

11234

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
OFTALMOLOGIA

**ESTABILIDAD A LARGO PLAZO EN LA CORRECCION DE
ESTRABISMO CON TOXINA BOTULINICA TIPO A EN
PACIENTES PEDIATRICOS DEL HOSPITAL GENERAL
DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN
OFTALMOLOGIA**

**PRESENTA :
DRA. PATRICIA RUIZ MARQUEZ**

ASESORES DE TESIS: DRA. LAURA ELENA CAMPOS CAMPOS
DRA. ASTRID VILLAVICENCIO TORRES

MEXICO, D. F.

JUNIO 2005

m. 346516



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

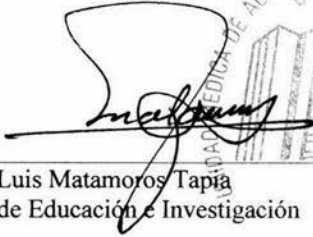
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

ESTABILIDAD A LARGO PLAZO EN LA CORRECCION DE ESTRABISMO
CON TOXINA BOTULINICA TIPO A EN PACIENTES PEDIATRICOS DEL
HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA



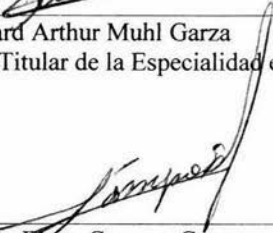
Dr. José Luis Matamoros Tapia
Director de Educación e Investigación



DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION



Dr. Edward Arthur Muhl Garza
Profesor Titular de la Especialidad en Oftalmología



Dra. Laura Elena Campos Campos
Jefe de Servicio de Oftalmología Pediátrica



Dra. Astrid Villavicencio Torres
Médico Ascrito al Servicio de Oftalmología



Dra. Patricia Ruiz Márquez
Médico Egresado de la Especialidad en Oftalmología



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

AGRADECIMIENTOS

A mis hijos Víctor y Luis por ser parte fundamental de mi vida y porque me han permitido realizar la especialización cediendo tiempo de convivencia.

A mi esposo Víctor por el apoyo que siempre me ha brindado y por alentarme a seguir adelante.

A mis padres que me han orientado y educado para lograr mis metas.

A mis suegros por la ayuda que me otorgan incondicionalmente.

A mis maestros que han contribuido en mi formación integral y me han orientado para concluir esta etapa de formación.

A Rosy y Mary por la gran ayuda que me brindaron.

ÍNDICE:

RESUMEN	01
MARCO TEÓRICO:	
Antecedentes	02
Planteamiento del problema	10
Justificación	10
Hipótesis	10
Objetivos	11
MATERIAL Y MÉTODO:	
Diseño metodológico	11
Universo de trabajo:	
Población diana	11
Criterios de selección	11
Variables del estudio:	
Variables primarias	12
Variables universales	13
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	14
TAMAÑO DE LA MUESTRA	14
ASPECTOS ÉTICOS	15
RESULTADOS	16
DISCUSION	29

CONCLUSION	31
ANEXOS:	
Hoja de recolección de datos	32
BIBLIOGRAFÍA	33

RESUMEN

Hipótesis:

La corrección del estrabismo que se obtuvo con la administración de Toxina Botulínica tipo A (TB-A) a 6 meses permaneció estable en comparación con la corrección obtenida al tercer mes.

Objetivo del estudio:

Evaluar la estabilidad en la corrección del estrabismo con TB-A en pacientes pediátricos atendidos del 01 de Enero del 2001 al 31 de Octubre del 2004 en el Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza y comparar su estabilidad a los 3 y 6 meses de la última aplicación.

Material y métodos:

Diseño del estudio: Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional.

Universo de trabajo: expedientes de pacientes pediátricos de 8 meses a 16 años a los que se les aplicó TB-A para corrección de estrabismo en el servicio de Oftalmología del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza.

Variables primarias: corrección del estrabismo posterior a 3 y 6 meses de la aplicación de TB.

Variables universales: edad y sexo.

Resultados:

Se revisaron 85 expedientes de los cuales se eliminaron 13, quedando un total de 72. 37 correspondieron al sexo femenino y 35 al sexo masculino con una razón F:M 1.05:1. 51 pacientes fueron menores de 6 años, 17 tuvieron de 6 a 10 años y 4 tuvieron entre 11 y 15 años. El promedio de edad general fue de 54.5 meses con una desviación estándar de 36.6 meses. El principal diagnóstico fue endotropía alterna. El ángulo de desviación ocular inicial en nuestra muestra fue de 10 dioptrías prismáticas (DP) a 45 DP. La corrección del estrabismo a 3 meses de la última dosis fue excelente en el 26.4%, buena en el 11.1%, regular en el 9.7% y mala en el 52.8% para la totalidad de los pacientes. A los 6 meses encontramos una corrección excelente en el 29.2%, buena en el 12.5%, regular en el 4.1% y mala en el 54.2%. Los pacientes que obtuvieron mejor respuesta fueron menores de 10 años, con endotropía alterna y con ángulo de desviación inicial menor a 30 DP. Con una χ^2 igual a 1.322, la p en >0.10 , por lo que se acepta la hipótesis nula de no diferencia en la corrección del estrabismo lograda a los 3 y 6 meses posteriores a la última dosis de TB-A.

Conclusión:

Los casos en que está mejor indicada la aplicación de TB-A para corrección del estrabismo son: endotropía congénita, pacientes menores a 10 años y ángulo de desviación inicial menor a 30 DP. La corrección del estrabismo lograda a los 3 y 6 meses posteriores a la última dosis de TB-A permanece estable por lo que la decisión de aplicar una siguiente dosis depende del resultado de la previa.

MARCO TEÓRICO.

ANTECEDENTES:

El *Clostridium botulinum* es una bacteria gram-positiva anaerobia de la cual se han identificado ocho tipos: A, B, C1, C2, D, E, F y G. Todas las toxinas bloquean la acetilcolina liberada desde las terminaciones nerviosas colinérgicas. La neurotoxina se une a las terminaciones nerviosas pero no atraviesa la barrera hematoencefálica. Los efectos en el sistema nervioso central solo se han visto con dosis masivas¹.

En 1973 el Dr. Alan Scott usó la toxina botulínica (TB) para el tratamiento de estrabismo en primates no humanos y ocho años más tarde, reportó su experiencia en la corrección de estrabismo en humanos. Desde entonces se ha demostrado su seguridad y eficacia terapéutica para tratar un gran número de enfermedades neurológicas y no neurológicas, entre ellas distonías focales (blefaroesp̄asmo, distonía oromandibulofacial, distonía cervical, distonía espasmódica, distonía ocupacional, etc.), movimientos involuntarios (espasmo hemifacial, tics, etc), contracciones inapropiadas (estrabismo, nistagmus, mioclonía, bruxismo, rigidez dolorosa, radiculopatías con espasmo muscular secundario, espasticidad, acalasia, colon espástico, espasmo pelvirrectal, etc.) y otras aplicaciones más (hiperhidrosis, uso cosmético, ablación del ladrido canino, etc.)^{2,3}.

