



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

INYECCIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA EN EL
MANEJO DE TRASTORNOS OCULOMOTORES
-REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA-

BOTULINUM TOXIN INJECTION IN THE
MANAGEMENT OF OCULOMOTOR DISORDERS
-LITERATURE REVIEW-

Autor

Darian Buenavida Hernández

Directora

M^a del Mar Vallés Perea

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.
GRADO DE MEDICINA.
CURSO ACADÉMICO 2022/2023

INDICE DE CONTENIDO

1. RESUMEN	2
1.1. PALABRAS CLAVE	3
2. ABSTRACT	4
2.1. KEY WORDS	5
3. INTRODUCCIÓN	6
3.1. FUNDAMENTO DEL TFG	6
3.2. TOXINA BOTULÍNICA	6
3.2.1. <i>Historia</i>	6
3.2.2. <i>Fisiopatología</i>	7
3.2.3. <i>Botulismo</i>	8
3.2.4. <i>Aplicaciones terapéuticas</i>	9
3.2.4.1. ESTRABISMO	10
3.2.4.2. NISTAGMUS	14
3.2.4.3. PATOLOGÍA PALPEBRAL	14
3.2.4.4. INDICACIONES NO-OFTALMOLÓGICAS	15
3.3. ALTERNATIVAS FRENTE A TOXINA BOTULÍNICA	17
3.3.1. <i>Terapia farmacológica</i>	17
3.3.2. <i>Métodos quirúrgicos</i>	18
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	19
4.1. HIPÓTESIS	19
4.2. OBJETIVOS GENERALES:	19
4.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	19
5. METODOLOGÍA	20
5.1. DISEÑO	20
5.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	20
5.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN	22
6. DESARROLLO	24
7. CONCLUSIONES	38
8. BIBLIOGRAFÍA	40

1. RESUMEN

La **toxina botulínica (BT)** es una neurotoxina con propiedades farmacológicas generada por la bacteria *Clostridium botulinum* y responsable de la sintomatología neuromuscular propia del botulismo.

A mediados del siglo XX se describe por primera vez su capacidad para modular localmente la transmisión nerviosa en la placa motora, gracias al mecanismo de bloqueo presináptico de liberación de acetilcolina. La primera implicación terapéutica tiene lugar en la década de 1980, cuando el oftalmólogo Alan B. Scott instaura el empleo de **toxina botulínica serotipo A (BTX-A)** como tratamiento del estrabismo.

La seguridad, potencia y reversibilidad de dicho fármaco favorece que actualmente pueda llegar a ser considerado una opción de tratamiento para un número creciente de afectaciones (estrabismo, blefaroespasma, espasmo hemifacial, distonía cervical, uso cosmético...), aunque resulta fundamental proporcionar nueva información para dar mayor validez a su eficacia.

El planteamiento metodológico del presente trabajo ha permitido la selección de siete artículos que comparan los resultados y las tasas de complicaciones asociadas a diferentes alternativas médico-quirúrgicas responsables del manejo de trastornos oculomotores: **BT, bupivacaína (BPX) o cirugía (CX)**.

En términos generales no se ha podido demostrar de forma concluyente la superioridad de BT frente al manejo quirúrgico. Mientras que las tasas de éxito tras una 1ª intervención son iguales o inferiores a las de la cirugía, la comparación de resultados de alineamiento ocular respecto del resto de terapias farmacológicas resulta favorable para la BT. Las tasas de éxito general ofrecen hallazgos semejantes, además de valorar el beneficio de la asociación entre terapia farmacológica y cirugía. Se ha descrito una mayor prevalencia de complicaciones eventuales en el grupo de pacientes controlados con fármacos, aunque transitorias y reversibles.

Como limitación se ha descubierto que los estudios recientes que investigan el papel terapéutico de BT en la locomoción ocular se centran en valorar su rendimiento frente a los distintos tipos de estrabismo.

Por tanto, la inyección de BT es una técnica mínimamente invasiva y efectiva ante determinados trastornos y situaciones específicas. El cambio promedio de la alineación ocular y la transitoriedad de las complicaciones manifestadas incentivan la necesidad de seguir investigando para definir mejor sus indicaciones.

1.1. PALABRAS CLAVE

Palabras clave: Trastornos Oculomotores, Toxina Botulínica, Estrabismo, Procedimientos Quirúrgicos Oftalmológicos, Farmacoterapia.

