

11234

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
SECRETARIA DE SALUD

**“EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA TOXINA
BOTULÍNICA EN LA ENDOTROPIA CONGÉNITA”**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

CIRUJANO OFTALMÓLOGO

P R E S E N T A :

DRA. GUADALUPE YURIRIA ORTIZ MEJIA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

0351395

**DIRECTOR DE TESIS: DRA. MARIA ESTELA ARROYO
YLLANES**

MÉXICO, D.F.

A handwritten signature in black ink, appearing to be a stylized name, possibly "M. Arroyo Yllanes".

2005



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.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES

Por estar conmigo en todo momento y ofrecerme su apoyo y mano amiga durante toda esta trayectoria, que sin su ellos no hubiera podido lograr.

A MIS HERMANOS

Por sus grandes y sabios consejos brindados en los momentos mas decisivos de mi vida.

A MIS PROFESORES

Por que con cada una de sus enseñanzas, amistad y consejos me han ayudado a concluir esta meta y etapa tan importante de mi vida.

A LA DRA. ARROYO Y AL DR. FONTE

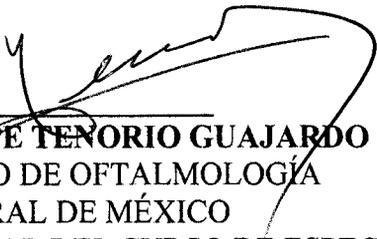
Por apoyarme en todo momento en estos 3 años, así como por ayudarme en la realización de este trabajo,

A VICTOR MANUEL

Por brindarme su apoyo y amistad, en esta etapa de mi vida

A LOS PACIENTES DEL HGM

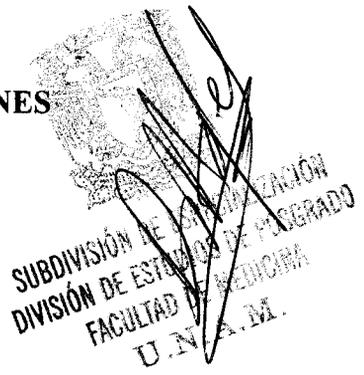
Ya que ellos son pilar y parte fundamental de todo mi aprendizaje obtenido.



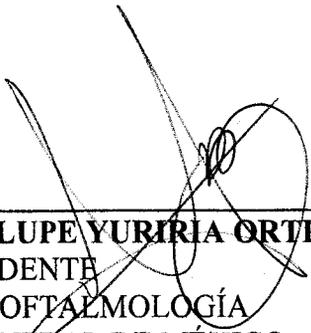
DRA. GUADALUPE TENORIO GUAJARDO
JEFE DE SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN



DRA. MARIA ESTELA ARROYO YLLANES
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADJUNTO
SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



DRA. GUADALUPE YURIRIA ORTIZ MEJIA
MEDICO RESIDENTE
SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

ÍNDICE

	Página
Índice	3
Resumen	4
Antecedentes	5
Planteamiento del problema	13
Justificación	13
Hipótesis	13
Objetivos	13
Material y Métodos	14
Análisis datos	16
Resultados	16
Gráficas	17
Tablas	19
Discusión	22
Conclusiones	23
Referencias	24

RESUMEN

Planteamiento del problema: Los resultados obtenidos por diferentes autores con el empleo de toxina botulínica varían dependiendo del tiempo de evolución de la endotropía, grado de desviación, dosis, técnica de aplicación y dosis acumulativa. Por lo que a pesar de ser un tratamiento seguro con pocos efectos colaterales es necesario analizar la evolución de pacientes manejados con dicho tratamiento

Justificación: Analizar la evolución de los pacientes con endotropía congénita tratados con Toxina Botulínica en la Clínica de Estrabismo del Servicio de Oftalmología del Hospital General de México

Objetivo: Evaluar la eficacia del tratamiento de la endotropía congénita con toxina botulínica.

Tipo de estudio: Observacional, Retrospectivo, Transversal.

Variables por analizar:

INDEPENDIENTES

Sexo: masculino y femenino

Edad: En meses

DEPENDIENTES

Dirección de la desviación: Endotropía y exotropía

Magnitud de la desviación: Dioptrías prismáticas

Dosis: UI

Reaplicación: Si o No

Resultado Bueno (endotropía menor a 10 DP), malo (endotropía mayor a 10 DP)

Resultados: Se analizaron 45 ojos con diagnóstico de Endotropía congénita a los cuales se les aplicó toxina botulínica (BOTOX^{MR} Allergan.

Con respecto a la edad el grupo A estaban representado por 28 pacientes (62.22%) y el grupo B por 17 pacientes (37.77%). (Grafica 1). En el grupo A 8 pacientes (28.57%) tuvieron buen resultado y en el grupo B, 9 pacientes (52.94%) tuvieron buenos resultados. (Tablas 1, 2.)

Los pacientes con endodesviación pequeña fueron 16 pacientes representando el 35.55%, pacientes con desviación mediana 19 representando el 42.22 %, y con desviación grande 10 pacientes representando el 22.22%. (Gráfica 2.)

En el grupo de endotropía pequeña (Tabla 3), 7 pacientes (43.75%) al año de seguimiento se encontraban con resultados buenos, en el grupo de endotropía mediana (Tabla 4), 8 pacientes (42.11%) presentaban buenos resultados y en el tercer grupo (Tabla 5), 2 pacientes (20 %) tenían resultados buenos.

En un total de 16 pacientes (Tabla 6), se realizó una segunda aplicación, y actualmente se encuentran 7 (43.75%) con buenos resultados, 5 (31.25) en XT y 4 (25%) en ET.

El 53.33% de nuestra muestra al final del seguimiento se encontraron con resultados buenos

ANTECEDENTES

TOXINA BOTULÍNICA

La Toxina Botulínica A es una neurotoxina producida por *Clostridium Botulinum* que se emplea para el manejo del estrabismo, y de otras funciones anormales.¹

Anteriormente, se había empleado la inyección de otras sustancias químicas en la musculatura extraoculares; sin embargo los resultados no fueron favorecedores ya que se observó parálisis irreversibles. Otro tipo de terapéutica empleada fue la inyección de anestésicos locales (alfungarotina, aminobarbital, o el DFP, pero debido a que a la respuesta transitorio y los efectos colaterales tanto sistémicos como locales, quedando en desuso.

El empleo de la Toxina Botulínica se introdujo en 1973 cuando Alan B. Scott propuso su inyección en los músculos extraoculares para el tratamiento del estrabismo, estudios que al inicio fueron realizados en monos. En 1976 se inyectó por primera vez en humanos y fue hasta 1981 cuando la FDA y la NEI aprueban el empleo de la Toxina Botulínica en el manejo del estrabismo, blefarospasmo, parálisis oculomotoras, y otras disfunciones musculares.²

La Toxina Botulínica es una de las 8 neurotoxinas del *Clostridium Botulinum* que se pueden aislar serológicamente. Se utiliza ésta, por su facilidad para cristalizarla, aislarla, la conservación, y por su gran efecto paralizante en los músculos extraoculares.^{3,4,11}

La forma cristalizada tiene un peso molecular de 900.000 D., en forma de dos subunidades de 450.000 D. Cada una tiene 3 fracciones: una tóxica de 140 000 a 150 000 D y otras dos no tóxicas una de ellas con actividad hemaglutinante. La Toxina Botulínica se compone de dos cadenas: una ligera y otra pesada, unidas por un puente disulfuro. La subunidad H 1 es la que se une a la terminación nerviosa, y la unidad H2 tiene capacidad antigénica, pero no tóxica. La Toxina Botulínica tiene una estructura terciaria que es importante para su actividad.

