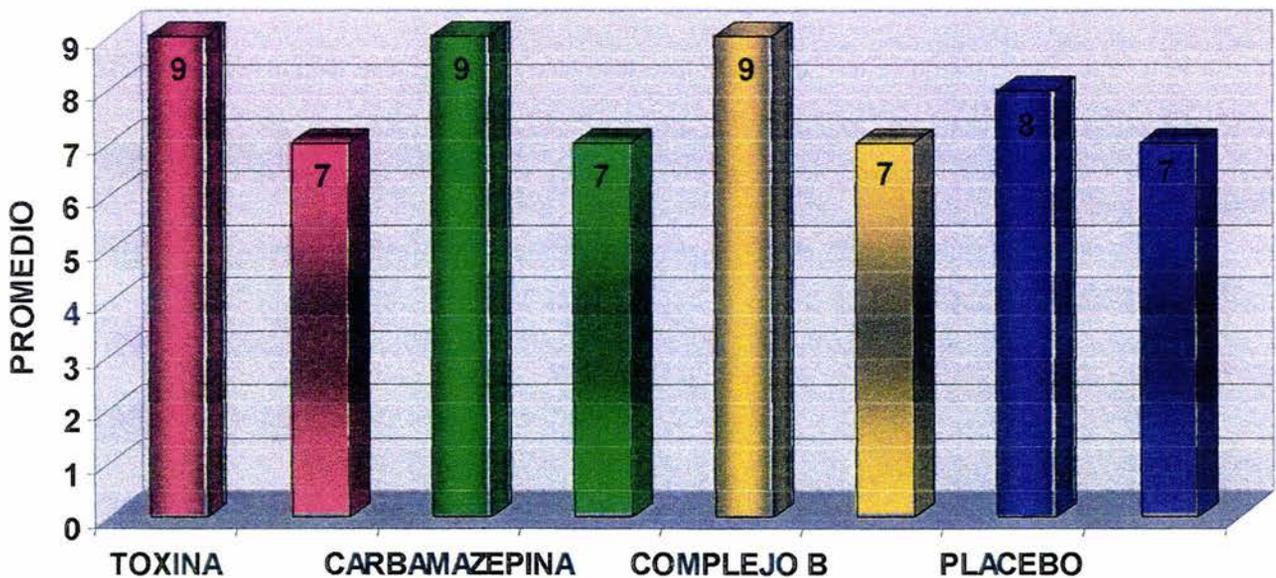
Gráfica 2. No se observa diferencia en el promedio de edad por sexo.