2. ABSTRACT

Botulinum toxin (BT) is a neurotoxin with pharmacological properties generated by the bacterium *Clostridium botulinum* and responsible for the neuromuscular symptomatology of botulism.

In the mid-20th century, its ability to locally modulate nerve transmission in the motor plate, thanks to the mechanism of presynaptic blockade of acetylcholine release, was first described. The first therapeutic involvement occurred in the 1980s, when ophthalmologist Alan B. Scott pioneered the use of **botulinum toxin serotype A (BTX-A)** as a treatment for strabismus.

The safety, potency and reversibility of this drug mean that it can now be considered a treatment option for a growing number of conditions (strabismus, blepharospasm, hemifacial spasm, cervical dystonia, cosmetic use, etc.), although it is essential to provide new information to give greater validity to its efficacy.

The methodological approach of the present study has allowed the selection of seven articles comparing the results and complication rates associated with different medical-surgical alternatives responsible for the management of oculomotor disorders: **BT**, **bupivacaine (BPX)** or **surgery (CX)**.

In general terms, the superiority of BT over surgical management has not been conclusively demonstrated. While success rates after 1st intervention are equal to or lower than surgery, the comparison of ocular alignment outcomes with respect to the other pharmacological therapies is favourable for BT. The overall success rates offer similar findings, in addition to assessing the benefit of the association between drug therapy and surgery. A higher prevalence of eventual complications has been described in the group of drug-controlled patients, although they are transient and reversible.

As a limitation, it has been found that recent studies investigating the therapeutic role of BT in ocular locomotion focus on assessing its performance against different types of strabismus.

Therefore, BT injection is a minimally invasive and effective technique for specific disorders and situations. The average change in ocular alignment and the

transient nature of the complications reported encourage the need for further research to better define its indications.

2.1. KEY WORDS

Key words: Ocular Motility Disorders, Botulinum Toxin, Strabismus, Ophthalmologic Surgical Procedures, Drug Therapy.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. FUNDAMENTO DEL TFG

Algo que demuestra el paso del tiempo es que la humanidad no ha dejado de trabajar para ofrecer nuevos hallazgos al mundo de la medicina. Guiados siempre por el avance diagnóstico y terapéutico, se ha conseguido dar lugar a mejoras relevantes en la vida de las personas, mediante técnicas cada vez más innovadoras. (1)

A menudo los descubrimientos que favorecen el desarrollo científico provienen de elementos naturales, beneficiándose el ser humano de un correcto manejo de los medios disponibles. La constante revisión y actualización de cada recurso descubierto favorece un mayor control del mismo, aumentando su seguridad, especificidad y utilidad. (2)

En el ámbito de la oftalmología, el microorganismo responsable del botulismo ha permitido el desarrollo de un método terapéutico con diversos empleos en la actualidad. La quimiodenervación con **toxina botulínica (BT)** ha llegado a postularse como una alternativa terapéutica válida para los trastornos oculomotores, cuestionada por la eficacia y relevancia del resto de tratamientos. Por esta razón resulta imprescindible la presencia de nuevos trabajos que permitan reafirmar la validez de este tipo de método. (3)(4)

3.2. TOXINA BOTULÍNICA

3.2.1. *Historia*

El médico y escritor alemán Justinus Kerner (1786–1862) fue quien publicó la primera descripción completa y precisa de la sintomatología clínica propia del botulismo de origen alimentario (1817-1820), además de plantear su posible uso terapéutico. Debido a su asociación con productos cárnicos deficientemente conservados o manipulados denominó a la toxina botulínica “veneno de salchicha” o “veneno graso”. En 1895, un brote de botulismo después de una cena con carne contaminada permitió el descubrimiento del patógeno *Clostridium botulinum* por Emile Pierre van Ermengem, profesor de bacteriología en la Universidad de Gante,

que denominó así a la bacteria dada su asociación patológica con las salchichas (salchicha en latín = "*botulus*"). (4)(5)

El trabajo de ambos autores permitió desarrollar hipótesis sobre la fisiopatología de la toxina, sugerir medidas para la prevención y el tratamiento del botulismo y, finalmente, desarrollar novedosas perspectivas de esta toxina, incluida la idea de su uso terapéutico. (6)(7)