Botox® es TB del serotipo A (TB-A) y se distribuye en viales con 100 unidades ratón (U) de endotoxina junto con 0.5 mg de albúmina y 0.9 mg de cloruro sódico, esterilizados, en polvo y envasados al vacío; debe ser almacenada a -5°C. Los fabricantes recomiendan reconstituir la toxina diluyéndola en suero salino al 0.9%, y utilizarla entre las 4 y 6 hr después de reconstituida; la toxina sobrante debe desecharse a un contenedor de tóxicos. La inyección de toxina botulínica produce niveles de parálisis de los músculos intraoculares dosis dependiente. El inicio de la parálisis máxima es de 5 días a 2 semanas

postinyección. El efecto disminuye gradualmente y no hay efecto residual después de 40 a 50 días.

Las indicaciones de la toxina botulínica en Oftalmología incluyen: blefaroespasmo, estrabismo y trastornos estéticos. La aplicación de la TB-A en pacientes con estrabismo está indicada en los siguientes casos:

- Estrabismo concomitante (desviación ocular siempre de la misma magnitud): Cuando la desviación es menor a 40 DP. En los pacientes que tienen comprometida o ausente la fusión binocular el tratamiento es cosmético puesto que la alineación ocular permanente no puede ser esperada.
- En el estrabismo secundario resultante de la pérdida de visión monocular transitoria (como en la catarata traumática), la inyección de la toxina puede ayudar a reestablecer la binocularidad.
- Posterior a cirugía de estrabismo para mejorar la sobre o hipocorrección.
- Estrabismo paralítico: se aplica en el músculo antagonista para prevenir su contractura.
- Cuando la cirugía de estrabismo se vuelve difícil por múltiples cirugías de estrabismo previas, cirugía de desprendimiento de retina u otros procedimientos.
- Cuando la cirugía es inapropiada, como en pacientes con oftalmopatía tiroidea activa u ojos inflamados o preptísicos.

Sin embargo, las indicaciones más importantes de la TB-A en estrabismo son: endotropía o exotropía primaria o secundaria, estrabismo paralítico (III, IV, VI pares craneales, oftalmoplejia internuclear), estrabismo concomitante y no concomitante, síndrome de Duane y estrabismo restrictivo o biogénico⁴.

En la edad pediátrica, se ha visto que hay mayor efectividad de la TB en: endotropías o exotropías de ángulo menor a 40 dioptrías prismáticas (DP), estrabismo residual (2-8 semanas posterior a la cirugía), oftalmopatía tiroidea activa o en ojos inflamados o preptísicos en quienes la cirugía es inapropiada⁵.

La dosis empleada de TB-A para estrabismo varía dependiendo del grado de desviación y del criterio del cirujano, sin embargo se ha establecido que sea de 2.5 a 5 U

Botox®. En endotropía congénita o del lactante se sugiere utilizar 2.5 U por músculo. La repetición de la aplicación se sugiere si la recurrencia de la endotropía es mayor a 15 DP, aumentando la dosis a 3 U por ojo. En endotropías adquiridas la dosis suele ser inferior a la establecida para endotropía congénita y generalmente requiere un menor número de inyecciones que por lo general son en un solo ojo. Posterior a que regrese la hipercorrección botulínica es importante revisar la refracción para evitar la recidiva del estrabismo. En exotropías los resultados posteriores a la aplicación de TB-A son bastante inferiores a los que se obtienen en endotropías. McNeer obtuvo los mejores resultados inyectando 2.5 U en ambos rectos laterales en niños entre 3 y 5 años de edad. En el caso de estrabismos paralíticos, el tratamiento debe iniciarse como muy tarde alrededor de los 3 meses si no se ha resuelto de la desviación, tomando en cuenta los siguientes criterios para guiar la actuación: etiología, tiempo de evolución, limitación del movimiento e historia clínica. En caso de parálisis aguda y subaguda del VI par craneal la dosis inyectada suele ser de 2.5 a 5 U en función de la etiología y la función del recto lateral. La repetición de la inyección puede ser de los 10 a 25 días si el movimiento no se ha normalizado y la dosis será la misma o mayor, según el resultado de la primera inyección y en general no suelen inyectarse más de 2 o 3 dosis. En el caso de las parálisis crónicas, se puede aplicar TB-A en los casos de limitación grado -1 (cuando el movimiento del ojo sobrepasa la línea media) o casos de paresia con tortícolis. La dosis suele ser de 2.5 U y solo se repite si no se observa respuesta tras la primera inyección. En la parálisis aguda y subaguda del IV par craneal el tratamiento con toxina botulínica es menos eficaz, pero permite simplificar el diagnóstico y en ciertas situaciones, reducir la cantidad de cirugía que debe realizarse. En la parálisis congénita se indica cuando hay reciente descompensación. Se debe inyectar el recto inferior contralateral (2.5 a 5 U), oblicuo inferior (2.5 a 5 U) o recto superior ipsilaterales (1 a 1.25 U), dependiendo de las características clínicas, zona de mayor diplopia, presencia de tortícolis y torsión y el grado de alteración vertical. En la parálisis del III par craneal deberá tratarse primero un músculo, el más afectado, y a continuación los demás. En parálisis congénitas se sugiere la aplicación de toxina botulínica antes de los 4 meses de evolución. Además se puede utilizar en las parálisis adquiridas parciales o totales, o como tratamiento complementario de cirugía y en la fase aguda de una parálisis parcial. La dosis sugerida para el recto superior es de 1.25 U, y entre 2.5 a 5 U para el recto lateral e inferior⁶.

En lactantes y niños con deterioro neurológico la inyección con toxina botulínica ofrece una alternativa con tasa de sobrecorrección de aproximadamente el 3%. Las inyecciones bimediales de 1.25 a 2 U se prefieren en la endotropía puesto que la respuesta a la dosis es menos predecible. En exotropía la dosis inicial es de 2.5 U, la reinyección a menudo es necesaria⁷.

La ventaja del uso de la TB en el estrabismo es que se trata de un procedimiento breve que se ofrece al paciente de forma ambulatoria, con mínimo riesgo y que no deja cicatriz. Sus desventajas son que en alrededor de la mitad de los casos se requiere más de una inyección, el cambio en el alineamiento ocular no es estable como en el caso de tratamiento quirúrgico, se puede crear diplopia o desorientación espacial tras un mes o dos de estrabismo paralítico inducido por la inyección de TB y existen efectos adversos frecuentes como la ptosis parcial transitoria que puede resultar molesta para el paciente⁸.

La inyección de TB-A se ha asociado con ardor local, eritema en el sitio de la inyección y debilidad local. La administración profunda puede paralizar grupos musculares cercanos y en dosis excesivas incluso grupos musculares más alejados. En la administración periocular, los efectos adversos en orden de frecuencia son: ptosis, lagrimeo, fotofobia, irritación ocular, ectropión, entropión, diplopia y en casos aislados glaucoma de ángulo cerrado. Las pequeñas dosis (1-5 U de Botox®) producen una limitada denervación de efecto inversamente proporcional a la distancia con el punto de inyección mientras que las dosis grandes (10 U o más) afectan por completo al músculo inyectado. La intoxicación por sobredosificación accidental durante el tratamiento es improbable ya que requeriría la inyección de varios viales. De suceder, se debe realizar la administración de antitoxina. La dosis letal de la TB en humanos por inyección de Botox® puede ser de 30-40 U por kg de peso corporal o 2,500 a 3,000 U para un adulto⁹.