CIFRAS PROMEDIO DE LA TIRA REACTIVA EN SANGRE AL INICIO Y FINAL DEL TRATAMIENTO



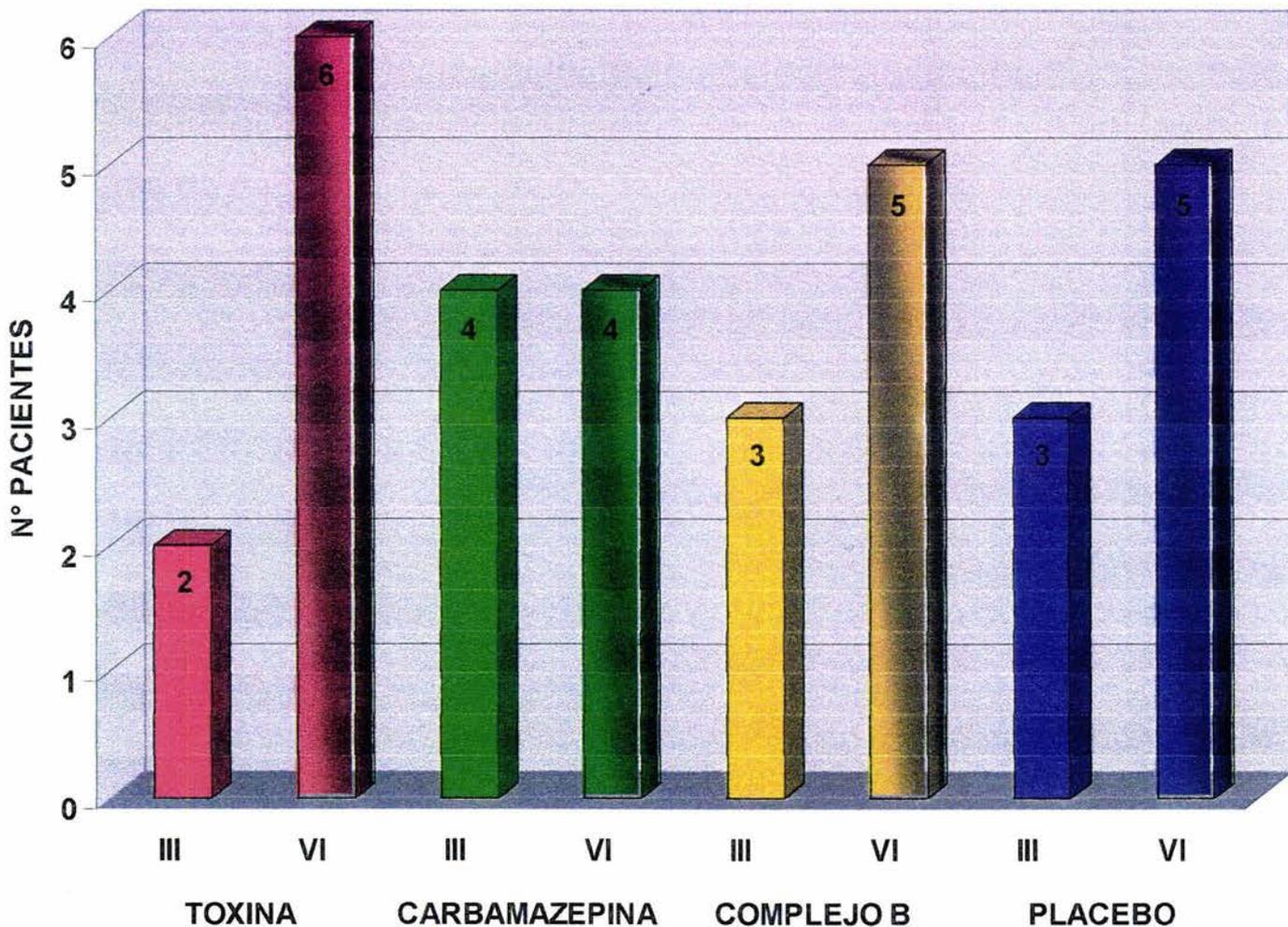
Gráfica 3. Al inicio, la cifra promedio menor de glicemia se encontró en el grupo con complejo B, y al final de la resolución del cuadro parético el promedio de glicemia fue similar en los 4 grupos.

CIFRAS PROMEDIO DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA AL INICIO Y FINAL DEL TRATAMIENTO



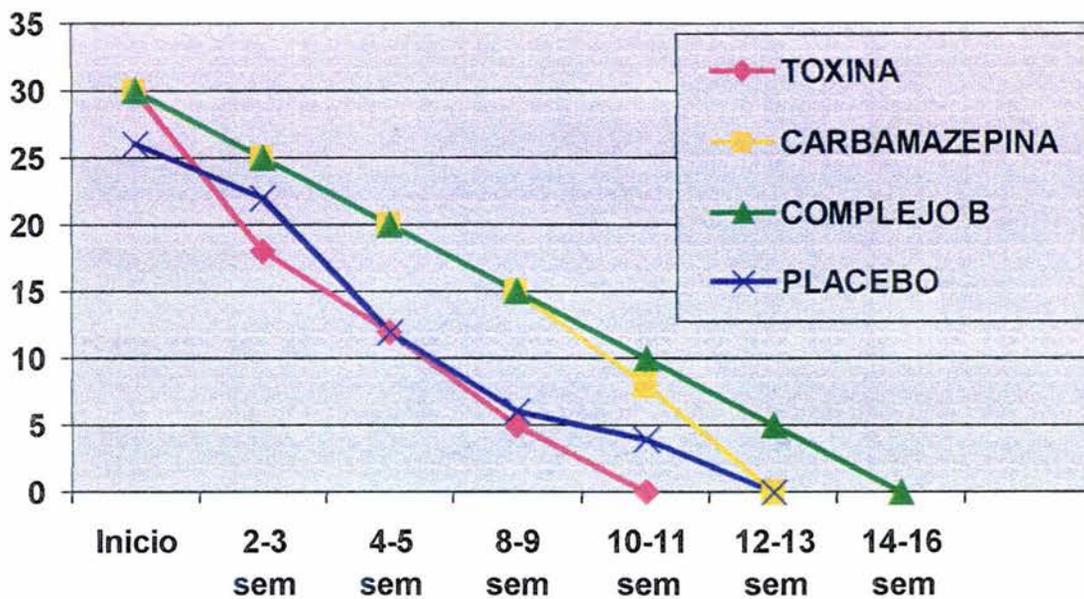
Gráfica 4. El promedio más elevado de las cifras de hemoglobina glicosilada al inicio de tratamiento fue igual en los grupos con toxina botulínica y carbamazepina, siendo menor en el grupo con placebo; disminuyendo la cifra de hemoglobina glicosilada en los cuatro grupos en forma similar en el período de recuperación del cuadro parético.