Durante la década de 1950 se descubrió que la debilidad muscular por denervación química que generaba la BT se debía al mecanismo de bloqueo presináptico de liberación de acetilcolina en las terminaciones de los nervios motores. Este hecho fue el que favoreció, en la década de 1980, que el oftalmólogo Alan B. Scott instaurase el empleo de **toxina botulínica serotipo A (BTX-A)** como tratamiento del estrabismo. (3)

La continua presencia de nuevos trabajos llevó a otros autores a comenzar la investigación respecto al uso de esta toxina en otras distonías y trastornos musculares hiperfuncionantes. En 1989, la FDA ("Food and Drug Administration") estadounidense aprueba el uso de la bautizada como "*Occulinum*" para el tratamiento del estrabismo, del blefaroespasma y de los trastornos del nervio facial. La licencia y los derechos de distribución pasan a ser en 1991 adquiridos por la empresa Allergan, que renombra al fármaco con el comercial y actual término de **Botox®**. (2)(8)

Con el paso del tiempo, se han autorizado múltiples nuevos productos conformados por neurotoxinas, con diversos perfiles clínicos y estrategias posológicas. Las preparaciones farmacéuticas son designadas por múltiples serotipos (A, B, C, D, E, F y G), sirven como tratamiento para casos de hiperfunción muscular y se comercializan bajo los nombres comerciales de *Botox®*, *Dysport®* y *Xeomin®* (basados en la BTX-A), y *Myoblock®* / *Neuroblock®* (basados en la BTX-B). (7)(9)(10)

3.2.2. Fisiopatología

El trabajo pionero de Scott demuestra que la inyección de BTX-A en la musculatura extraocular genera una parálisis temporal dosis-dependiente, que da lugar a un cambio en la posición del ojo dentro de la órbita. La administración prolongada provoca cierto grado de contractura del músculo antagonista, lo que

presumiblemente resulta en una alteración duradera del alineamiento ocular. (3)(6)

Esta capacidad para modular localmente la transmisión nerviosa en la placa motora se desarrolla a través del bloqueo de la liberación de acetilcolina a nivel presináptico en la unión neuromuscular, generando una debilidad muscular por denervación química. (11)(12)

El posterior hallazgo de que la neurotoxina degrada enzimáticamente porciones diferentes de las proteínas del receptores de proteínas solubles de unión al factor sensible a N-etilmaleimida (SNARE) reafirma la teoría del bloqueo de la exocitosis de acetilcolina. (13)

El tropismo neuronal de la sustancia limita su empleo a nivel clínico a condiciones que afectan la actividad neuromuscular, dado que requiere el reconocimiento de un receptor específico de superficie celular neuronal y la presencia de proteínas SNARE neuronales como sustratos. (13)

La seguridad de los fármacos derivados de la BT reside en su capacidad para no difundir más allá de 2 cm, ejerciendo su actividad paralizante alrededor del sitio de la inyección con una propagación muy limitada. El músculo termina recuperando la actividad normal en el transcurso de 6-8 semanas debido a la formación de nuevas placas motoras a partir del axón. (1)(7)

3.2.3. Botulismo

No exenta de complicaciones, el efecto inhibitorio neuromuscular ha responsabilizado a esta entidad de ser la etiología del botulismo, síndrome neuromuscular basado en el efecto sistémico paralizante progresivo de la bacteria. (14)

El microorganismo caracterizado por ser el agente etiológico de esta patología es el *Clostridium botulinum* (bacilo Gram +, anaerobio estricto, móvil y acapsulado), cuyas esporas se encuentran distribuidas de manera generalizada por suelo y agua. (5)(9)

Los diversos mecanismos de contagio y sus progresivos efectos paralizantes dan lugar a la aparición de 5 clases principales de botulismo: (15)

- Botulismo alimentario: por la ingestión de toxina preformada en alimentos contaminados por la bacteria, cuyas esporas logran reproducirse en estrictas condiciones anaeróbicas y de baja acidez. Enfermedad grave e incluso mortal, pero relativamente inusual.
- Botulismo infantil: presente en lactantes (< 6 meses) en los que se inoculan esporas localizadas en alimentos que llegan a germinar, colonizan el intestino y liberan toxinas.
- Botulismo por herida: derivado de la penetración de esporas en una herida y su posterior reproducción en el medio anaeróbico, bastante infrecuente.
- Botulismo por inhalación: asociado a sucesos accidentales o intencionales (bioterrorismo) que provocan la liberación de toxinas en aerosoles, muy infrecuente.
- Botulismo iatrogénico: asociado a tratamiento con BTX-A administrada en entornos sin la adecuación necesaria y con mala tolerancia por parte del paciente.