En el mercado hay dos tipos de toxina: una creada por EJ Schantz (Allergan) envasada en viales de 100 unidades, cada vial contiene 40 ngr. de toxina, 300µgr. de albúmina y 900 µgr. De CLNa (1 U. = 0.4 ngr.) y otra creada por J.Mellig, esta última con mayor toxicidad.⁵

La Toxina Botulínica se obtiene a partir de la formación y crecimiento de colonias de Clostridium, la cual pasa por controles de calidad, purificación y congelamiento a -20°C para su almacenamiento. Bajo esta condición de congelamiento la Toxina puede durar almacenada hasta por 3-4 años. Antes de su aplicación se reconstituye con solución salina y se emplea dentro de las 3-4 primeras horas tras la dilución.¹¹

El mecanismo de acción de la Toxina Botulínica consiste en inhibir la liberación del neurotransmisor, la acetilcolina (ACh), en las terminaciones nerviosas del músculo afectado provocando una parálisis flácida transitoria. La Toxina se une a la membrana presináptica, a los 20-90 minutos sufre un proceso de internación, en la liberación del neurotransmisor desde las vesículas. En la membrana presináptica; existen dos tipos de receptores, la unión se realiza a través de la parte N-terminal de la cadena pesada de la Toxina. Solo un 40% de la Toxina atraviesa la membrana presináptica, ya sea con sus cadenas unidas o separadas, estas últimas se volverán a unir al atravesar la membrana. Este paso puede ser inhibido modificando por la energía o la temperatura.

La inhibición de la liberación de la ACh se produce en la fase de Ca^{**} dependiente, ya que la toxina disminuye la sensibilidad del neurotransmisor al Ca^{**} y no altera la síntesis ni el almacenamiento de la ACh. La acción de la Toxina es gradual y actúa sobre cada terminación nerviosa, el efecto depende del número de sinapsis que tenga, por lo que a mayor tamaño muscular se requiere una mayor dosis para obtener una parálisis más intensa.¹

Los efectos de la toxina sobre las terminaciones nerviosas pueden ser antagonizados por la Asparagina, Amilorida, Hidrocloruro de Guanidina o el Zinc. Existe una antitoxina que es capaz de bloquear el efecto de la Toxina (inmunoglobulina botulínica) si se inyecta en los 30 minutos siguientes a la administración de la toxina.

A los tres meses de la aplicación, el músculo recupera su función contráctil y es a partir de este momento se estabiliza el resultado.

En el tratamiento del estrabismo el mecanismo terapéutico de la Toxina consiste en que el paciente pasa por una fase de parálisis transitoria induciendo una modificación en el equilibrio de fuerzas musculares de los sistemas agonista-antagonista, lo que lleva a la alineación de los ejes oculares. Durante la fase de parálisis se produce la hipercorrección del ángulo de desviación, relajándose el músculo inyectado y se acorta el músculo antagonista homolateral. Es posible que actúen mecanismos sensoriales, inducidos por la posición de hipercorrección y reflejos propioceptivos. A medida que pasa la fase parálisis, la desviación en hipercorrección va disminuyendo. Si la duración del efecto fue lo suficientemente duradera el paciente puede quedar alineado; en caso contrario en el que el efecto ha sido pasajero la desviación recidiva, generalmente con un menor grado de desviación, es en este momento en el que se decide una nueva aplicación de Toxina Botulínica o la corrección quirúrgica.^{6, 7.}

ANATOMIA PATOLÓGICA

Existen dificultades al analizar los resultados de empleo de la toxina en los músculos extraoculares, debe a que los músculos extraoculares se consideran de tipo estriado semejante al esquelético, y difiere de éste, en los estudios ultraestructurales, inmunohistoquímicos y enzimáticos.

En los músculos extraoculares en las primeras fases tras la inyección de la toxina, hay autores que encuentran una hipertrofia miofibrilar transitoria y en forma paulatina se produce atrofia. La atrofia es mayor donde hay una mayor vascularización.

Existen varias teorías acerca del efecto de la toxina en los músculos extraoculares después de la aplicación de toxina botulínica. Algunos autores mencionan que se alteran todas las fibras, pero que posteriormente se recuperan, quedando alteraciones permanentes solo en las fibras monoinervadas orbitarias. Otro factor importante en el mecanismo de acción es las modificaciones sensoriales, que en función de la edad, y situación del paciente puede o no prevalecer sobre el factor motor, en la obtención de un resultado final.

TÉCNICA DE APLICACIÓN

Preparación y anestesia:

Se debe informar al paciente sobre las características del tratamiento, técnica de inyección, inicio del efecto, molestias posibles, defectos que conlleva, (hipercorrección del ángulo, divergencia o convergencia) efectos no deseados (ptosis palpebrales, alteraciones verticales, diplopía, desorientación, hemorragia subconjuntival) y complicaciones que pueden ocurrir (perforación ocular, hemorragia retrobulbar).

Generalmente la aplicación se debe de realizar en el quirófano o en el área de consulta dependiendo de las características del paciente, por lo que se puede aplicar con anestesia tópica. Sin embargo lo más aconsejable es realizarlo en quirófano. La elección del tipo de anestesia tópica o general. Dependerá de la edad y colaboración del paciente.

La *anestesia tópica* se realiza instalando 3-4 gotas de clorhidrato de tetracaína, una cada 5 minutos, comenzando 20-30 minutos antes de la inyección. Otra alternativa es la aplicación subconjuntival de lidocaína para evitar el dolor. El inconveniente de este método, es que la aplicación es dolorosa para el paciente,

El anestésico puede producir toxicidad y/o paresia permanente no sólo en el músculo a tratar sino en los músculos adyacentes. El paciente antes de ser anestesiado debe ser atropinizado para evitar el reflejo oculocardíaco durante las maniobras de inyección.

La anestesia general debe realizarse con medicamentos miorelajantes, como la Ketamina o Protóxido de Nitrógeno.^{8, 12}

DILUCIÓN DE LA TOXINA BOTULÍNICA Y DOSIS

La Toxina se encuentra congelada y criofolizada y se debe diluir antes de la inyección. Los movimientos tanto en el momento de la dilución como la manipulación del vial, deben ser suaves, ya que al ser una proteína, se puede alterar su estructura y modificar su efectividad.

Los viales de toxina botulínica contienen 100 U.I. y se pueden utilizar para inyectar varios enfermos en una sola sesión. La dilución se debe hacer con suero fisiológico o con solución salina al 0.9% sin conservadores. Para obtener una concentración de 5 U/ 0.1 ml se requiere diluir en 2 ml de solución salina.

