



ASOCIACION PARA EVITAR LA CEGUERA EN MEXICO, I. A. P.
HOSPITAL DR. LUIS SANCHEZ BULNES

11234
Voho
[Signature]

JEFATURA DE ENSEÑANZA

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL "DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES"

ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO

APLICACIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA PARA EL
TRATAMIENTO DE LA PARÁLISIS DEL IV NERVIO CRANEAL

TESIS

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:

OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:

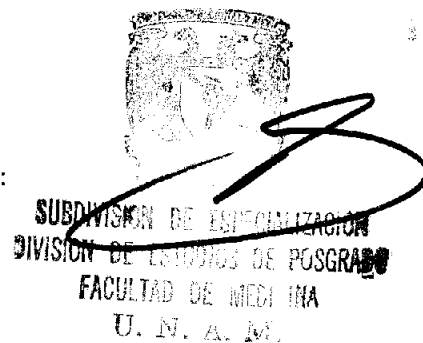
DRA. ARGELIA EDITH SILVA SIERRA

ASESOR: DR. JAIME VILLASEÑOR SOLARES

0351415

MÉXICO, D.F.

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.

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

NOMBRE: SILVA SIERRA
ALBERTO ENRIQUE
FECHA: 08-12-05
FIRMA: [Signature]

INDICE

ANTECEDENTES	1
OBJETIVO GENERAL	5
OBJETIVOS ESPECIFICOS	5
HIPÓTESIS	6
JUSTIFICACIÓN	6
DISEÑO	6
MATERIAL Y MÉTODOS	7
VARIABLES DEPENDIENTES	8
VARIABLES INDEPENDIENTES	8
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	8
RESULTADOS	9
DISCUSIÓN	10
CONCLUSIÓN	11
TABLAS	12
BIBLIOGRAFÍA	14

APLICACION DE TOXINA BOTULINICA EN PARALISIS DEL IV NERVIO CRANEAL

ANTECEDENTES

La parálisis del IV nervio craneal produce uno de los estrabismos paralíticos más comunes. En algunos estudios se reporta como el segundo nervio motor más afectado, después de la parálisis de III nervio craneal. El IV nervio craneal es el único con un origen posterior y es cruzado, por lo tanto es el más lábil a traumatismos craneanos cerrados. Su origen es mesencefálico a nivel de los colículos inferiores, el núcleo es rostral y tiene relación con la arteria cerebral posterior y la arteria cerebelar superior. No entra al anillo de Zinn, va por arriba del músculo recto superior, cruza al III par, para entrar al músculo oblicuo superior en la cara interna y superior a 23 mm de su inserción. El músculo oblicuo superior tiene una porción muscular hasta la tróclea y una porción tendinosa después de la tróclea.

La afectación puede ser parcial, lo cual se denomina paresia o total (parálisis). Puede ser unilateral, en este caso es más sencillo su diagnóstico y es la presentación más común; también existe la presentación bilateral, siendo mucho menos frecuente. La presentación congénita se debe a cambios anatómicos en el tendón del músculo oblicuo superior, Von Norsten y Helveston lo clasificaron de la siguiente manera: a) tendón laxo, b) inserción del lado nasal de la esclera, c) inserción en la cápsula de tenon, d) ausencia del tendón. En este tipo de pacientes suele asociarse asimetría facial con hipoplasia del lado de la parálisis y con alteraciones otoneurológicas. La presentación adquirida suele ser más frecuente y las causas más frecuentes son la Diabetes Mellitus, lesión vascular, tumor cerebral y secundaria a trauma.

Dentro de la presentación clínica de esta entidad suele observarse a un paciente que inclina su cabeza hacia el lado contrario del ojo afectado, por ser el sitio donde se neutraliza la hipertropia. La parálisis del IV nervio craneal produce por lo general un hipertropia pequeña menor de 15 dioptrías prismáticas. La hipertropia se confirma mediante la maniobra de oclusión-desclusión, suele ser causada por la hiperfunción del músculo oblicuo inferior homolateral. En ocasiones también participa el recto superior homolateral y se observa por lo tanto una mayor magnitud del ángulo de desviación. La hipofunción del músculo oblicuo superior se detecta cuando el ojo afectado al ver hacia adentro y hacia abajo, desciende menos que el ojo contralateral. Sin embargo en muchas ocasiones la limitación es tan leve que puede pasar desapercibida. Se puede asociar a Síndrome en V el