FRECUENCIA DE NERVIOS AFECTADOS POR GRUPO



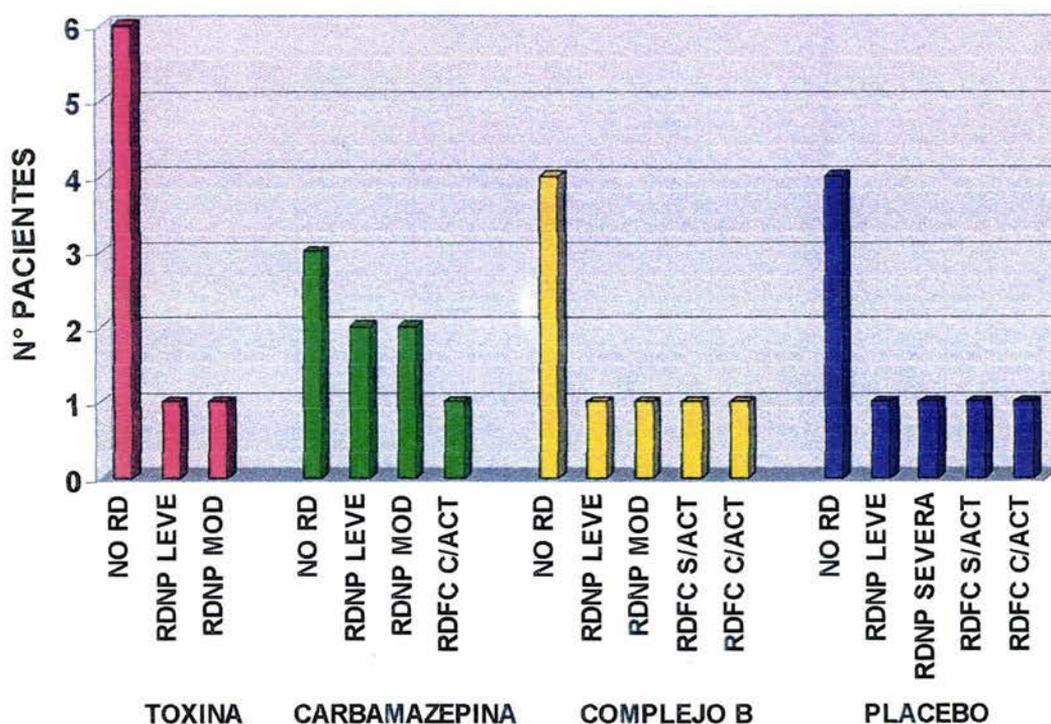
Gráfica 5. Se demuestra en nuestro estudio que el VI nervio es el que con mayor frecuencia se afecta.