Para diagnosticar el botulismo se lleva a cabo una historia clínica con exploración física, seguido de la confirmación del laboratorio. El tratamiento exige soporte ventilatorio y vigilancia intensiva del enfermo, administrando la antitoxina lo antes posible tras la sospecha clínica. En ocasiones algunos pacientes requieren un tratamiento de apoyo durante semanas e incluso meses y la antibioterapia no es necesaria. (7)

3.2.4. Aplicaciones terapéuticas

Las propiedades farmacológicas asociadas a BT han favorecido que pueda llegar a ser una opción versátil de tratamiento para un número creciente de indicaciones. Su seguridad relativa, potencia y reversibilidad han convertido a la toxina en una opción atractiva para determinadas condiciones crónicas que responden solo parcialmente al tratamiento médico. (2)(9)

Para llevar a cabo su labor terapéutica, es necesario determinar cuáles son los músculos a intervenir en función de la clínica (inspección, palpación) y requiere en ocasiones de métodos guía (EMG, ecografía). La dosis total y el número de lugares de inyección se deciden según el tamaño muscular y la intensidad de la

afectación, siendo imprescindible mantener condiciones de asepsia y aspirar con la jeringuilla previamente a la infusión del fármaco, para evitar la introducción directa en la circulación sanguínea. Los efectos suelen observarse tras 1-15 días y perduran durante 2-6 meses, permitiendo diferir nuevas aplicaciones. (16)(17)

Se trata de una técnica que permite actuar de manera localizada. Su toxicidad se ve limitada en gran medida a la zona aplicada y no se extiende o, si lo hiciera, sería muy lentamente. En función del tipo de patología las reacciones adversas varían, con posibles efectos locales, regionales y más raramente sistémicos (síntomas transitorios similares a la gripe, anafilaxis y fatiga excesiva). La intoxicación por BT es reversible y se recuperará la función muscular tras su eliminación de las células neuronales afectadas. (2)(18)

La demostración de la eficacia de BTX-A como método terapéutico, junto con una capacitación adecuada y un perfil de seguridad satisfactorio, ha conllevado su uso empírico/fuera de indicación en una variedad de trastornos oftalmológicos, gastrointestinales, urológicos, ortopédicos, dermatológicos, hipersecretorios y dolorosos. (4)(19)

3.2.4.1. ESTRABISMO

Tal y como se ha referido anteriormente, las primeras aplicaciones terapéuticas de la neurotoxina tuvieron lugar en 1980, en humanos con estrabismo, con el fin de restablecer la alineación ocular. Basándose en este objetivo, la FDA terminó autorizando la inyección de BTX-A como tratamiento del estrabismo en 1989 y desde entonces sigue siendo una de las alternativas de elección. (16)(20)

El estrabismo es una condición que se caracteriza por la pérdida de paralelismo entre los ejes visuales impidiendo una visión binocular adecuada. Puede ser constante o intermitente, o bien aparecer solo cuando se mira hacia los lados o hacia una posición oblicua de los ojos. (5)

Las características y el manejo de las patologías asociadas al estrabismo que se mencionan a continuación se encuentran detalladas en «Tablas 1-3».

➤ **ENDOTROPÍA (ESOTROPÍA)**

Consiste en la desviación del eje visual hacia dentro (en convergencia). Constituye uno de los 2 tipos de estrabismo horizontal y es la forma más frecuente de estrabismo en la infancia.

➤ **EXOTROPÍA**

Consiste en la desviación del eje visual hacia fuera (en divergencia). Se trata de un desequilibrio oculomotor que supone el segundo tipo de estrabismo horizontal, pues se estiman 21% de exotropías frente a 79% de endotropías.

➤ **ESTRABISMOS VERTICALES**

Se trata de una condición menos frecuente. Puede manifestarse aisladamente, pero por lo general se asocia a estrabismos horizontales. En función de la desviación se puede denominar hipertropía (hacia arriba) e hipotropía (hacia abajo).

➤ **ESTRABISMOS POR PARÁLISIS OCULOMOTORAS**

Los estrabismos paralíticos (incomitantes) o parálisis oculomotoras consisten en una alteración de la motilidad ocular secundaria a la lesión del sistema nervioso central, del sistema nervioso periférico o de la propia estructura muscular. Pueden ser de congénitos o adquiridos y como resultado existe dificultad para ejecutar movimientos hacia la zona asociada al músculo paralizado.