cual casi siempre es de pequeña magnitud y se debe a dos factores: 1) hacia arriba, ligera exotropía por la acción abductora aumentada en el oblicuo inferior en hiperfunción y 2) hacia abajo, ligera endotropía por la acción abductora disminuida en el oblicuo superior en hipofunción. Otra prueba diagnóstica fundamental es la de la prueba de la inclinación forzada de la cabeza de Bielschowsky la cual consiste que al inclinar la cabeza hacia el lado del ojo afectado aumenta la hipertropía, y al inclinar hacia el lado opuesto disminuye o desaparece la hipertropía. La prueba descrita por Hofman y Bielschowsky se basa en lo siguiente: en condiciones normales al inclinar la cabeza lateralmente se estimula el aparato laberíntico, el cual envía estimulación a los músculos de acción vertical; estos últimos tienen acción torsional para restituir la posición correcta de los objetos del mundo exterior. Si el músculo oblicuo superior está en hipofunción entonces el recto superior predomina en sus tres acciones de elevador, aductor e intorsión y por lo tanto se nota un aumento de la hipertropía.

La sintomatología más común de esta entidad es la diplopía, la cual se manifiesta como desplazamiento vertical y torsional de las imágenes, y la imagen del ojo afectado es la más baja. Lo que causa más molestia al paciente es la diplopía vertical. La parálisis de IV par es la causa más frecuente de diplopía vertical. La separación de las imágenes se hace mayor al ver el paciente en la versión hacia el lado contrario del ojo afectado, ya que al ir el ojo hacia la aducción, aumenta la hipertropía por acercarse al área de mayor influencia elevadora del oblicuo inferior. Si el paciente es muy observador, se percata que la imagen duplicada tiene inclinación torsional, y esta se puede medir con unos lentes especiales llamados varillas de Maddox. La diplopía suele neutralizarse con una posición compensadora inclinando la cabeza hacia el lado contrario del ojo afectado. Esta posición puede ocasionar de forma secundaria tortícolis cervical.

Una de las maniobras más importantes para integrar el diagnóstico es la realización de los tres pasos de Parks para identificar el músculo parético. Consiste primero en identificar si hay hipotropía o hipertropía; segundo se explora si aumenta con la dextroversión o a la levoversión; y tercero se debe realizar la prueba de Bielschowsky.

Algunos de los cambios secundarios más importantes después de la instalación de los estrabismos paralíticos son:

- a) hiperfunción del músculo antagonista homolateral.
- b) hiperfunción del músculo sinergista contralateral.
- c) hipofunción del músculo antagonista del sinergista contralateral.

Al instalarse la parálisis lo primero que se presenta es la hiperfunción. En las siguientes semanas esta última puede transformarse en contractura que implica cambios estructurales del músculo perdiendo éste su elongación y dando resultado positivo en la prueba de ducción forzada pasiva hacia el lado contrario.

En cuanto al tratamiento de esta entidad se han propuesto diversas intervenciones. El tratamiento médico que se ha sugerido ha sido el uso de vitamina B1 (tiamina) y B12 (cianocobalamina) para propiciar el metabolismo del nervio. La tiamina en forma de pirofosfato interviene en el metabolismo de los carbohidratos y una de sus funciones es contribuir a la formación de la mielina. La cianocobalamina interviene en el metabolismo

de los lípidos y del ADN y su función es la conservación de la capa de mielina. Para el manejo en general de los estrabismos paralíticos se ha sugerido una dosis de 200 mg de B1 y 10,000 mcg de B12 cada 3 días.

Por otra parte se utiliza la oclusión para evitar la diplopia. La corrección prismática es de utilidad para estrabismos con ángulo de desviación menor de 15 dioptrías prismáticas.

Una de las intervenciones terapéuticas que se han propuesto recientemente y que es de interés para este estudio es el uso de la toxina botulínica.