En los músculos extraoculares se suele inyectar la dosis en un volumen de 0.1 a 0.15 ml. La dosis total por músculo es de 2.5, 5, 7.5, o 10 UI en función de la magnitud y características de la desviación principalmente.

Magoon en 1986 mencionó que la dosis debería ser calculada individualmente en un rango de 1.0-2.5 U, basándose en el grado de desviación, peso corporal, y del músculo a tratar. Sin embargo se han ido aumentando las dosis hasta 12.5 en algunas series^{1, 5, 9}

Las inyecciones bilaterales son más eficaces y suelen corregir un mayor grado de desviación, pero al provocar las parálisis en los dos ojos se produce una desorientación mayor, por lo que es aconsejable el aplicar tratamiento bilateral en niños y en adultos unilateral.¹⁰

TÉCNICAS DE INYECCIÓN

El músculo a inyectar se le denomina en hiperfunción. En el estrabismo convergente se inyectan uno o dos rectos internos, en la exotropía los rectos externos, mientras que en los verticales, los más tratados son el oblicuo inferior y el recto inferior, ocasionalmente se inyecta el recto superior.¹²

Para inyectar el recto interno, se toma con la pinza la conjuntiva nasal, evitando la zona de la carúncula. Una vez que se introduce la aguja, se alcanza el pliegue semilunar, donde suele encontrarse mayor resistencia, el resto de las maniobras se realizan por deslizamiento; al pasar la carúncula se curva un poco la aguja hacia el tabique nasal, siguiendo el trayecto orbitario del músculo en sentido oblicuo hacia el cono muscular. Para confirmar que efectivamente se está en el cuerpo muscular se puede llevar a cabo un registro electromiográfico, en ocasiones la aplicación del tratamiento es más difícil, y es debido a que se presentan fibrosis musculares, cicatrices o cirugías previas, miopatías endocrinas, en pacientes miopes. Se debe de introducir la aguja aproximadamente $\frac{3}{4}$ partes de la longitud muscular aproximadamente 2-3 mm ya que la terminación nerviosa se encuentra en la unión de los $\frac{2}{3}$ anteriores y el tercio posterior muscular. Sin

embargo se puede aplicar en el tercio anterior para evitar la ptosis palpebral y otros efectos secundarios debidos a la difusión.^{13, 20}

En el caso de exotropias la inyección al recto externo se realiza siguiendo la dirección tangente del globo ocular, e inmediatamente cambiando la dirección hacia la zona retro-ocular. Cuando se inyecta un músculo que ya ha sido operado es conveniente pensar en la nueva localización del músculo, así como la posibilidad de resistencia al momento de pasar la aguja.

Para la inyección del músculo oblicuo inferior y recto inferior a través de la conjuntiva se hace por el cuadrante infero temporal; es importante recordar que el músculo que se encuentra en primer lugar es el oblicuo inferior y que el recto inferior se encuentra más posterior. Muchas veces es recomendable realizar una pequeña incisión para inyectarla en el vientre del músculo, ya que un error en la aplicación conlleva a resultados contrarios.

Se aconseja mantener la aguja en la misma posición por 10-20 segundos una vez que se ha aplicado el tratamiento para evitar la difusión de la toxina, así como inyectarla en forma lenta y sin demasiado manipuleo ya que durante la aplicación existe distensión de las fibras y vainas.^{3, 12, 20,}

INICIO DEL EFECTO Y REVISIONES POSTERIORES

El efecto inicia generalmente a los 2 o tres días de la aplicación, sin embargo existen reportes de haberse presentado inicio del efecto hasta una semana después. Ocasionalmente pueden representar febrícula o malestar general a los 3 días de la inyección^{13, 14}

Cuando el efecto es el deseado se pasa por un periodo de ortotropía para pasar a otra de hipercorrección por unos meses.

Entre los efectos secundarios se encuentra ptosis palpebral que dependiendo del músculo tratado variará el tiempo de su presentación, así como alteraciones en los movimientos verticales secundarios a la difusión de la toxina.

Algunos autores recomienda en los primeros meses la aplicación, realizar oclusión alterna simétrica de un día para cada ojo o asimétrica en función de la dominancia y de la presencia de ptosis palpebral.

La siguiente revisión se realizara a los 10-15 días para comprobar el efecto parético.

Se puede realizar re-inyección en los casos que no se haya logrado el efecto esperado a los 10-15 días.

Los controles posteriores se deben realizar a los 2, 3, 6 meses y un año después.^{1, 22, 28.}

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

ENDOTROPIA CONGÉNITA

Constituye una alternativa a la cirugía.^{1, 17, 18}

Los buenos resultados son altos si se emplea en niños menores de 6 meses de edad, sin embargo se ha observado su eficacia a mayor edad. La indicación de la toxina botulínica dependerá de la magnitud de desviación, de la refracción y de la presencia de una desviación vertical que requiera ser tratada.

Indicaciones

- Menores de 1 año- 1.5 años de edad es la técnica de elección
- Entre 1 – 3 años de edad; depende de la magnitud del estrabismo y la necesidad de una cirugía vertical simultánea
- Sin desviación vertical o que no requiera corrección.
- A partir de los 3 años de edad en endotropías congénitas de hasta 15 grados de desviación, o en aquellas en las que a pesar del ángulo de desviación existe una hipermetropía fuerte, hipo-correcciones quirúrgicas.

ENDOTROPIA ADQUIRIDA

- Niños desde 3-4 años con desviaciones de 15-20 grados sin estrabismo vertical.
- A partir de los 4 años en desviaciones de hasta 10 o 15 grados. Y en adultos en desviaciones de hasta 8-10 grados.
- En desviaciones de aparición reciente o en aquellos en que se haya descompensado el estrabismo previamente corregido
- Micro estrabismos descompensados.
- En pacientes con hipermetropía elevada aún cuando la edad y la magnitud de la desviación supere los límites aceptables.
- Endotropías residuales.

FORIAS DESCOMPENSADAS

- Pacientes con potencial de visión binocular.
- En fases iniciales de descompensación de la foria.

EXODESVIACIONES

- Con resultados menos favorables
- En estrabismos divergentes intermitentes cuando los niños son muy pequeños, de aparición o descompensación reciente, y ángulo de desviación de 15 grados.
- En los estrabismos divergentes permanentes solo en aquellos con desviaciones pequeñas, 5-8 grados y sin limitación del movimiento.

ESTRABISMO VERTICAL

En general la mayor parte de estas desviaciones son tratadas con cirugía sin embargo se ha llegado a utilizar en hiperfunción del oblicuo inferior, DVD,

hipertropías por parálisis del cuarto nervio y en miopatía titoidea en fases iniciales.
12, 3, 10.

ESTRABISMOS POST QUIRÚRGICOS

- En el postoperatorio inmediato en desviaciones residuales.
- Estrabismos descompensados
- Estrabismos residuales de pequeña magnitud, en especial en endotropía.

CUADROS DE FIBROSIS

En los cuadros con fibrosis o con limitaciones musculares el efecto es muy limitado.