De acuerdo a lo especificado por los fabricantes de Botox®, el esquema de tratamiento para estrabismo es el siguiente:

1. Para músculos verticales y estrabismo horizontal de menos de 20 DP:
1.25 a 2.5 U en un solo músculo.

2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 DP aplicar de 2.5 a 5.0 U en un solo músculo.
3. Parálisis persistente del sexto par de un mes o más de duración: 1.25 a 2.5 U en el músculo recto medial.

Las dosis subsecuentes para un estrabismo residual o recurrente, el fabricante sugiere lo siguiente*:

1. El paciente debe ser examinado de 7 a 14 días después de cada inyección para determinar los efectos de esa dosis.
2. Los pacientes que experimentan una parálisis adecuada en el músculo que requiere inyecciones subsecuentes, deberán recibir una dosis comparable a la inicial.
3. Las dosis subsecuentes para pacientes que experimentan parálisis incompleta del músculo puede incrementarse dos veces la dosis administrada previamente.
4. Las inyecciones subsecuentes no deberán administrarse hasta que los efectos de la dosis previa hayan desaparecido como se evidencia en la función sustancial del músculo inyectado y en los adyacentes.
5. La dosis máxima recomendada para una sola inyección en un solo músculo es de 25 U.

* Instructivo de uso de TB-A Botox® clave 4362. Uso exclusivo del sector salud.

El desarrollo de resistencia a la terapia con TB-A es un tema importante. Se caracteriza por la ausencia de cualquier efecto benéfico y falta de atrofia muscular posterior a la inyección. La prevalencia de anticuerpos neutralizantes en pacientes que reciben tratamiento crónico para tortícolis o espasticidad es probablemente menor al 3%. La eficacia de la antitoxina ha sido difícil de determinar, y su efectividad disminuye si se administra más de 21 hr después de la administración de la toxina. Además de que contiene inmunoglobulinas equinas que han mostrado causar anafilaxis en más del 9% de aquellos que la han recibido. Los efectos a largo plazo de la TB-A son leves y pueden incluir

cambios en el tamaño de las fibras musculares y anomalías electromiográficas. Estos cambios no parecen tener algún significado clínico¹⁰.

Aunque no es frecuente la respuesta inmune posterior a la aplicación de TB-A, se sugiere que entre aplicaciones se espere mínimo 3 meses y que no se exceda de 300 a 400 U por sesión. En niños la dosis máxima recomendada es de menos de 12 U/Kg o 400 U por sesión (hay que recordar que la dosis empleada en estrabismo va de 2.5 a 10 U por músculo). El número apropiado de sitios de inyección va en función del tamaño del músculo, que para pacientes con espasticidad está bien establecido el músculo al que se debe aplicar dependiendo de la patología, la dosis y el número de aplicaciones¹¹.

Moguel y colaboradores realizaron un estudio en 1997 aplicando toxina botulínica tipo A en 26 casos (niños y adultos) de estrabismo en los que se requirió un efecto paralizante sobre músculos extraoculares (endotropías de 8-50 DP, exotropías de 40-90 DP, hipertropía de 8 y 25 DP, y dos casos con posición compensadora de la cabeza) administrando 2.5 U en la primera dosis, bajo anestesia local en adultos y sedación en niños. La aplicación la realizó localizando los músculos con electromiosonógrafo o sin él, a 10 mm de la inserción muscular. La valoración posterior al procedimiento se realizó a los días 1, 7 y en los meses 1, 3 y 6. Al 4º o 6º mes 12 requirieron aplicaciones ulteriores de TB, en cuyo caso la dosis fue de 5 UR por músculo. Se llevó un seguimiento mínimo de 6 meses y máximo de 18 meses, concluyendo que es un método diagnóstico y terapéutico seguro, poco invasivo y que sobre todo en niños, evita la cirugía temprana. Obtuvieron alineamiento total en el 58% de los casos, mejoría en el 15% y malos resultados en el 27%, sin embargo no describen como cuantificaron estos resultados¹².

En el 2000, la Dra. Moguel realiza otro estudio incluyendo 34 pacientes con estrabismo asociado a enfermedades sistémicas o alteraciones del sistema nervioso central que fueron estudiados de enero de 1996 a enero de 1999 iniciando con la misma dosis pero las siguientes dosis dependieron del efecto de la misma. En este caso el seguimiento mínimo fue de un año. Aunque sus conclusiones son alentadoras en cuanto al uso de toxina botulínica, en su estudio no refiere la dosis utilizada en la segunda o tercera aplicación,

además de que no informa la desviación inicial en cada caso. La Dra. Moguel concluye que en los pacientes comprometidos neurológicamente, el pronóstico del estrabismo es totalmente incierto, ya que la inestabilidad puede hacer recidivar el estrabismo, esto se observa en los pacientes con retraso en el desarrollo psicomotor, neurocisticercosis, epilepsia, hidrocefalia, etc., por lo que la cirugía está contraindicada y el uso de TB se convierte en una posibilidad de tratamiento. En los pacientes con cáncer, en donde la expectativa de vida depende de la estirpe del tumor, el sitio y la respuesta a la quimioterapia o radioterapia, la TB demuestra la inocuidad de su empleo y la efectividad en el tratamiento del estrabismo. La posibilidad de iniciar el tratamiento del estrabismo desde los primeros meses de edad, evita el establecimiento de los fenómenos de supresión y ambliopía, y permite mejorar el estado sensorial visual de los pacientes; la utilidad en el manejo temprano del estrabismo, se demuestra especialmente en los niños prematuros, que generalmente permanecen bajo tratamientos múltiples para la mejoría del estado general, y que comúnmente son enviados a revisión oftalmológica tardíamente¹³.

Tarrus y colaboradores aplicaron toxina botulínica en ambos rectos mediales a 40 niños de 8 a 70 meses de edad con endotropia congénita sin cirugía previa, de octubre de 1995 a mayo de 1996, con seguimiento completo de hasta un año postinyección. Utilizaron electromiografía para la aplicación, administrando 5 a 7 U de Botox®, la desviación inicial variaba entre 15 y 45° Hirshberg (Hb) de cerca y entre 10 y 45°Hb de lejos, 8 pacientes con estrabismo vertical manifiesto, 7 por hiperfunción de oblicuos inferiores y uno por desviación vertical disociada (DVD). Se obtuvo corrección en el 85% de los pacientes, 2 no modificaron el ángulo previo y 3 empeoraron, requirió reinyección el 30% a los 6.58 ± 3.85 meses tras la primera inyección. Como complicación se presentó ptosis en el 41% de los casos corrigiéndose pasados los 6 meses¹⁴.