En 1976, Scott en el Instituto de Ciencias Visuales Smith-Kettlewell, en San Francisco, Cal., inició sus investigaciones acerca del efecto de la neurotoxina botulínica A, también conocida como "Oculinum R", sobre su acción en los músculos extraoculares. Los primeros estudios se llevaron a cabo en animales, para conocer su acción, su difusión, toxicidad sistémica, efectos del toxoide botulínico, etc; utilizándola posteriormente en pacientes que presentaban estrabismo, en sus diversas modalidades como un tratamiento alternativo. Posteriormente se extendió su uso a pacientes con blefaroespasma, espasmo facial y otros padecimientos como la tortícolis y distonía espástica.

La toxina botulínica es producida por la bacteria anaerobia gram negativa *Clostridium botulinum* e incluye seis tipos que son reconocidos antigénicamente y se rotulan como A,B,C,D,E y F. La toxina tipo A es la que más se ha estudiado ya que es el tipo que retiene mejor su toxicidad, puede ser cristalizada fácilmente en una forma estable y parece ser que es la que más efecto de parálisis muscular produce en el humano. La toxina cristalina es estable en soluciones ácidas, tiene un peso molecular de 900,000 daltons y una absorción ultravioleta a 278 nm. La toxina pura tiene un peso molecular de 150,000 daltons y es de 3 a 5 veces más tóxica que la cristalina. El microscopio electrónico mostró que la toxina botulínica está compuesta de partículas parecidas a un disco, de 4 a 4.5nm, que se aglomera para formar grandes cadenas dobles.

Se piensa que la toxina es un polipéptido de cadena simple, que carece de grupos prostéticos y debe mantener su integridad de estructura terciaria para poder ejercer su toxicidad.

El mecanismo de acción de la toxina es interfiriendo con la liberación de acetilcolina en la terminación nerviosa, más que interferir con el almacenamiento de acetilcolina en vesículas. La acción gradual y continua se debe a que la toxina actúa sobre las terminaciones neuromusculares individuales, ya que no todas las fibras musculares pertenecientes a una unidad motora son afectadas al mismo tiempo. Boroff y Das Gupta sugieren que la toxina botulínica, de alguna manera antagoniza el transporte del ión calcio por la serotonina. Al depletarse el calcio, la terminación nerviosa no libera acetilcolina y la fibra muscular no se contrae. No bloquea la propagación del impulso nervioso, ni el nervio ni el músculo sufren impedimento para la excitabilidad o conductividad eléctrica.

La toxina se une rápida y firmemente al músculo dejando muy poca toxina que pase al sistema circulatorio y que cause efectos sistémicos. Inyectada localmente en un grupo muscular dado, continua actuando por un período prolongado, produciendo parálisis transitoria.

La dosis letal parenteral para un humano es de 7 dosis letales ratón, sin embargo se han administrado hasta 26 dosis letales ratón LD/50 en una inyección en un músculo extraocular sin provocar ningún efecto sistémico.

Si en un ojo sano se inyecta una dosis de 2.5 a 5 unidades en el músculo recto medial, al paralizar éste va a permitir que el antagonista se contraiga y produzca exotropía, si se inyecta en el recto externo produce endotropía.

El mecanismo de parálisis prolongada se aprovecha inyectando in situ el músculo extraocular antagonista y evita que este se contracture por lo cual es ideal para el tratamiento de los estrabismos paralíticos.

Las principales complicaciones que se pudieran presentar después de inyectar la toxina son: hemorragia subconjuntival al insertar la aguja y efecto sobre músculos adyacentes por difusión.

En cuanto a la técnica de aplicación algunos autores han sugerido el auxiliarse con electromiógrafo portátil, no obstante un estrabólogo con experiencia puede identificar clínicamente durante la exploración el territorio del músculo que desea tratar.

Actualmente se reconoce que el uso de la toxina botulínica es efectivo para el tratamiento de la parálisis del VI par (2). Por lo tanto debido a la frecuencia de la parálisis de IV par en la población nos es de mucho interés el estudiar la aplicación de este tratamiento en esta entidad.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la utilidad de la aplicación de la toxina botulínica A para disminuir la sintomatología producida por la parálisis de IV nervio craneal.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Valorar la eficacia de la aplicación de la toxina botulínica A para disminuir la sintomatología asociada a la parálisis del IV par como la posición compensadora de la cabeza y la diplopia.
2. Registrar el período de tiempo en cual comienza la mejoría posterior a la aplicación.
3. Observar la duración de la disminución de los síntomas a través del seguimiento.
4. Identificar las probables complicaciones de esta intervención terapéutica.