PROMEDIO DE LA MAGNITUD DE LA DESVIACIÓN DURANTE EL TIEMPO DE LA RESOLUCIÓN EN SEMANAS



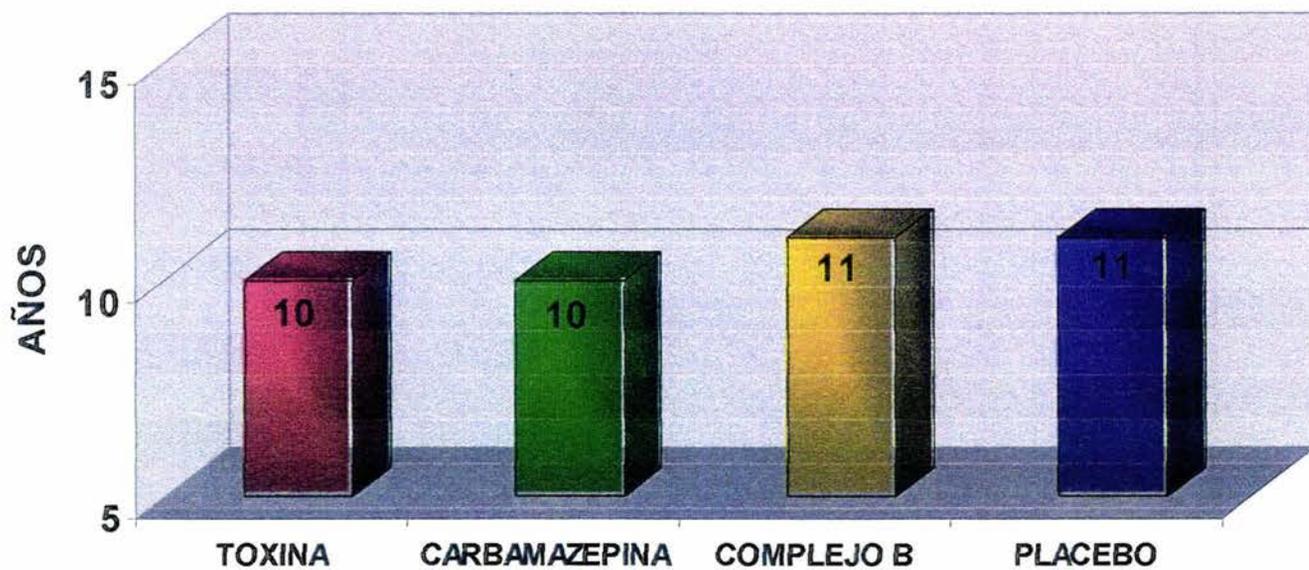
Gráfica 6. La magnitud de la desviación al inicio fluctuó entre 30 y 26 dioptías prismática (Dp) en todos los grupos, disminuyendo en promedio 12 Dp a las 2 semanas en el grupo de toxina botulínica en comparación con el resto; obteniendo la toxina botulínica la ortoposición en menor tiempo (10 semanas).

GRADOS DE RETINOPATÍA ENCONTRADOS POR GRUPO



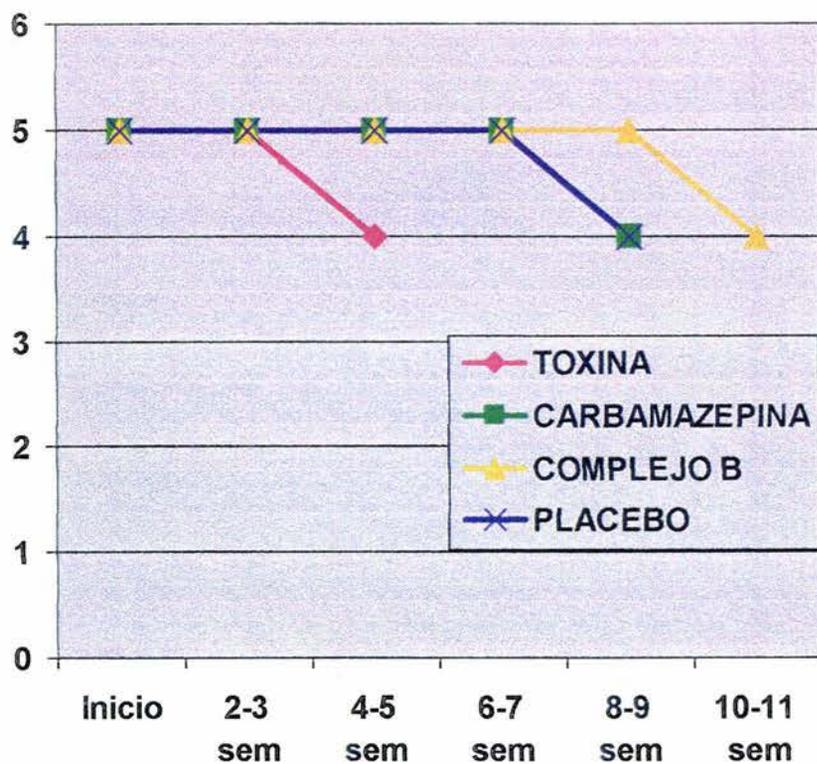
Gráfica 7. El grupo con toxina botulínica presentó menor grado de retinopatía y el resto de los grupos presentaron peor control de su retinopatía.