PARÁLISIS OCULOMOTORAS

- Parálisis del VI, IV y III nervios craneales

La parálisis conlleva en los músculos antagonistas contractura y fibrosis, que se caracteriza por la reducción de la elasticidad muscular, acortamiento y disminución de su fuerza. La toxina botulínica evita la aparición de la contractura o incluso para vencerla cuando esta se ha hecho crónica,.

Los resultados son mejores si el tratamiento se lleva a cabo antes de los 3 meses y si se trata de una paresia.⁸

NISTAGMUS

El empleo en este tipo de alteración, tiene como objetivo disminuir la tortícolis, corregir la desviación y disminuir el movimiento. Se recomienda su empleo solo en las formas adquiridas, donde la oscilopsia es más incapacitante. Entre las complicaciones en esta forma de tratamiento se encuentra la ptosis, aparición de estrabismo y diplopía secundaria.^{3, 19, 20, 10.}

OTROS APLICACIONES DE LA TOXINA¹⁹

- Blefarospasmo esencial
- Corrección de entropión
- Lagofthalmos
- Cirugía plástica y estética

CONTRAINDICACIONES

- Fibrosis, restricciones o limitaciones musculares (Sx Duane, Miopatía distiroidea, Miopatía miopica, miopatía mitocondrial, Miastenia, limitaciones musculares iatrogénicas).^{21, 22}

- Estrabismo en adultos con desviaciones muy grandes
- DVD
- Estrabismos verticales
- Nistagmus

Contraindicaciones reales

- Alergia al producto
- Embarazo
- Estado febril
- Miastenia Gravis
- Tratar músculo previamente patético ^{3, 5, 23,}

EFFECTOS SECUNDARIOS Y COMPLICACIONES

- *Ptoxis palpebral*: por difusión de la Toxina hacia el músculo elevador del párpado superior. Es más frecuente en menores de edad, se presenta siempre que se inyecta el músculo recto superior y oblicuo superior. Generalmente se presenta entre el 4° y 7° día. Puede variar en intensidad (1-2 mm a total); puede tener una duración de meses. Cuando llega a ser muy intensa puede causar ambliopía; sugiriendo el empleo de fenilefrina pues el músculo de Müller no es sensible a la toxina botulínica.
- *Desviaciones verticales*: La alteración más frecuente es la hipertropía por difusión al recto inferior. La presentación de estas desviaciones puede ser también por descompensación de este factor preexistente. Se ha observado mayor porcentaje de desviaciones verticales en casos de estrabismos convergentes que divergentes, en pacientes pequeños y con el empleo de dosis y volúmenes mayores. ^{16, 7.}
- *Dolor*: puede ser al aplicar la inyección o 1-2 días posteriores al tratamiento. Puede ser debido a maniobras excesivas al momento de la aplicación.
- *Desvanecimientos*: por reacción vasovagal
- *Sequedad ocular*: por acción de la toxina botulínica sobre el ganglio ciliar, disminución en la motilidad palpebral.
- *Hemorragia subconjuntival*: al momento de tomar la conjuntiva, al inyectar.
- *Perforación ocular*: en pacientes con esclera delgada.
- *Diplopía*: se presenta en los primeros días de hipercorrección, motivo por el cual los niños guían un ojo. ^{24, 14, 16.}
- *Hipercorrecciones*: los porcentajes de hipercorrecciones son inferiores a los generados con cirugía. Si a partir del año de evolución observamos que persiste la hipercorrección y el paciente es hipermétrope se puede reducir la potencia de la gafa, pero no antes de esta fecha. ^{18, 25, 26, 27}
- *Falta de efecto*: en un pequeño porcentaje no se presenta efecto alguno, se puede repetir la aplicación hasta una tercera vez. Si aun con esta última el resultado es desfavorable descartamos una nueva aplicación. Probablemente esto se deba a fibrosis musculares. ^{11, 29.}

RESULTADOS

Los buenos resultados dependen de la etiología, edad al momento de la aplicación meses y magnitud del ángulo de desviación inicial.

Se han observado mejores resultados en el tratamiento de las endotropias, particularmente en la endotropía congénita y menor en las exodesviaciones.⁴

En los pacientes a los cuales se les ha re-inyectado la toxina se han observado mejores resultados, por lo que se piensa que puede existir un efecto acumulativo

· 22, 23.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente se considera a la toxina botulínica un tratamiento alternativo en el manejo de la endotropía congénita con resultados muy satisfactorios.

Sin embargo los resultados fluctúan dependiendo del tiempo de evolución, del tipo de estrabismo, magnitud de la desviación, dosis, técnica de aplicación y efecto acumulativo.

Por lo que es necesario el analizar la evolución de los pacientes a los que se ha aplicado toxina botulínica en la Clínica de Estrabismo del Servicio de Oftalmología del HGM

JUSTIFICACIÓN

Analizar la evolución de los pacientes con endotropía congénita tratados con Toxina Botulínica en la Clínica de Estrabismo del Servicio de Oftalmología del Hospital General de México

HIPÓTESIS

No requiere por ser un estudio de tipo observacional, retrospectivo.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar el resultado del tratamiento de la endotropía congénita con la toxina botulínica.

RESULTADOS

Los buenos resultados dependen de la etiología, edad al momento de la aplicación meses y magnitud del ángulo de desviación inicial.

Se han observado mejores resultados en el tratamiento de las endotropias, particularmente en la endotropía congénita y menor en las exodesviaciones.⁴

En los pacientes a los cuales se les ha re-inyectado la toxina se han observado mejores resultados, por lo que se piensa que puede existir un efecto acumulativo

· 22, 23.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente se considera a la toxina botulínica un tratamiento alternativo en el manejo de la endotropía congénita con resultados muy satisfactorios.

Sin embargo los resultados fluctúan dependiendo del tiempo de evolución, del tipo de estrabismo, magnitud de la desviación, dosis, técnica de aplicación y efecto acumulativo.

Por lo que es necesario el analizar la evolución de los pacientes a los que se ha aplicado toxina botulínica en la Clínica de Estrabismo del Servicio de Oftalmología del HGM

JUSTIFICACIÓN

Analizar la evolución de los pacientes con endotropía congénita tratados con Toxina Botulínica en la Clínica de Estrabismo del Servicio de Oftalmología del Hospital General de México

HIPÓTESIS

No requiere por ser un estudio de tipo observacional, retrospectivo.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar el resultado del tratamiento de la endotropía congénita con la toxina botulínica.

OBJETIVOS PARTICULARES:

Comprobar si el tiempo de evolución de la desviación influye en los resultados del tratamiento.

Analizar si el grado de desviación previa al tratamiento influye en la evolución del tratamiento.

Valorar si la exotropía consecutiva sirve como valor predictivo para el resultado del tratamiento.

Valorar si dosis repetitivas mejoran los resultados empleando la Toxina Botulínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, retrospectivo, longitudinal.

UNIVERSO DE TRABAJO

Se realiza estudio observacional longitudinal a partir de Febrero del 2002 al agosto del 2005 incluyendo a los pacientes pediátricos con diagnóstico de endotropía congénita que hayan sido tratados con toxina botulínica para corrección de la endodesviación en la Clínica de Estrabismo del Servicio de Oftalmología del HGM.