	ENDOTROPÍA CONGÉNITA	PSEUDOENDOTROPÍA O PSEUDOESTRABISMO	ENDOTROPÍA ACOMODATIVA	ENDOTROPÍA CONSECUTIVA
CARACTERÍSTICAS	Manifestación clínica infrecuente. Inicia en los primeros 6 meses de vida.	Cuadro típico en el lactante. Mayor anchura del puente nasal y epicantus prominente, simulando una desviación ocular.	Tipo más frecuente. Individuos entre 1 y 3 años de edad con hipermetropía de grado variable.	Deficiente manejo médico-quirúrgico del estrabismo. Puede permanecer de manera postquirúrgica hasta 6 meses después.
MANEJO	Tratamientos de elección: corrección óptica (especialmente en hipermetropes mayores de 3D) y cirugía precoz . Terapias precoces a edades muy tempranas (3-5 meses) suelen dar lugar a una fusión excelente con estereopsis de alto grado.	Se puede demostrar la alineación ocular mediante la prueba de Hirschberg o el reflejo luminoso corneal. No requiere tratamiento.	Corrección óptica con gafas disminuye la convergencia y soluciona el cuadro. Algunos pacientes pueden requerir la asociación de oclusiones o cirugía . Inyección de BT en el MRI ha ofrecido buenos resultados para relajar el exceso de convergencia.	En la mayoría de ocasiones no requiere tratamiento .

Tabla 1: TIPOS DE ENDOTROPÍA. BT (Toxina Botulínica), D (Dioptías), MRI (Músculo Recto Interno).

	EXOTROPÍA INTERMITENTE	EXOTROPÍA CONSTANTE	EXOTROPÍA CONSECUTIVA
CARACTERÍSTICAS	Exotropía más frecuente (70%) que suele iniciar antes del año de edad. Desviación de la mirada en función de las posiciones o de las distancias.	Inicia de forma tardía, por encima de los 4 años o incluso en la adolescencia. Nunca recuperan el paralelismo los ejes oculares.	Suele derivar del mal manejo de una endotropía.
MANEJO	Ejercicios ortópticos y rehabilitadores consiguen mejorar la amplitud de convergencia. Cirugía y oclusión parcial del ojo dominante se reservan para casos de empeoramiento progresivo del cuadro o problemas de fusión binocular y estereopsis.	En caso de existir defecto refractivo se debe corregir. Ambliopía (disminución del desarrollo visual normal) necesitará oclusiones del ojo dominante . Terapia quirúrgica a partir de los 4-5 años.	En la mayoría de casos no requiere tratamiento .

Tabla 2: TIPOS DE EXOTROPÍA.

	PARÁLISIS III PC	PARÁLISIS IV	PARÁLISIS VI PC	ESTRABISMOS RESTRICTIVOS (SÍNDROME DE DUANE...)
CARACTERÍSTICAS	Inerva musculatura de la órbita, excepto músculo RL y músculo OS, músculo elevador del párpado y musculatura intrínseca del ojo (músculo ciliar y esfínter de la pupila).	Inerva músculo OS.	Inerva músculo RL (abducción del ojo).	Inervación aberrante III PC y ausencia congénita VI PC. Cuadro poco frecuente.
MANEJO	Tratamiento suele ser etiológico	Evoluciona hacia la remisión completa durante los 6 primeros meses si la afectación es congénita. En caso de presentar cronicidad puede requerir cirugía .	Remisión completa o casi completa de manera espontánea.	Manejo quirúrgico cuando hay endotropía visible en posición primaria de la mirada, tortícolis grandes o importantes retracciones en aducción.

Tabla 3: TIPOS DE ESTRABISMOS PARALÍTICOS. OS (Oblicuo Superior), PC (Par Craneal), RL (Recto Lateral).