HIPOTESIS

Si la toxina botulínica A produce una quimiodenervación temporal, entonces es útil para disminuir la sintomatología producida por la parálisis del IV nervio craneal.

JUSTIFICACION

La diplopia causada por la parálisis del IV nervio craneal es incapacitante y aunque la posición compensadora de la cabeza la mejora, la tortícolis cervical secundaria es molesta y en ocasiones dolorosa . Por otra parte la hiperfunción del músculo antagonista oblicuo inferior puede desarrollar contractura de este músculo, lo cual desencadena un estrabismo consecutivo más difícil de tratar. Por todo lo anterior el uso de una intervención terapéutica temprana como es la aplicación de la toxina botulínica en el músculo antagonista puede disminuir las molestias del paciente y evitar la contractura muscular.

DISEÑO

Estudio de casos, prospectivo, longitudinal.

MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron pacientes con diagnóstico de parálisis del IV nervio craneal unilateral que ingresaron en el Servicio de Estrabismo del Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes", de la Asociación para evitar la Ceguera en México, en el período comprendido entre agosto de 1999 y septiembre del 2000.

Criterios de inclusión:

- a. Pacientes con diagnóstico de parálisis de IV nervio craneal unilateral
- b. Tiempo de evolución no mayor de 1 mes.

Criterios de exclusión:

- a. Pacientes con cirugía previa

Se valoró en todos los pacientes al ingreso la edad, sexo, agudeza visual y tiempo de evolución de la diplopia. Se realizó historia clínica, examen oftalmológico y estrabológico completos valorando diplopia, posición compensadora de la cabeza y ángulo de desviación.

Se aplicó toxina botulínica A en una dosis de 7.5 U en el músculo oblicuo inferior homolateral al lado afectado, identificado clínicamente, previa anestesia tópica y llevando el ojo en aducción y supraducción con una pinza 0.3 e inyectando la toxina en el cuadrante temporal inferior. La aplicación fue realizada por la misma persona en todos los pacientes. El aplicador del tratamiento fue un estrabólogo entrenado en la técnica.

Posteriormente fueron analizadas todas las variables de estudio en los siguientes períodos de tiempo: a los 7, 14 y 21 días posterior a la aplicación y después mensualmente hasta completar un seguimiento de 6 meses. Las variables que se revisaron fueron la presencia de diplopia, posición compensadora de la cabeza, el ángulo de desviación en dioptías prismáticas y los movimientos oculares.

VARIABLES DEPENDIENTES

Posición compensadora de la cabeza.
Posición primaria de la mirada.
Prueba de Bielschowsky.
Diplopia.

VARIABLES INDEPENDIENTES

Edad.
Sexo.
Etiología.
Tiempo de evolución.

ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados fueron analizados con estadística descriptiva.

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el reglamento de ética del Comité de Investigación de esta institución.

RESULTADOS.

Se incluyó un total de 19 pacientes, 84.2% de los pacientes fueron hombres (16) y el 15.7% mujeres (3), con edades entre los 20 y 73 años con una mediana de 48.2 años.

La etiología fue traumática en un 94.73% (18) y un 5.26% (1) de origen vascular.

La mediana del ángulo de desviación en dioptrías prismáticas fue de 12 dioptrías de hipertropía.

Todos los pacientes al ingreso presentaron maniobra de Bielschowski positiva, posición compensadora de la cabeza y diplopía vertical.

Posterior a la aplicación de la toxina botulínica, persistió posición compensadora de la cabeza y diplopía en 63% de los pacientes (12) a la primera semana, disminuyendo a 36.8% (7) en la segunda semana y a 10.5% (2) para la tercera semana. Después de transcurrido un mes de la aplicación, sólo un paciente continuó con sintomatología (5.2%).

La ausencia de los síntomas se observó en el 94.8% de los pacientes durante todo el seguimiento que fue de 6 meses.