VARIABLES POR ESTUDIAR

INDEPENDIENTES

Sexo: masculino y femenino

Edad: En meses

DEPENDIENTES

Dirección de la desviación: Endotropía y exotropía

Magnitud de la desviación: Dioptrías prismáticas

Dosis: UI

Reaplicación: Si o No

Resultado Bueno (endotropía menor a 10 DP), malo (endotropía mayor a 10 DP)

OBJETIVOS PARTICULARES:

Comprobar si el tiempo de evolución de la desviación influye en los resultados del tratamiento.

Analizar si el grado de desviación previa al tratamiento influye en la evolución del tratamiento.

Valorar si la exotropía consecutiva sirve como valor predictivo para el resultado del tratamiento.

Valorar si dosis repetitivas mejoran los resultados empleando la Toxina Botulínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, retrospectivo, longitudinal.

UNIVERSO DE TRABAJO

Se realiza estudio observacional longitudinal a partir de Febrero del 2002 al agosto del 2005 incluyendo a los pacientes pediátricos con diagnóstico de endotropía congénita que hayan sido tratados con toxina botulínica para corrección de la endodesviación en la Clínica de Estrabismo del Servicio de Oftalmología del HGM.

VARIABLES POR ESTUDIAR

INDEPENDIENTES

Sexo: masculino y femenino

Edad: En meses

DEPENDIENTES

Dirección de la desviación: Endotropía y exotropía

Magnitud de la desviación: Dioptrías prismáticas

Dosis: UI

Reaplicación: Si o No

Resultado Bueno (endotropía menor a 10 DP), malo (endotropía mayor a 10 DP)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todos los pacientes con diagnóstico de endotropia congénita de la Clínica de Estrabismo del Servicio de Oftalmología del HGM, que se les haya inyectado toxina botulínica para corrección de la endodesviación y que su expediente clínico cuente con los requisitos de edad al momento de la fecha de aplicación, sexo, grado de endotropia previa al tratamiento, dosis aplicada, resultados a los siete días, 6 meses y año pos-aplicación.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes cuyo expediente se encuentre incompleto.
- Pacientes que no hayan concluido con las revisiones posquirúrgicas requeridas.

PROCEDIMIENTO.

Se realizó exploración oftalmológica y estrabológica completa, que incluyó revisión del fondo de ojo y determinación del estado refractivo mediante cicloplejia con Atropina al 1%, aplicando una gota cada 24 hrs, 72 hrs previas al estudio.

Se identificó la presencia de endodesviación mediante oclusión alterna y monocular, se midió la magnitud de la desviación mediante pantalleo alterno y prismas, limitación de ducciones y determinación de la presencia de desviación vertical en el pre y post operatorio..

A todos los pacientes se les aplicó la Toxina botulínica bajo sedación con Sevoflurane 2% mac, oxígeno al 100% a dosis de 4-5 litros por minuto / peso, control ECG, oximetría de pulso, registro precordial y previa tetracaína tópica; la dosis administrada fue calculada según magnitud de la desviación iniciando en un principio con 2.5 UI en cada músculo hasta 10 UI; se toma el vientre muscular del recto interno con pinza de Bishop, y se introduce la aguja de insulina siguiendo el trayecto de dicho músculo, se aplica directa y lentamente la toxina botulínica a nivel del vientre muscular, se retira lentamente la aguja y se libera el músculo, evitando dar masaje a la zona tratada. Se realizaron revisiones a los 7 días, 6 meses y al año.

Se definió un buen resultado como una endotropia menor a 10DP.

Se indicó una segunda aplicación en desviaciones residuales mayores de 10 DP.

ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis de resultados se dividieron a los pacientes en 3 grupos, dependiendo del grado de endodesviación: Grupo 1: Endotropía pequeña (< 25 D); Grupo 2: Endotropía mediana (de 26 a 40 D), y Grupo 3: Endotropía grande (> de 40 D).

Con el fin de poder analizar los resultados en razón de la edad al momento de la primera inyección, agrupamos a los pacientes en dos grupos: Grupo A: de 0 a 18 meses; Grupo B: De 19 meses en adelante.

Se consideró un buen resultado las endotropías menores a 10 DP, mientras que malos resultados eran las endodesviaciones mayores de 10 DP.

Los datos fueron recopilados de los expedientes clínicos de pacientes pediátricos del servicio de estrabismo con diagnóstico de endotropía congénita en una hoja de vaciamiento diseñada específicamente para este estudio, la cual concentra la información acerca de todas las variables en estudio.

Para el análisis de los datos se utilizó un análisis de proporciones.

RESULTADOS

Se analizaron 45 ojos con diagnóstico de Endotropía congénita a los cuales se les aplicó toxina botulínica (BOTOX^{MR} Allergan).

Con respecto a la edad el grupo A estaban representado por 28 pacientes (62.22%) y el grupo B por 17 pacientes (37.77%). (Gráfica 1). En el grupo A 8 pacientes (28.57%) tuvieron buen resultado y en el grupo B, 9 pacientes (52.94%) tuvieron buenos resultados. (Tablas 1, 2.)

Los pacientes con endodesviación pequeña fueron 16 pacientes representando el 35.55%, pacientes con desviación mediana 19 representando el 42.22 %, y con desviación grande 10 pacientes representando el 22.22%. (Gráfica 2.)

En el grupo de endotropía pequeña (Tabla 3), 7 pacientes (43.75%) al año de seguimiento se encontraban con resultados buenos, en el grupo de endotropía mediana (Tabla 4), 8 pacientes (42.11%) presentaban buenos resultados y en el tercer grupo (Tabla 5), 2 pacientes (20 %) tenían resultados buenos.

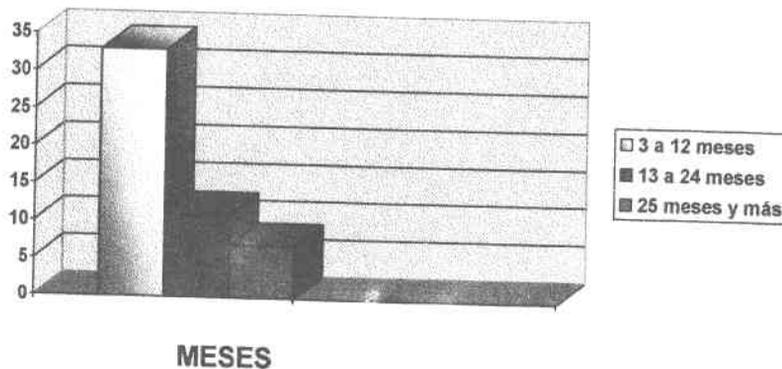
En un total de 16 pacientes (Tabla 6), se realizó una segunda aplicación, y actualmente se encuentran 7 (43.75%) con buenos resultados, 5 (31.25) en XT y 4 (25%) en ET.