Tejedor y Rodríguez realizan un estudio a largo plazo en el que aplicaron TB en ambos rectos mediales de 68 pacientes con endotropia adquirida y edad entre 8 y 64 meses; previa prescripción de refracción dependiendo del caso. Utilizaron 1.25 U en desviaciones menores a 20 DP y 5UR cuando era mayor de 50 DP. Después de un seguimiento en promedio de 4.8 años posterior a la última inyección, la mejoría motora se obtuvo en el

52.9% de los casos, incrementando a 70.6% y 88.2% después de la segunda y tercera aplicación de toxina, además hacen énfasis en el beneficio en cuanto al estado sensorial por binocularidad. Como efectos no deseados se presentaron: ptosis temporal en el 35.2% con resolución espontánea, un caso de exotropía sobrecorregida y un caso de hipertropía postinyección significativa¹⁵.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El uso de toxina botulínica para la corrección de estrabismo en población pediátrica es ya conocido y de amplio uso. Sin embargo aunque los reportes refieren resultados a largo plazo como satisfactorios en su mayoría, no existen datos concretos en cuanto a la estabilidad de la corrección al paso del tiempo.

Pregunta específica:

¿La corrección del estrabismo se mantuvo estable a 6 meses en comparación con la corrección lograda al tercer mes después de la administración de la última dosis de toxina botulínica?

JUSTIFICACION:

La toxina botulínica es empleada frecuentemente en el servicio de Oftalmología del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza desde hace 3 años. El seguimiento de los pacientes a los que se les aplica la toxina botulínica para corrección de estrabismo en los reportes revisados es desde un mínimo de 6 meses a un máximo de 4 años refiriendo en general que la corrección es buena, sin embargo no se menciona si el efecto es permanente o varía al paso del tiempo. Conocer si la corrección lograda a 6 meses de la aplicación de toxina botulínica es o no estable comparada con la corrección obtenida en el tercer mes, impactará en el uso futuro para delimitar indicaciones y beneficios.

HIPÓTESIS

La corrección del estrabismo que se obtuvo con la administración de TB-A a 6 meses permaneció estable en comparación con la corrección obtenida al tercer mes.

OBJETIVOS

- Evaluar la estabilidad en el efecto de la corrección del estrabismo con TB-A en pacientes pediátricos atendidos del 01 de Enero del 2001 al 31 de Octubre del 2004 en el Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza.
- Comparar la corrección de la desviación ocular a tres y seis meses después de la última aplicación de toxina botulínica.
- Medir la corrección del estrabismo obtenida posterior a la última aplicación de TB a tres y seis meses después de la última aplicación de toxina botulínica.
- Determinar si existe o no diferencia en la corrección lograda a los tres y seis meses después de la última administración de TB-A.

MATERIAL Y METODO.

DISEÑO METODOLÓGICO:

Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional.

UNIVERSO DE TRABAJO:

Población diana: Pacientes pediátricos de 8 meses a 16 años de edad a los que se les aplicó toxina botulínica para corrección del estrabismo del 01 de Enero del 2001 al 31 de Octubre del 2004 en el Servicio de Oftalmología del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

Expedientes de pacientes pediátricos de 8 meses a 16 años, de cualquier sexo, a los cuales se les aplicó toxina botulínica en el período comprendido del 01 de Enero del 2001 al 31 de Octubre del 2004 para corrección de:

Estrabismo paralítico
Endotropia menor de 50 dioptrías prismáticas
Exotropia mayor de 30 dioptrías prismáticas
Estrabismo por secuelas neurológicas.

Criterios de exclusión:

Expedientes de pacientes con seguimiento menor a seis meses posterior a la última aplicación de toxina botulínica.

Criterios de eliminación:

Expedientes ilegibles o con tres o más variables no registradas.

VARIABLES DEL ESTUDIO:

VARIABLES PRIMARIAS:

1. Corrección del estrabismo posterior a 3 meses de la aplicación de toxina botulínica.

- Definición conceptual: grado en el que la desviación ocular se aproxima a la ortoposición.
- Definición operacional: de acuerdo al expediente se registrará si existe corrección del estrabismo a los tres meses de la aplicación de toxina botulínica.
- Escala: ordinal.
 - Excelente: cuando se describa corrección de la desviación del 80 al 100% de la desviación inicial.
 - Buena: cuando se describa corrección de la desviación del 60 al 79% de la desviación inicial.
 - Regular: cuando se describa corrección de la desviación del 40 al 59% de la desviación inicial.
 - Mala: cuando se describa corrección de la desviación del 39% o menos de la desviación inicial.

2. Corrección del estrabismo posterior a 6 meses de la aplicación de toxina botulínica

- Definición conceptual: grado en el que la desviación ocular se aproxima a la ortoposición.
- Definición operacional: de acuerdo al expediente se registrará si existe corrección del estrabismo posterior a 6 meses de la aplicación de toxina botulínica.
- Escala: ordinal.
 - Excelente: cuando se describa corrección de la desviación del 80 al 100% de la desviación inicial.
 - Buena: cuando se describa corrección de la desviación del 60 al 79% de la desviación inicial.
 - Regular: cuando se describa corrección de la desviación del 40 al 59% de la desviación inicial.
 - Mala: cuando se describa corrección de la desviación del 39% o menos de la desviación inicial.

VARIABLES UNIVERSALES:

1. Edad:

- Descripción conceptual: tiempo de vida desde el nacimiento hasta el presente.
- Descripción operacional: de acuerdo al expediente se registrará la edad de los pacientes en meses y años.
- Escala: numérica discontinua en años y meses cumplidos.

2.- Sexo:

- Descripción conceptual: cualidad distintiva la cual diferencia entre femenino o masculino de acuerdo a características anatómicas y cromosómicas.
- Descripción operacional: de acuerdo al expediente se registrarán los pacientes por sexo.
- Escala: nominal: Femenino, masculino.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.

De las listas de ingreso a quirófano del 01 de Enero del 2001 al 31 de Octubre del 2004 se recabaron los nombres y número de afiliación de los pacientes a los que se les aplicó toxina botulínica. Se solicitó al archivo clínico los expedientes de estos pacientes. De cada expediente se revisó que reunieran los criterios de selección. De éstos, se recabaron los datos de la hoja de recolección (Anexo 1).

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Usando el estadígrafo Z y considerando que Tarrus reportó corrección del estrabismo en el 85% de los pacientes y que una disminución en el porcentaje de corrección al paso del tiempo del 20% en el resultado sería clínicamente significativa, se consideró:

Hipótesis nula:

La corrección del estrabismo obtenida posterior a la administración de la última dosis de toxina botulínica es la misma a los tres y seis meses (85%).

Hipótesis alterna:

La corrección del estrabismo obtenida posterior a la administración de la última dosis de toxina botulínica disminuye en menos de un 20% a los tres y a los seis meses (65%).

TAMAÑO DE LA MUESTRA

$$P1= 0.85$$

$$P2=0.65$$

$$P1-P2= .20$$

Considerando un alpha unilateral de 0.025 y un beta de 0.20, el tamaño de la muestra fue de 72 expedientes.