TIEMPO PROMEDIO DE EVOLUCIÓN DE LA DM POR GRUPO



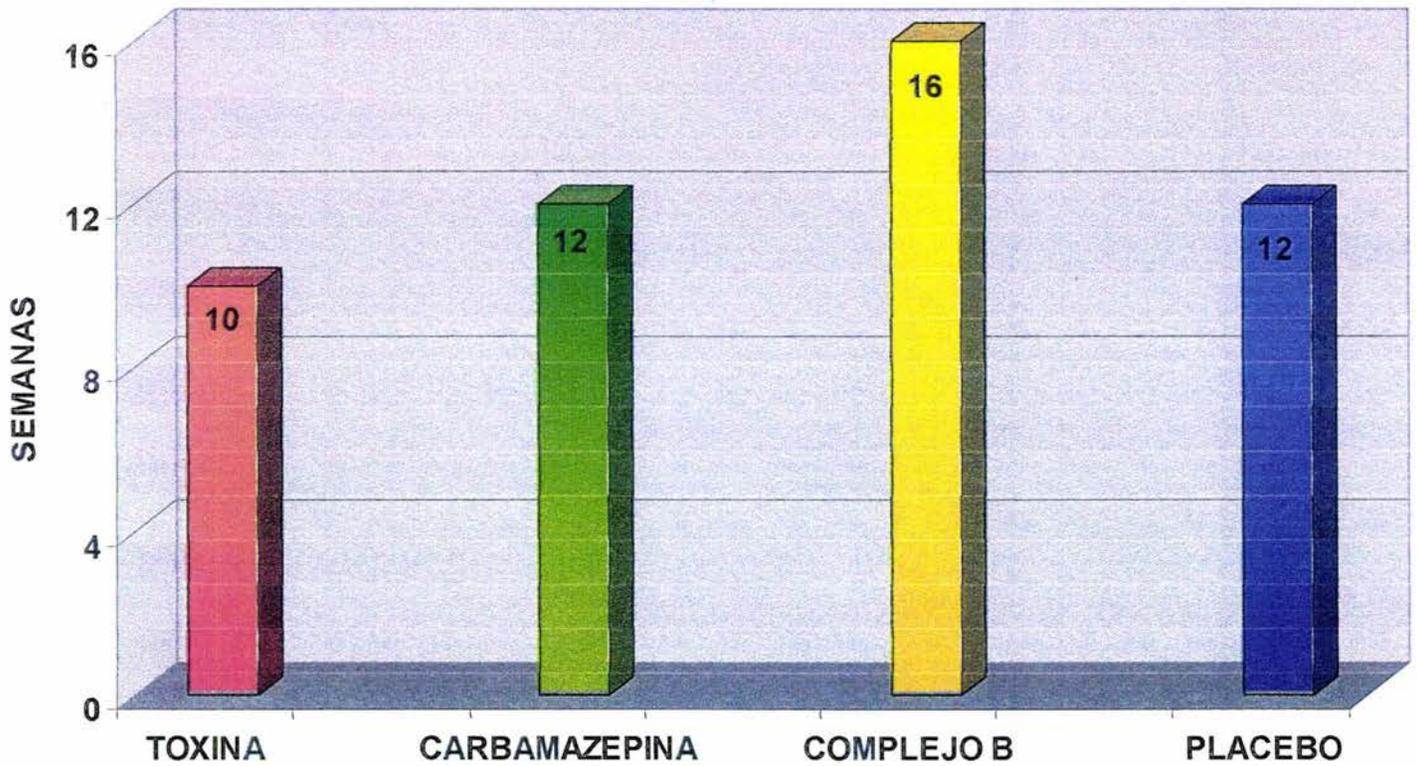
Gráfica 8. No se observa gran diferencia en el tiempo de evolución de la diabetes mellitus entre los grupos.