El 53.33% de nuestra muestra al final del seguimiento se encontraron con resultados buenos

GRÁFICAS

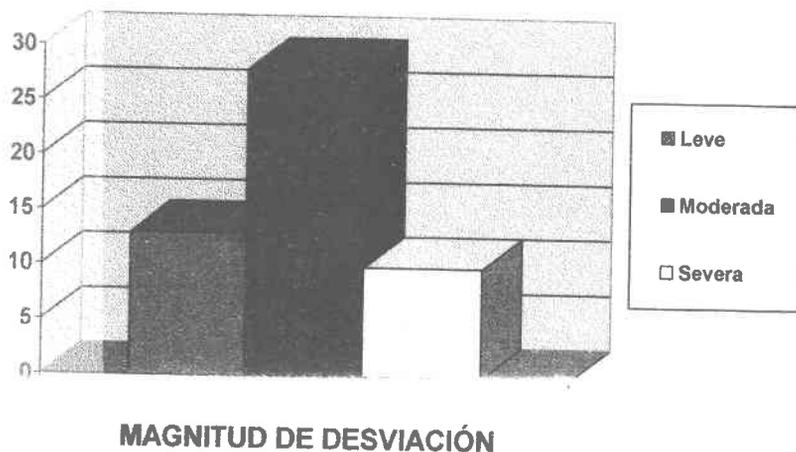
GRÁFICA 1. EDAD DE LOS PACIENTES AL MOMENTO DE LA CIRUGÍA .

PACIENTES



GRÁFICA 2. GRADO DE ENDOTROPIA PREVIA APLICACIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA

PACIENTES



Gráfica 3 RESULTADOS A UN AÑO TRAS LA APLICACIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA

PACIENTES

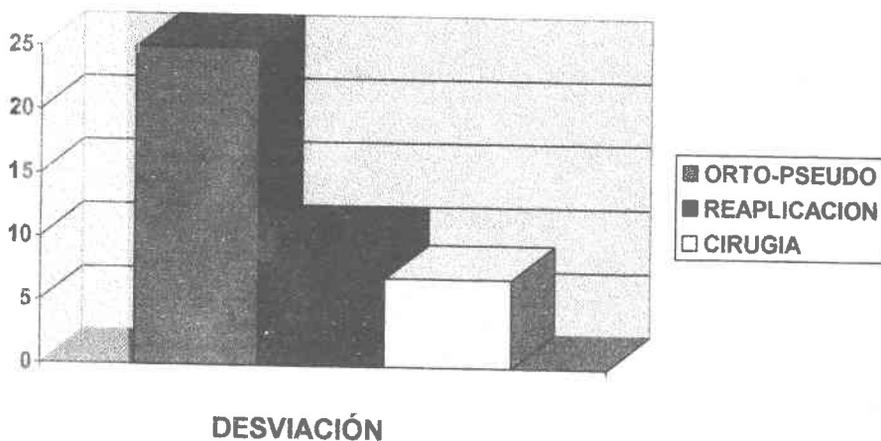


TABLA 1.

GRUPO A

RELACIÓN DE PACIENTES DE ACUERDO A LA EDAD DE APLICACIÓN (0- 18 MESES)

EDAD	ET PQX	POST APLICACION	6 MESES	AÑO
8	15	XT 15	ET 15-20	XT >40
9	15	XT 45	SEUDO ORTO	PSEUDO ORTO
7	15	XT 40	XT 15	XT
9	20	XT 15	ET 15	ET 45
9	20	XT 15	ET 10	ET 15
6	25	XT 45	ORTO	ORTO
9	25	XT 40	SEUDO ORTO	SEUDO ORTO
4	30	XT 50	XT 10	ET 20
9	30	XT	XT 15	ET 30
12	10	SEUDO	XT 20	ET 15
7	35	XT 15	ET 15	ET 20
10	35	XT	ORTO	ET 20-40
10	35	XT 25	SEUDO	ET 30
3	35	XT 30	ET 40	ET 35
5	35	XT	ORTO	ORTO
3	35	XT 30	ET 40	ET 35
3	40	XT 20	ET 20	ET 50
12	40	XT	SEUDO ORTO	SEUDO ORTO
7	45	XT 20	ORTO	ET 16
5	45	XT 30	ET 15	ET 20
12	45	XT	ET 30	SEUDO ORTO
8	45	XT 30	ORTO	ET 20
9	45	XT 40	XT 10	XT 3
10	50	XT	XT	XT >40
12	50	XT	XT	SEUDO ORTO
3	50	XT 60	ET 30	XT 20
13	35	ORTO	ET 20	SEUDO ORTO
16	15	XT 20	ET 10	ET 30

TABLA 2.

GRUPO B

CORRELACION DE EDAD (MAYORES DE 19 MESES)

EDAD	ET PQX	POST APLICACION	6 MESES	AÑO
24	10	XT 60	ET 25	ET 10
23	20	XT 8	ET 15	ET 25
24	20	XT 50	ET 25	SEUDO
24	25	XT 15	ET 20	ET 45 **
24	30	XT 20	ET 10	PSEUDO
24	30	XT	XT	SEUDO
24	30	XT	ET 10	ET 10
24	35	XT 40	XT 20	SEUDO

31	10	XT 60	ET 25	ET 30
30	15	XT 30	ET 10	ET 15
48	20	XT 40	XT 20	XT10
25	30	XT 35	ORTO	ET 5
30	30	XT	XT	SEUDO
48	30	ET 15	ET 15	ET 15
36	40	XT 60	ET 30	XT>60
36	45	XT 40	XT 5	ET 20
26	45	XT 45	XT 15	ET 10

TABLA 3.

GRUPO 1.

RELACIÓN DE PACIENTES CON ENDOTROPIA PEQUEÑA

DIOPTRIAS ET	EDAD (meses)	DOSIS APLICADA UI	POSQX	6 MESES	1 AÑO
10	31	5	60	ET 25	ET 30*
10	24	5	60	ET 25	ET ANC. VAR*
15	8	5	15	ET 15-20	ET 20*
15	9	2.5	45	SEUDO-ORTO	SEUDO-ORTO
15	16	2.5	20	ET 10	ET 30**
15	30	7.5	30	ET 10	ET 10
15	7	5 UI	40	XT 15	ET 20*
20	9	5	15	ET 15	ET 45
20	23	5	8	ET 15	ET 30*
20	24	5	50	XT 25	SEUDO-ORTO
20	48	5	XT 40	XT 20	XT 10
20	9	7.5	15	ET 10	ET 10
25	6	5	45	ORTO	ORTO
25	30	5	35	ORTO	ET 5
25	24	5 UI	15	ET20	ET 45**
25	9	5 UI	XT 40	ORTO	SEUDO ORTO

*Reaplicación

**Cirugía

TABLA 4.