ASPECTOS ÉTICOS:

Por ser un estudio retrospectivo en el que se usó exclusivamente los datos anotados en el expediente y no se realizó maniobra que expusiera de forma alguna al paciente, no se requirió de carta de consentimiento informado. Se respetó la confidencialidad del paciente.

El presente proyecto cumple con los lineamientos establecidos para este efecto en las Conferencias de Viena y las normas en materia de investigación del IMSS.

RESULTADOS:

Encontramos un total de 85 expedientes de pacientes pediátricos a los cuales se les aplicó toxina botulínica tipo A para corrección de estrabismo en el período comprendido del 01 de Enero del 2001 al 31 de Octubre del 2004. Se eliminaron 5 expedientes por falta de vigencia, 3 por seguimiento menor a 6 meses posterior a la última dosis, 3 por contar con datos ilegibles y 2 por presentar datos incompletos, quedando un total de 72 expedientes.

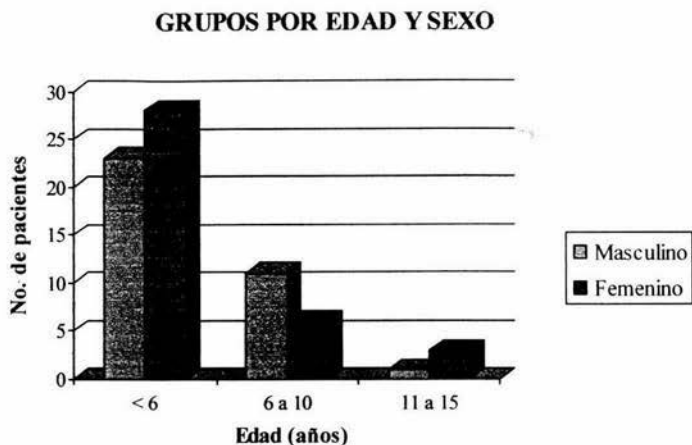
De los 72 expedientes 37 correspondieron al sexo femenino (51.4%) y 35 al sexo masculino (48.6%), con una razón femenino:masculino de 1.05:1. Al dividir por grupos de edad encontramos 51 pacientes menores de 6 años (28 del sexo femenino y 23 del masculino), 17 entre 6 y 10 años (6 femenino y 11 masculino) y 4 pacientes entre 11 y 15 años (3 femenino y 1 masculino). La edad mínima fue 8 meses y la máxima 13 años (Tabla y gráfica 1).

Tabla 1.

GRUPOS POR EDAD Y SEXO

EDAD (años)	FEMENINO	MASCULINO	TOTAL
< 6	28	23	51
6 – 10	6	11	17
11 – 15	3	1	4
TOTAL	37	35	72

Gráfica 1.



El promedio de edad para cada sexo fue de 54.5 meses (4 años 6 meses), con una desviación estándar para el sexo femenino de 36.5 meses y para el masculino de 36.1 meses. La desviación estándar para el total de la población fue de 36.3 meses.

El principal diagnóstico por el cual se aplicó toxina botulínica fue endotropía alterna, participando 54 pacientes, de los cuales 48 correspondieron a endotropía congénita. Otros diagnósticos fueron: exotropía alterna 10 pacientes, estrabismo secundario a secuelas neurológicas 2 pacientes (uno con síndrome de Bardet Biedl, y otro con hipotiroidismo, crisis convulsivas y microcefalia), endotropía residual y estrabismo paralítico con 2 pacientes cada uno; estrabismo restrictivo y síndrome en V con un paciente cada uno. Hubo tres pacientes con antecedente de prematuridad incluidos en los casos de endotropía alterna y un caso de cada uno de los siguientes: coloboma del nervio óptico, miopía alta, persistencia del vítreo primario hiperplásico y nistagmus. Dos pacientes presentaron hiperfunción de oblicuos inferiores, uno de ellos con endotropía alterna y el otro con exotropía alterna. En

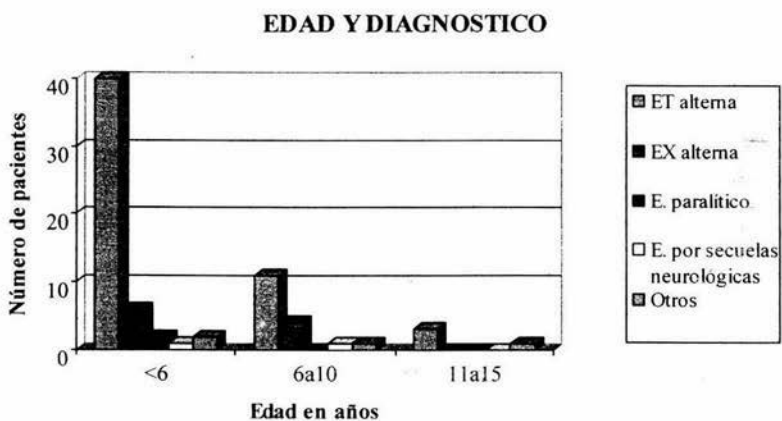
la gráfica 2 se muestra el diagnóstico por edad. En el grupo denominado otros, se incluyen los casos de síndrome en V, estrabismo restrictivo y estrabismo residual.

Tabla 2.

EDAD Y DIAGNOSTICO

DIAGNOSTICO	EDAD (años)			TOTAL
	<6	6-10	11-15	
Endotropia alterna	40	11	3	54
Exotropia alterna	6	4	0	10
E. paralítico	2	0	0	2
E. Sec. a secuelas neurológicas	1	1	0	2
Otros	2	1	1	4
TOTAL	51	17	4	72

Gráfica 2.



La corrección del estrabismo a los 3 meses de administrada la última dosis fue excelente en el 26.4% (19 pacientes), buena en el 11.1% (8), regular en el 9.7% (7) y mala en el 52.8% (38) para la totalidad de los pacientes.

De acuerdo al diagnóstico, la corrección del estrabismo a los 3 meses para la endotropía alterna fue: excelente: 25.9% (14 pacientes), buena: 13% (7), regular: 9.3% (5) y mala: 51.8% (28). Los pacientes con exotropía alterna tuvieron la siguiente respuesta: excelente: 10% (1 paciente), regular: 20% (2 pacientes) y mala: 70% (7). Los casos de estrabismo paralítico respondieron mal en el 50% (1 paciente) y excelente el otro 50%. De los casos secundarios a secuelas neurológicas el 50% (un paciente) tuvo excelente respuesta y el otro 50% mala respuesta. El grupo correspondiente a otros respondió excelente: 50% (2 pacientes), bien: 25% (1) y mal: 25% (gráfica y tabla 3).