TIEMPO DE DESAPARICIÓN DE LA DIPLOPIA



Gráfica 9. El menor tiempo para la desaparición de la diplopia se observó en el grupo con toxina botulínica (5 semanas) en comparación a los otros grupos.

TIEMPO DE RESOLUCIÓN POR GRUPO



Gráfica 10. El grupo tratado con toxina botulínica presentó un tiempo menor en su recuperación en contraste con el grupo tratado con complejo B con un período de recuperación más largo.



Foto 1. Paciente con toxina botulínica al inicio y final del seguimiento.



Foto 2. Paciente en tratamiento con carbamazepina al inicio y final del seguimiento.

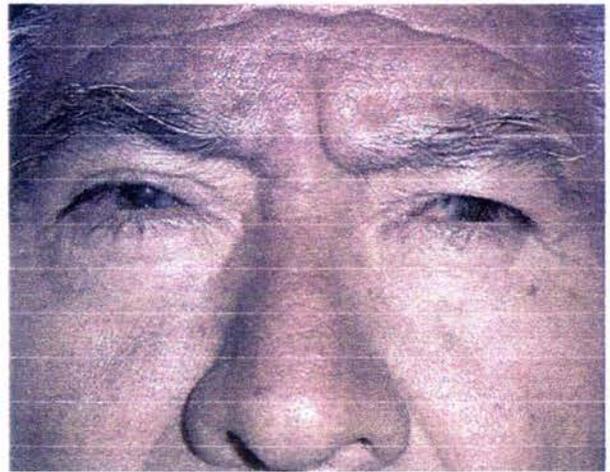


Foto 3. Paciente tratado con complejo B al inicio y final del seguimiento.

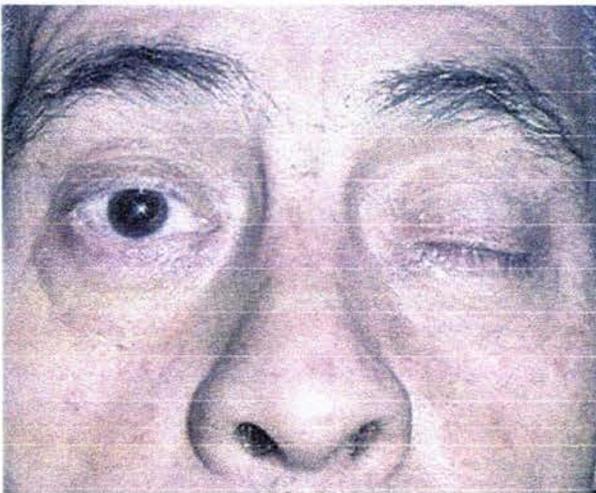


Foto 4. Paciente con placebo al inicio y final del tratamiento.

DISCUSIÓN

No se han encontrado estudios que comparen los tratamientos antes empleados, aunado a la carencia de información en cuanto a reportes de la carbamazepina en el estrabismo parético secundario a DM.

Existen reportes de Colmes, Murria, Mertz^(14,17) de la utilización de la toxina botulínica en los cuadros paréticos crónicos, es decir mayores de 6 meses, no en los agudos como en nuestro estudio, por lo cual se consideró importante incluirlo para observar que tanto aportaría a la pronta resolución. En nuestro estudio observamos una mejor respuesta con la toxina botulínica en cuanto al tiempo de resolución en comparación con los otros 3 grupos, hay que resaltar, que el grupo con toxina botulínica no existen pacientes con retinopatía proliferativa o fotocoagulada.

Ross y Backonja^(8,9) apoyan el empleo de la carbamazepina para el dolor de la neuropatía, la cual ha sido empleado observando cierta relajación del músculo y con esto mejoría en el grado de desviación, ya que existen muchos cambios bioquímicos a nivel de sistema nervioso central y periférico, por lo cual se incluyó en nuestro protocolo. Se observó la conducta del grupo con carbamazepina y al compararlo con el resto de los grupos, observamos que existe el mismo tiempo de recuperación que con el grupo control (placebo), pero con una semana menor en el tiempo de la desaparición de la diplopia con la carbamazepina. La utilización del complejo B es ampliamente conocida ya que promueve la formación y conservación de la capa de mielina. Beitzke y colaboradores⁽¹¹⁾ explica la hemodinámica de la deficiencia de vitamina B12 y la disfunción que provoca a nivel de la capa de mielina; por lo cual se incluyó un grupo de tratamiento con complejo B, en el cual observamos que fue mayor del tiempo de resolución comparado con los otros grupo, existiendo en este grupo pacientes con retinopatía proliferativa, lo que nos expresa un mal control metabólico.