GRUPO 2

RELACIÓN DE PACIENTES CON ENDOTROPIA MEDIANA

DIOPTRIAS	EDAD	DOSIS APLICADA	POSQX XT	6 MESES	1 AÑO
30	4	5 UI	XT 50	XT10	ET 20
30	30	5 UI	XT	XT	SEUDO ORTO
30	24	5UI	XT 20	ET 10	SEUDO ORTO
30	9	5 UI	XT	XT 15	ET 30*
30	12	5 UI	SEUDOORTO	XT 20	ET 10*

30	24	5 UI	XT	XT	SEUDOORTO
30	48	ET 15	ET15	ET 15	ET 15
30	24	5 UI	XT	ET10	ET 10*
35	7	5 UI	XT 15	ET 15	ET 20
35	10	5 UI	XT	ORTO	ET 20-40
35	13	2.5 UI	ORTO	ET 20*	
35	10	5 UI	XT 25	SEUDOORTO	ET 30
35	3	5 UI	XT 30	ET 40*	
35	5	5 UI	XT	ORTO	ORTO
35	3	5 UI	XT 30	ET 40*	
35	24	5 UI	XT 40	XT 20	SEUDO ORTO
40	3	10 UI	XT 20	ET 20	ET 50
40	12	7.5	XT	SEUDOORTO	SEUDO ORTO
40	36	5 UI	XT 60	ET 30*	

*Reaplicación

**Cirugía

TABLA 5.

GRUPO 3

RELACIÓN DE PACIENTES CON ENDOTROPIA GRANDE

DIOPTRIAS	EDAD	DOSIS APLICADA	POSQX XT	6 MESES	1 AÑO
45	36	7.5 UI	XT 40	XT 5	ET 20
45	7	5 UI	XT 20	ORTO	ET 27*
45	26	5 UI	XT 45	XT15	ET 10
45	5	2.5	XT 30	ET 15	ET 20
45	12	5 UI	XT	ET 30*	
45	8	5 UI	XT 30	ORTO	ET 20*
45	9	7.5 UI	XT 40	XT10	XT3
50	10	7.5	XT	XT	ET 20*
50	12	7.5 UI	XT	XT	SEUDO ORTO
50	3	5 UI	XT 60	ET 30*	

*Reaplicación

**Cirugía

TABLA 6. REAPLICACIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA

No CASO	ET PREQX	1A DOSIS	ET POST 1ª DOSIS	2ª DOSIS	ACTUAL
3	20	5 UI	30	7.5	ET 25
31	30	5 UI	30	7.5	ET 10
32	10	5 UI	30	10 UI	ET 10
36	15	5 UI	20	7.5	XT >40
38	35	2.5 UI	20	5 UI	SEUDO ORTO
39	40	5 UI	30	10 UI	XT > 60
41	45	5 UI	27	5 UI	ET 16
51	10	5 UI	10	5 UI	ET 10

54	35	5 UI	40	5 UI	ET 35
55	30	5 UI	10	7.5	ORTO
59	45	5 UI	30	7.5	ORTO
63	35	5 UI	40	7.5	ET 35
65	45	5 UI	20	7.5	SEUDO ORTO
74	50	7.5 UI	20	5 UI	XT >40
75	15	5 UI	20	5 UI	XT G
78	50	5 UI	30	10 UI	XT 20

DISCUSIÓN

La toxina botulínica representa una opción terapéutica eficaz para el tratamiento de la endotropia congénita. Sin embargo existe trabajos que entre las desventajas que se asocian con este tipo de manejo es la falta de fusión y estereopsis, secundarios a un alineamiento tardío. Aún así, existen más ventajas sobre estas, pues es un tratamiento poco invasivo, seguro con complicaciones mínimas y reversibles.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar por un año el comportamiento de la endodesviación en pacientes tratados con toxina botulínica.

Se pudo observar que la endotropia tiene un patrón de frecuencia muy similar en el sexo femenino y masculino como lo reportado en la bibliografía.

La dosis fue calculada en relación al grado de desviación y según el músculo a tratar; en un inicio las dosis que se aplicaron a los pacientes eran de 2.5 UI obteniendo resultados a largo plazo frustrados, por lo que se modificaron dosis, hasta la actualidad en que se aplican 10 UI. ^(28, 9, 14) Existen autores que sugieren una dosis de 1.0 a 12 UI.

El 44.44% de los pacientes presentaron una desviación menor a 10 D de endodesviación. En comparación con otros estudios el porcentaje obtenido fue menor. Sin embargo al analizar por grupos de edad en el grupo B se observó que el 52.94 % tenía buenos resultados, resultado que no coincide con la bibliografía ^{17,28}, ya que menciona que se observan mejores resultados en pacientes menores de 2 años. Un factor que pudo haber influido en este resultado es el que nuestra muestra fuera mayor en el grupo menor de 18 meses.

Según la magnitud de la desviación nuestros resultados coincidieron con la bibliografía pues para desviaciones pequeñas, el 43.75% presentaron resultados favorables. Mientras que para desviaciones grandes los resultados buenos representaron el 30%. ^{26,27,28}

54	35	5 UI	40	5 UI	ET 35
55	30	5 UI	10	7.5	ORTO
59	45	5 UI	30	7.5	ORTO
63	35	5 UI	40	7.5	ET 35
65	45	5 UI	20	7.5	SEUDO ORTO
74	50	7.5 UI	20	5 UI	XT >40
75	15	5 UI	20	5 UI	XT G
78	50	5 UI	30	10 UI	XT 20

DISCUSIÓN

La toxina botulínica representa una opción terapéutica eficaz para el tratamiento de la endotropía congénita. Sin embargo existe trabajos que entre las desventajas que se asocian con este tipo de manejo es la falta de fusión y estereopsis, secundarios a un alineamiento tardío. Aún así, existen más ventajas sobre estas, pues es un tratamiento poco invasivo, seguro con complicaciones mínimas y reversibles.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar por un año el comportamiento de la endodesviación en pacientes tratados con toxina botulínica.

Se pudo observar que la endotropía tiene un patrón de frecuencia muy similar en el sexo femenino y masculino como lo reportado en la bibliografía.

La dosis fue calculada en relación al grado de desviación y según el músculo a tratar; en un inicio las dosis que se aplicaron a los pacientes eran de 2.5 UI obteniendo resultados a largo plazo frustrados, por lo que se modificaron dosis, hasta la actualidad en que se aplican 10 UI. ^(28, 9, 14) Existen autores que sugieren una dosis de 1.0 a 12 UI.

El 44.44% de los pacientes presentaron una desviación menor a 10 D de endodesviación. En comparación con otros estudios el porcentaje obtenido fue menor. Sin embargo al analizar por grupos de edad en el grupo B se observó que el 52.94 % tenía buenos resultados, resultado que no coincide con la bibliografía ^{17,28}, ya que menciona que se observan mejores resultados en pacientes menores de 2 años. Un factor que pudo haber influido en este resultado es el que nuestra muestra fuera mayor en el grupo menor de 18 meses.

Según la magnitud de la desviación nuestros resultados coincidieron con la bibliografía pues para desviaciones pequeñas, el 43.75% presentaron resultados favorables. Mientras que para desviaciones grandes los resultados buenos representaron el 30%. ^{26,27,28}

En los pacientes que recibieron una segunda aplicación se observó un buen resultado en el 43.75%. Esperando que este buen resultado mejore pues 5 pacientes aún se encuentran en la fase de hipercorrección.

El 53.33% de la muestra total presento buen resultado al final del estudio.