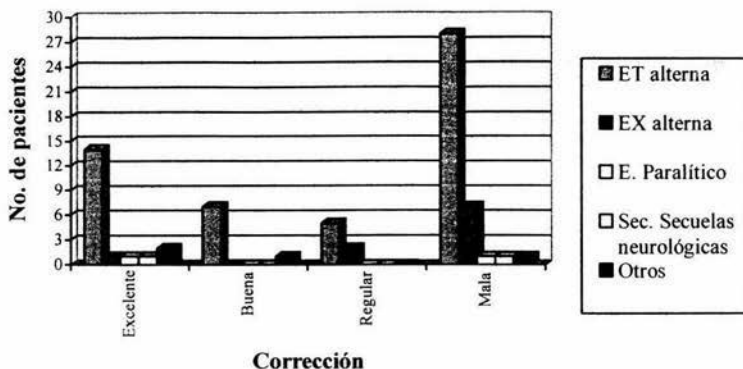
Tabla 3.

**CORRECCION DEL ESTRABISMO POR DIAGNOSTICO A 3 MESES
DE LA ULTIMA DOSIS DE TB-A.**

DIAGNOSTICO	CORRECCION A 3 MESES POSTERIOR A ULTIMA DOSIS				
	EXCELENTE	BUENA	REGULAR	MALA	TOTAL
Endotropía Alterna	14	7	5	28	54
Exotropía alterna	1	0	2	7	10
E. paralítico	1	0	0	1	2
E. por secuelas neurológicas	1	0	0	1	2
Otros	2	1	0	1	4
TOTAL	19	8	7	38	72

Gráfica 3.

**CORRECCION DEL ESTRABISMO POR DIAGNOSTICO
A 3 MESES DE LA ULTIMA DOSIS DE TB-A**



Por grupos de edad, a los 3 meses de la última dosis, los pacientes con respuesta excelente (19 pacientes) correspondieron a menores de 6 años el 57.9% (11 pacientes) y de 6 a 10 años el 42.1% (8). No hubo pacientes del grupo de 11 a 15 años. De los pacientes con buena respuesta (8) el 75% (6 pacientes) eran menores de 6 años de edad y el 25% (2) de 6 a 10 años. De los pacientes con respuesta regular (7) el 71.4% (5) fue menor de 6 años de edad y el 28.6% (2) entre 6 y 10 años. Se encontró mala respuesta en 38 pacientes de los cuales el 76.3% (29) fue menor de 6 años, 13.2% (5) tuvo de 6 a 10 años y el 10.5% (4) de 11 a 15 años (tabla y gráfica 4).

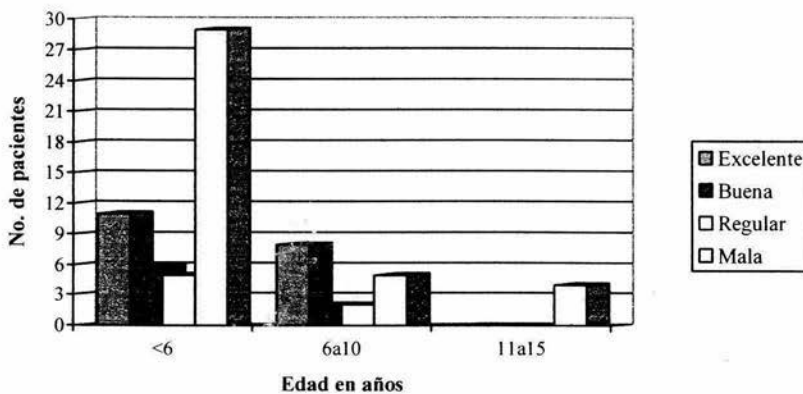
Tabla 4.

**CORRECCION DEL ESTRABISMO POR EDAD A 3 MESES
DE LA ULTIMA DOSIS DE TB-A.**

EDAD (años)	CORRECCION A 3 MESES POSTERIOR A ULTIMA DOSIS				
	EXCELENTE	BUENA	REGULAR	MALA	TOTAL
< 6	11	6	5	29	51
6 – 10	8	2	2	5	17
11 – 15	0	0	0	4	4
TOTAL	19	8	7	38	72

Gráfica 4.

**CORRECCION DEL ESTRABISMO
POR EDAD A 3 MESES DE LA ÚLTIMA DOSIS DE TB-A**



A los 6 meses encontramos una corrección excelente en el 29.2% (21 pacientes), buena en el 12.5% (9), regular en el 4.1% (3) y mala en el 54.2% (39). En todos los casos, el grupo de edad predominante fue el de menores de 6 años. La respuesta de los pacientes con endotropía alterna fue: excelente: 31.5% (17 pacientes), buena: 13% (7), regular: 5.5% (3) y mala: 50% (27). Los pacientes con exotropía alterna tuvieron la siguiente respuesta: excelente: 20% (2 pacientes), buena: 10% (1) y mala: 70% (7). Los casos de estrabismo paralítico respondieron mal en el 100% (2 pacientes). De los casos secundarios a secuelas neurológicas uno (50%) tuvo excelente respuesta y el otro, mala respuesta (50%). El grupo correspondiente a otros respondió excelente: 50% (2 pacientes), bien: 25% (1) y mal: 25% (1)(gráfica y tabla 5).

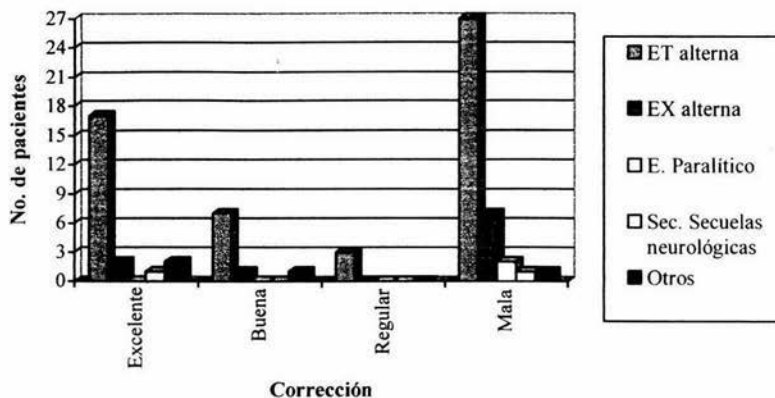
Tabla 5.

**CORRECCION DEL ESTRABISMO POR DIAGNOSTICO A 6 MESES
DE LA ULTIMA DOSIS DE TB-A**

DIAGNOSTICO	CORRECCION A 6 MESES POSTERIOR A ULTIMA DOSIS				
	EXCELENTE	BUENA	REGULAR	MALA	TOTAL
Endotropia Alterna	17	7	3	27	54
Exotropia alterna	2	1	0	7	10
E. paralítico	0	0	0	2	2
E. Sec. a secuelas neurológicas	1	0	0	1	2
Otros	2	1	0	1	4
TOTAL	21	9	3	39	72

Gráfica 5.

CORRECCION DEL ESTRABISMO POR DIAGNOSTICO A 6 MESES DE LA ULTIMA DOSIS DE TB-A



Por grupos de edad, a los 6 meses de la última dosis, de los pacientes con respuesta excelente (21 pacientes) correspondieron a menores de 6 años el 52.4% (11 pacientes) y de 6 a 10 años el 47.6% (10). No hubo pacientes del grupo de 11 a 15 años. De los pacientes con buena respuesta (9) el 66.7% (6 pacientes) tuvo menos de 6 años de edad y el 33.3% (3) de 6 a 10 años. De los pacientes con respuesta regular el 100% (3) tuvo menos de 6 años de edad. Se encontró mala respuesta en 39 pacientes de los cuales el 79.5% (31) tuvo menos de 6 años de edad, 10.3% (4) tuvo de 6 a 10 años y el 10.2% (4) de 11 a 15 años (gráfica y tabla 6).