Y el grupo con placebo fue nuestro grupo control, valorando con ello la historia natural de la enfermedad, únicamente manteniendo un buen control metabólico.

CONCLUSIÓN

Hasta el momento en nuestro estudio la resolución de cuadros paréticos en pacientes con diabetes es más rápida en el grupo tratado con toxina botulínica (10 semanas) y más tardada con complejo B (16 semanas), sin embargo el tamaño de la muestra no nos permite hacer una conclusión estadística válida. Se ha observado en el estudio una aparente relación entre el tipo de retinopatía diabética y el control metabólico para la rápida rehabilitación del nervio afectado, como en el grupo con toxina botulínica en donde hasta el momento llevamos el mejor resultado en cuanto a la resolución del cuadro parético y la diplopia, no encontrando en este grupo pacientes con retinopatía diabética proliferativa, en comparación al resto de los grupos; y el grupo tratado con complejo B fue el más tardío en la recuperación, probablemente esto sea debido a que un paciente presentó una recuperación tórpidas posiblemente por presentar RDFC C/ACT, haciendo que este grupo fuera el que llevara un tiempo de recuperación mayor, aún por encima del placebo. Por lo que es necesario unificar en los 4 grupos los diferentes grados de retinopatía diabética para evaluar el comportamiento con cada tratamiento empleado y analizar si existe relación con el tiempo de recuperación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harrison: Diabetes mellitus, Principios de Medicina interna, Edit. Interamericana Mc Graw – Hill, 1991, 2018 – 2041.
2. Zrustova M, Vrabec F, Rostlapil J. Diabetic changes of the extra ocular muscles in man. *Acta Diabetol Lat.* 1979;16:55-62.
3. El Mansouri Y, Zaghloul K, Amraoui A. Oculomotor paralysees in the course of diabetes concerning 12 cases. *J Fr Ophtalmol.* 2000;23:14-18.
4. Romero Apis D.: Estrabismos, México, Edit. Auroch, 2000, 114 – 327.
5. Prieto Díaz J, Souza Dias C.: Estrabismo, 2ª edición, Buenos Aires, Edit. JIMS, 1986, 275 – 325.
6. R. Mitchel Paul: Worth 4 dot test, Duane's Ophthalmology on CD – ROM 2000.
7. Watanabe K, Hagura R, Akanuma Y, Takasu T, Kajinuma H. Characteristics of cranial nerve palsies in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 1990;10:19-27.
8. Backonja MM. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2002; 10:14–17.
9. Ross EL. The evolving role of antiepileptic drugs in treating neurophathic pain. *Neurology* 2000;55:41–46.
10. Albani F, Riva R, Baruzzi A. Carbamazepine clinical pharmacology: a review. *Pharmacopsychiartry* 1995;28:235-244.
11. Beitzke M. Autonomic dysfunction and hemodynamics in vitamin B12 deficiency. *Auton Neurosci* 2002;18:45–54.
12. Jonathan M. Holmes BM. Initial treatment outcomes in chronic sixth nerve palsy. *JAAPOS* 2001;5:370–376.
13. Garnham L. Lawson JM, O'Neill D., Botulinum toxin in fourth nerve palsies. *Aust N Z J Ophthalmol* 1997;25:31–35.
14. Metz HS, Mazow M., Botulinum toxin treatment of acute sixth and third nerve palsy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988;22:141–144.
15. Elston JS, Lee JP., Paralytic strabismus: the role of botulinum toxin. *Br J Ophthalmol* 1985;69:891–896.

16. Kubatko-Zielinska A, Krzystkova KM, Madroszkiewicz A, Wojcik E, Filipowicz E. Principles and results of treatment in acquired paralysis of III, IV and VI nerves. *Klin Oczna* 1995;97:147-151.
17. Metz HS, Mazow M. Botulinum toxin treatment of acute sixth and third nerve palsy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988;226:141-144.