CONCLUSIONES

1. La frecuencia de endotropia es muy similar entre el sexo femenino y masculino.
2. La aplicación de toxina botulínica para la corrección de estrabismos horizontales (endotropia) sigue siendo una opción terapéutica muy accesible, segura, poco invasiva y con efectos colaterales mínimos y reversibles.
3. Mientras más pequeña es el grado de endodesviación el resultado es mejor.
4. La dosis deberá ser calculada tomando en cuenta principalmente el grado de desviación y el calculo de la segunda dosis dependerá de los resultados obtenidos con la primera dosis.
5. Según nuestro estudio los resultados tanto en niños menores como mayores son relativamente similares. Por lo tanto la edad al momento de la primera aplicación no influye en los resultados obtenidos.
6. El tiempo entre una primera dosis y la decisión de aplicar segunda dosis dependerá deberá de hacerse de manera temprana con el fin de obtener mejores resultados.

En los pacientes que recibieron una segunda aplicación se observó un buen resultado en el 43.75%. Esperando que este buen resultado mejore pues 5 pacientes aún se encuentran en la fase de hipercorrección.

El 53.33% de la muestra total presento buen resultado al final del estudio.

CONCLUSIONES

1. La frecuencia de endotropia es muy similar entre el sexo femenino y masculino.
2. La aplicación de toxina botulínica para la corrección de estrabismos horizontales (endotropia) sigue siendo una opción terapéutica muy accesible, segura, poco invasiva y con efectos colaterales mínimos y reversibles.
3. Mientras más pequeña es el grado de endodesviación el resultado es mejor.
4. La dosis deberá ser calculada tomando en cuenta principalmente el grado de desviación y el calculo de la segunda dosis dependerá de los resultados obtenidos con la primera dosis.
5. Según nuestro estudio los resultados tanto en niños menores como mayores son relativamente similares. Por lo tanto la edad al momento de la primera aplicación no influye en los resultados obtenidos.
6. El tiempo entre una primera dosis y la decisión de aplicar segunda dosis dependerá deberá de hacerse de manera temprana con el fin de obtener mejores resultados.

REFERENCIAS

- 1 MELLING J.,HAMBLETON P.,SHONE CC. Clostridium Botulinum toxins: Nature and preparation of clinical use. Eye. 1988; 2: 16-23.
- 2 KUSHNER BJ, MORTON GV. A randomized comparison of surgical procedures for infantile esotropia. Am. J. Ophthalmol 1984;98:50-61
- 3 GOMEZ DE LIAÑO R., GOMEZ DE LIAÑO F., GOMEZ DE LIAÑO P., RODRÍGUEZ SJM. , PEÑAS DM., Aplicación de la toxina botulínica en la oftalmología.
- 4 MAGOON EH. Botulin therapy in pediatric ophthalmology. International Ophthalmology Clinics. 1989; 29(1): 30-32.
- 5 METZ HS. Botulinum injections for strabismus. J. Ped. Ophthalmol. Strab. 1984; 21(5): 199-201
- 6 BURIAN HM, MILLER JE. Comitante convergente strabismus with acute onset. Am j. Ophthalmol 1958;45: (4) 45-64.
- 7 MACNEER KW., et al. Observations on bilateral simultaneous botulinum toxin injection in infantile esotropia. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. 1994. 31.214-19
- 8 BIGLAND AW, BURNSTINE RA, ROGERS GL, SAUNDERS RA. Management of strabismus with botulinum A toxin. Ophthalmology 1989;96:935-43
- 9 MALCOLM R. Botulinum alignment for congenital esotropia. Ophthalmology 1993;100:318-322.
- 10 OSAKO M., KELTNER JL. Botulinum A toxin in ophthalmology. Surv. Ophthalmol. 1991;36(1): 28-46.
- 11 MACNEER KW. An investigation of the clinical use of Botulinum Toxin A as a postoperative adjustment procedure in the therapy of strabismus. J. ped. Ophthalmol. Strab. 1990; 27(1); 3-9
- 12 ARROYO YLLANES M.E.: Temas selectos de estrabismo. , México Centro mexicano de estrabismo. 1993. PAG 31-43, 253-262

- 13 WAGNER RS The role of botulinum for strabismus. In: LB. Nelson, JB. Lavrich. Strabismus surgery. Ophthalmology clinics of North America.. Philadelphia. Saunders Co. 1992. 5 (1): 105-114.
- 14 SCOTT AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery Ophthalmology. 1980; 87: 1044-1049.
- 15 KEITH W. McNEER, SPENCER RF, TRUCKER MG. Observations on bilateral simultaneous Botulinum Toxin Injection in infantile esotropia. J. Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1994; 31: 214-19
- 16 SCOTT AB., MAGOON EH., McNEER KW., et al. Botulinum treatment of childhood strabismus. Ophthalmology. 1990; 97: 1434-38.
- 17 ELSTON JS. The use of Botulinum Toxin A in the tratament of strabismus. Trans. Ophthalmol. Soc. UK. 1985; 104: 208-10.
- 18 KUSHNER RI. Botulinum toxin management of essential infantile osotropia in children. Arch Ophthalmol. 1997 nov 115(11):1458-9
- 19 BALKANRJ., POOLE T. A five year analysisof botulinum toxin type A injections: some unusual features. Ann. Ophthalmol. 1991; 23(9): 326-33
- 20 CARRUTHERS J., The treatment of congenital nystagmus with Botox. J.Pediatr Ophthalmol. Strabismus.1995;32:5, 306-8.
- 21 BURNS CL. , GAMMONJA., GEMILL MC. Ptois asociate with Botulinum toxin for the treatment of strabismus an blepharospasm. Ophthalmology . 1986;93:1621-1627.
- 22 HIROKO S, YUMIKO M, MURAT D, MISAO Y. Early surgery for infantile esotropia. Br. J. Ophthalmol 2000; 84:536-38.
- 23 FRUEH BR., NELSON CC.,KAPUSTIAK JF., et al. The effectof omitting Botulinum Toxin from the lower eyelid in blepharospasm treatment. Am J. Ophthalmol. 1988; 106 (1); 45-7.
- 24 SCOTT AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscle as an alternative to strabismus surgery. J. Ped. Ophthalmol. Strab. 1980; 17: 21-25.
- 25 CARRUTHERS JDA . Ophtalmologic use of botulinum A exotoxin. Can J,Ophthalmol. 1985; 20 (4) 135-41.

- 26 DAWSON ELM, MARSHMAN WE, ADAMS GGW. The role of botulinum toxin A in Acute-onset esotropia. *Ophthalmology* 1999; 106:1727-1730
- 27 RUIZ MF, ALVAREZ MT, SANCHEZ- GARRIDO CM, HERNANDEZ JM RODRIGUEZ JM. Surgery and botulinum toxin in congenital esotropia. *Can J Ophthalmol.* 2004; 39(6): 639-49.
- 28 B. ESTÉVEZ J, GARCIA M, RAMOS J, BOZA J. Treatment of early – onset esotropia with botulinum toxin. *Acta estrabologica.* 2004; 33 (3):18-23.
- 29 TENGTRISORN S,TREYAPUN N, TANTISARASART T. Botulinum alignment for congenital esotropia. *Ophthalmology.* 1993;100(8): 1119