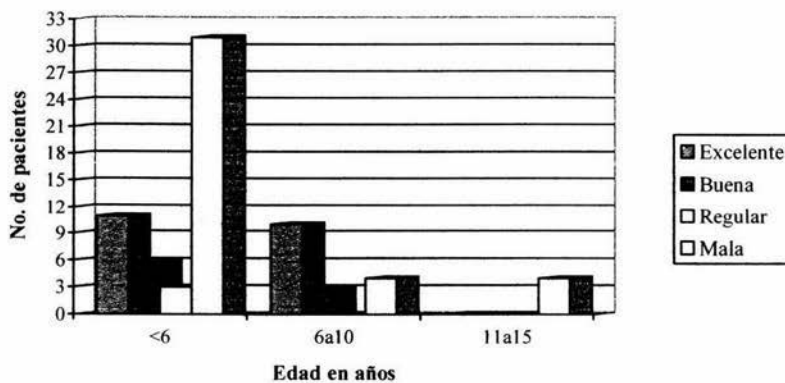
Tabla 6.

**CORRECCION DEL ESTRABISMO POR EDAD A 6 MESES
DE LA ULTIMA DOSIS DE TB-A**

EDAD (años)	CORRECCION A 6 MESES POSTERIOR A ULTIMA DOSIS				
	EXCELENTE	BUENA	REGULAR	MALA	TOTAL
< 6	11	6	3	31	51
6 - 10	10	3	0	4	17
11 - 15	0	0	0	4	4
TOTAL	21	9	3	39	72

Gráfica 6.

**CORRECCION DEL ESTRABISMO
POR EDAD A 6 MESES DE LA ÚLTIMA DOSIS DE TB-A**



De acuerdo al ángulo de desviación inicial, con 10-19 DP hubo 9 pacientes, 9 con 20-29 DP, 30 con 30-39 DP, y 24 con 40 o más DP. La desviación máxima fue de 45 DP y la mínima de 10 DP.

A 3 meses de aplicada la última dosis, el 77.8% (7 pacientes) de los pacientes con 10-19 DP de desviación respondió excelente y el 22.2% (2) tuvo mala respuesta. Con 20-29 DP respondió excelente el 55.6% (5 pacientes), bien: 11.1% (1), regular: 11.1% (1) y mal el 22.2%(2). Con 30-39 DP el 13.3%(4 pacientes) tuvo respuesta excelente, el 10% (3) buena respuesta, el 6.7% (2) regular respuesta y el 70% (28) mala respuesta. Con 40 o más DP, el 12.5% (3 pacientes) tuvo respuesta excelente, el 16.7% (4) tuvo buena respuesta, el 16.6% respuesta regular y el 54.2% (13) tuvo mala respuesta (gráfica y tabla 7).

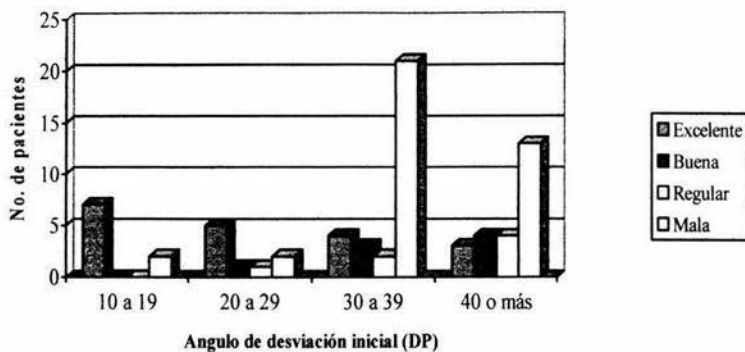
Tabla 7.

**CORRECCION DEL ESTRABISMO POR ANGULO DE
DESVIACION A 3 MESES DE LA ULTIMA DOSIS DE TB-A**

DESVIACION INICIAL (DP)	CORRECCION A 3 MESES POSTERIOR A ULTIMA DOSIS				
	EXCELENTE	BUENA	REGULAR	MALA	TOTAL
10-19	7	0	0	2	9
20-29	5	1	1	2	9
30-39	4	3	2	21	30
40 o más	3	4	4	13	24
TOTAL	19	8	7	38	72

Gráfica 7.

**CORRECCION DEL ESTRABISMO POR ANGULO DE
DESVIACION A 3 MESES
DE LA ULTIMA DOSIS DE TB-A**



A 6 meses de aplicada la última dosis, el 77.8% (7 pacientes) con 10-19 DP de desviación respondió excelente y el 22.2% (2) respondió mal. Con 20-29 DP respondió excelente el 44.4% (4 pacientes), regular el 11.1% (1) y mal el 44.5%. Con 30-39 DP el 26.7% (8 pacientes) tuvo respuesta excelente, el 10% (3) buena respuesta y el 63.3% (19) mala respuesta. Con 40 o más DP, el 8.3% (2 pacientes) tuvo excelente respuesta, el 25% (6) buena respuesta, el 8.3% (2) respuesta regular y el 58.4% (14) tuvo mala respuesta (gráfica y tabla 8).

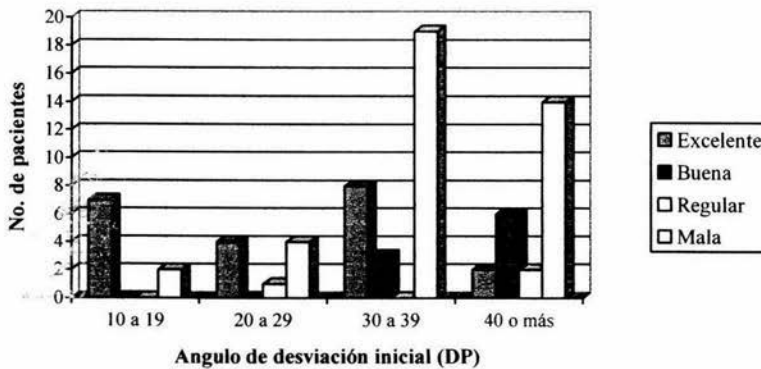
Tabla 8.

**CORRECCION DEL ESTRABISMO POR ANGULO DE
DESVIACION A 6 MESES DE LA ULTIMA DOSIS DE TB-A**

DESVIACION INICIAL (DP)	CORRECCION A 6 MESES POSTERIOR A ULTIMA DOSIS				
	EXCELENTE	BUENA	REGULAR	MALA	TOTAL
10-19	7	0	0	2	9
20-29	4	0	1	4	9
30-39	8	3	0	19	30
40 o más	2	6	2	13	24
TOTAL	21	9	3	38	72

Gráfica 8.