COMPLICACIONES

Un paciente presentó difusión de la toxina al músculo recto inferior y un paciente presentó hemorragia subconjuntival.

DISCUSION

Desde 1994 la Dra. Lozano Pratt (3) observó que la quimiodenervación con toxina botulínica A mejoraba la diplopia vertical porque reducía la hipertropía y la posición compensadora de la cabeza en la parálisis del IV par. Además añadió que esta medida terapéutica permite el paralelismo ocular produciendo la parálisis del músculo antagonista.

Posteriormente en la comunicación presentada en el XV Curso Básico de Estrabología en Zaragoza España en 1997 se presentó una serie de 6 pacientes con parálisis de IV par a los cuales se le aplicó un promedio de 3.04 U de toxina botulínica, obteniendo éxito en el 100% de los casos.

La aplicación de la toxina en nuestro grupo de pacientes fue una maniobra que nos permitió disminuir los síntomas en la gran mayoría (94%) de forma rápida dado que el efecto satisfactorio se observó desde la primera semana posterior a la aplicación. Las complicaciones que se observaron fueron en 2 pacientes, y sin secuelas. Por otro lado fue satisfactorio el observar que el efecto permaneció por un período de tiempo que permitió la recuperación espontánea de la función nerviosa, evitándose de esta manera la intervención quirúrgica y complicaciones como la contractura del músculo antagonista.

CONCLUSION

En nuestro estudio los resultados concuerdan con las observaciones previas y podemos concluir en forma preeliminar que la inyección con toxina botulínica A en la parálisis unilateral del IV nervio craneal es un tratamiento seguro y efectivo para disminuir la sintomatología de estos pacientes.

TABLA 1

DATOS DEMOGRAFICOS DE LA POBLACION ESTUDIADA

MASCULINO	16	84.2 %
FEMENINO	3	15.7 %

EDAD: 20 – 73 años

MEDIANA: 18.2

TABLA 2

ETIOLOGIA

TRAUMATICA	18	94.73 %
VASCULAR	1	5.26 %

TABLA 3
SIGNOS Y SINTOMAS AL INICIO

BIELSCHOWSKY	100 %
DIPLOPIA	100 %
PCC (*)	100 %

(*) PCC: Posición compensadora de la cabeza

TABLA 4
SEGUIMIENTO

	1ª. SEM	2ª. SEM	3ª. SEM	4ª. SEM
DIPLOPIA	63.2 %	36.8 %	10.5 %	5.2 %
BIELSCHOWSKY	63.2 %	36.8 %	10.5 %	5.2 %
PCC (*)	63.2 %	36.8 %	10.5 %	5.2 %

(*) PCC: Posición compensadora de la cabeza

BIBLIOGRAFIA

1. Estrabismo. David Romero Apis . Editorial Auroch. Pp 312-320, Edición 1998.
2. Masahiro Osako, John Keltner. Botulinum A Toxin (Oculimun) in Ophtalmology. Survey of Ophthalmology Volume 36. Number 1. July-August 1991.
3. Lozano Pratt, Estañol B. Treatment of acute parálisis of the fourth cranial nerve by botulinum toxin A chemodenervation. Binocular Vision. 9. pp155-159. (1994).
4. Lozano Pratt. Utilidad de la toxina botulínica "Oculinum R" en el tratamiento de los estrabismos paralíticos. Temas selectos de Estrabismo. Consejo Mexicano de Estrabismo 1993. pp255-263.
5. Souza-Días, et al. Tratamiento quirúrgico de las paresias unilaterales del músculo oblicuo superior. Actualidades del Estrabismo Latinoamericano. CLADE 1998; pp 277-86.
6. Scott , AB. Tratamiento del estrabismo con toxina botulínica. Actualidades del Estrabismo Latinoamericano CLADE 1998; pp 375-93.
7. Lagueny, A. Mechanism of action, clinical indication and results of treatment of botulinum toxin. Neurophysiology Clin. 26 (4): 216-26; 1996.
8. Haugen, OH. Paresis of the superior oblique eye muscle; Tisdsskr Nor Laegenforen, 118(14): 2141-3 May 1998.