**CORRECCION DEL ESTRABISMO POR ANGULO DE
DESVIACION A 6 MESES
DE LA ULTIMA DOSIS DE TB-A**



Con una χ^2 igual a 1.822, la p es >0.10 , por lo que se acepta la hipótesis nula de no diferencia en la corrección del estrabismo lograda a los 3 y a los 6 meses posteriores a la última dosis de toxina botulínica tipo A.

DISCUSION.

De acuerdo a la edad el grupo más abundante correspondió a pacientes menores de 6 años (51). El principal diagnóstico por el cual se aplicó TB-A fue endotropia alterna (54 casos) y el ángulo de desviación predominante fue entre 30 y 39 DP (30 pacientes).

La corrección del estrabismo posterior a 3 meses de aplicada la última dosis de TB-A fue mala en más de la mitad de los casos (52.8%) y de buena a excelente en poco más de la tercera parte de los pacientes (37.5%). Posterior a 6 meses de la última dosis, poco menos de la mitad de los casos tuvieron respuesta de buena a excelente (41.7%) y mala respuesta se encontró en más de la mitad de los casos (54.2%).

El grupo de pacientes que tuvo mejor respuesta correspondió a aquellos con diagnóstico de endotropia alterna, menores de 10 años y con ángulo de desviación inicial menor a 30 DP. Las peores respuestas se encontraron en pacientes con estrabismo paralítico (100% tuvieron mala respuesta), edad de 11 a 15 años y ángulo de desviación mayor a 30 DP.

Por diagnóstico, excepto para el grupo otros y el estrabismo secundario a secuelas neurológicas, más de la mitad de los casos tuvieron mala respuesta posterior a 6 meses de aplicada la última dosis, a diferencia de lo encontrado en el estudio de Moguel en 1997 en donde refiere alineamiento total en el 58% de sus pacientes, mejoría en el 15% y mal resultado en el 27%, sin embargo en ese estudio no se especifica como cuantificaron los resultados.

Nuestra serie solo incluye dos pacientes con secuelas neurológicas, uno menor de 6 años y el otro del grupo de 6 a 10 años. Uno de ellos con respuesta excelente y el otro mala a los 3 y 6 meses posteriores a la última aplicación de TB-A.

El estudio de Tarrus en 1995 reporta que obtuvo corrección en el 85% de los pacientes en niños con endotropia congénita de 8 a 70 meses de edad. En nuestro grupo, los

pacientes con endotropía menores de 6 años de edad tuvieron respuesta de buena a excelente en el 36.6%.

A pesar de lo comentado, pensamos que el procedimiento es una buena alternativa cuando la edad del paciente se convierte en un riesgo para el procedimiento quirúrgico, además de que hay que brindar la oportunidad a los pacientes de presentar mejoría, aunque sea temporal para mejor desarrollo de la función sensorial, tratándose de niños pequeños o con secuelas neurológicas.

CONCLUSION.

1. Los casos en que está mejor indicada la aplicación de Toxina botulínica tipo A para corrección de estrabismo son:
 - a. Diagnóstico: endotropía alterna
 - b. Edad: menores de 10 años
 - c. Ángulo de desviación inicial: menor a 30 DP.

2. Permanece estable la corrección del estrabismo lograda a los 3 y a los 6 meses posteriores a la última dosis de TB-A, por lo que aplicar una más cuando se ha obtenido mala respuesta transcurrido dicho tiempo no sería adecuado.

3. La decisión de aplicar una siguiente dosis depende del resultado de la previa.

ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre _____ Afiliación _____

Fecha de nacimiento _____ Sexo _____

Edad a la primera aplicación de TB _____

Edad a la última aplicación de TB _____

Tipo de estrabismo por el cual se indica la aplicación de TB (encierre solo uno)

Endotropía alterna Exotropía alterna Estrabismo paralítico

Estrabismo secundario a secuela neurológica Otro (indique cual _____)

Desviación inicial:		
Corrección del estrabismo. ¹	A 3 meses de la última aplicación	A 6 meses de la última aplicación
Excelente		
Buena		
Regular		
Mala		

1.- Marque solo una opción en cada columna de acuerdo a la siguiente escala: Excelente: cuando se describa corrección de la desviación del 80 al 100% de la desviación inicial. Buena: cuando la corrección sea del 60 al 79%. Regular: cuando sea del 40 al 59%. Mala: cuando sea del 39% o menos.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Alpar AJ. Botulinum Toxin and its uses in the treatment of ocular disorders. *Am. J. Ophthalmometry and Physiological Optics* 1987; 64(2): 79-82.
2. Jankovic J, Brin MF. Botulinum Toxin: Historical perspective and potential new indications. *Muscle and Nerve* 1997; (suppl 6): S129-S145.
3. Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(7): 951-957.
4. Münchau A, Mhatia KP. Uses of botulinum toxin injection in medicine today. *BJM* 2000; 320(7228): 161-165.
5. American Academy of Ophthalmolog. Chemodenervation treatment of strabismus and blepharospasm using Botulinum Toxin. In Sección 6: Pediatric Ophthalmology and Strabismus. CD-ROM Basic and Clinical Science Course 2003-2004.
6. Gómez de Liaño R, Gómez de Liaño P, Moreno B. Tratamiento del estrabismo mediante toxina botulínica. En: *Toxina botulínica: aplicaciones terapéuticas. España. Ed. Masson, 2002: 77-110.*
7. Scott AB. Tratamiento del estrabismo con toxina botulínica. *Actualidades del estrabismo latinoamericano. Consejo Latinoamericano de Estrabismo* 1998; 1-8.
8. Scott AB. et al. Botulinum toxin therapy of eye muscle disorders. Safety and Effectiveness. In: *Ophthalmic procedures assessment. Ophthalmology* 1989; (part 2 instrument): 34-41.

9. López LJ, Castro A. Toxina botulínica: aplicaciones terapéuticas. En: López LJ, Castro A, Navas I, López E. Aspectos generales de la aplicación de la toxina botulínica. España. Ed. Masson, 2002: 23-48.
10. Brin MF. Botulinum Toxin: Chemistry, pharmacology, toxicity and immunology. Muscle and Nerve 1997; Suplement. 6: S146-168.
11. Brin MF. Dosing, administration, and a treatment algorithm for use of botulinum toxin A for Adult-Onset spasticity. Muscle and Nerve 1997; Suplement. 6: S208-220.
12. Moguel S, Martínez S, Orozco L. Aplicaciones de toxina botulínica en estrabismo. Rev Mex Oftalmol 1997; 71(5): 194-200.
13. Moguel S. Tratamiento del estrabismo con toxina botulínica. Rev Mex Pediatr 2000; 67(4): 166-171.
14. Tarros VJ, Sarmiento B, Puertas D, Jiménez C. Tratamiento del estrabismo pediátrico con toxina botulínica. Resultados preliminares. Acta estrabológica 1997. <http://www.oftalmo.com/estrabologia/rev-97/97-21.htm>.
15. Tejedor J, Rodríguez JM. Long-term outcome and predictor variables in the treatment of acquired esotropia with botulinum toxin. IOVS 2001, 42(11): 2542-2546.