3.2.4.2. NISTAGMUS

Desde la introducción de BTX-A, múltiples investigaciones la han establecido como otra opción de tratamiento en el manejo de trastornos complejos de la motilidad ocular. La idea de que la inyección de BT en el espacio retrobulbar pudiera llegar a reducir la motilidad de todos los músculos extraoculares planteó la posibilidad de emplear esta técnica para paliar el nistagmo sintomático. (21)(22)

Sin embargo, la experiencia clínica ha puesto de manifiesto resultados controvertidos a la hora de manejar con BT el nistagmo congénito y adquirido. Conceptualmente puede llegar a paliar la sintomatología, pero en la práctica resulta casi imposible abordar los músculos rectos del ojo de manera tan uniforme como para conseguir evitar la diplopía, siendo necesarias inyecciones retrobulbares a dosis muy altas con efectos secundarios como la ptosis o el estrabismo inducido. Por estas razones, la BT no ha logrado instaurarse como firme tratamiento del nistagmo. (17)

3.2.4.3. PATOLOGÍA PALPEBRAL

❖ BLEFAROESPASMO

El blefaroespasma esencial benigno (BEB) es un trastorno distónico focal caracterizado por espasmos involuntarios de los músculos orbiculares palpebrales. Frente al escaso rendimiento de los tratamientos médicos, entre los que se incluyen tranquilizantes, antidepresivos, antipsicóticos, biofeedback, acupuntura, psicoterapia e hipnosis, y de los tratamientos quirúrgicos, como la resección del músculo orbicular o la neurectomía facial selectiva, ofrecer una alternativa terapéutica resultó clave para su manejo. (23) (24)

La autorización de la FDA para instaurar la inyección de BTX-A como tratamiento del blefaroespasma tuvo lugar en 1989, gracias a su efecto atrófico reversible por denervación en la musculatura extraocular. Su utilidad clínica resultaba indiscutible y la técnica se basaba en aplicar el fármaco en múltiples sitios periorbitarios con el objetivo de lograr alivio sintomático utilizando la dosis más limitada posible. (25)(26)

Estudios adicionales han sugerido que el perfil de seguridad del tratamiento con BTX-A en pacientes con blefaroespasma es excelente y en más del 90% de los pacientes sometidos a este tratamiento se ha demostrado una mejora sintomática

mantenida. Los efectos secundarios asociados son infrecuentes e incluyen: ptosis transitoria, lagofthalmos, entropión, ectropión, hematomas y lagrimeo excesivo. (2)(6)(18)

❖ **ESPASMO HEMIFACIAL**

La alteración ipsilateral del nervio facial puede acarrear contracciones involuntarias de la musculatura inervada que persisten incluso durante el sueño, en contraste con el blefaroespasma. En algunos casos, los músculos orbiculares pueden servir como punto de activación para los espasmos, beneficiándose del tratamiento con BT a nivel fascial. (9)(26)

El uso de BTX-A para tratar esta patología fue aprobado por la FDA en 1989, tras la demostración de que $\frac{3}{4}$ partes de los pacientes se beneficiaban del tratamiento reiterado con la toxina, manifestando como posibles efectos adversos ptosis y, menos comúnmente, debilidad facial leve. (2)(18)

3.2.4.4. INDICACIONES NO-OFTALMOLÓGICAS

▪ **DISTONÍA CERVICAL**

Distonía basada en contracciones involuntarias de la musculatura de cuello y hombro, cuyo tratamiento busca disminuir el dolor cervical y la presencia de posición cefálica anómala. El planteamiento de estudios acerca de la efectividad de la toxina botulínica permitió exponer la utilidad de esta sustancia como tratamiento efectivo de diversas formas de distonía focal. (8)(18)

En 1987 se llevó a cabo el primer ensayo controlado con placebo en el uso de la BTX-A como tratamiento de la distonía cervical, demostrando resultados favorables. Estudios posteriores indicaron que más del 70% de los pacientes manifestaban una mejoría sintomática significativa, efecto beneficioso que permanecía alrededor de 12 semanas. Estos hechos permiten que la FDA autorice en el año 2000 la BTX-A como tratamiento de la distonía cervical en adultos. (2)(4)(10)

▪ **USO COSMÉTICO**

La expansión en el empleo de toxina botulínica dentro de la práctica estética comenzó poco después del descubrimiento de su labor en el campo de la oftalmología. En el año 2000, se aprueba el empleo de *Botox®* en Canadá para la

espasticidad focal muscular y para el tratamiento cosmético de las arrugas en la frente. No será hasta el año 2002 que la FDA anuncie la aprobación del uso de *Botox®* con fines cosméticos. Las indicaciones han continuado expandiéndose año tras año, encontrando numerosas nuevas aplicaciones ante determinados movimientos hiperquinéticos faciales, así como líneas periorales, periorbitales y glabiales. (4)

Los preparados botulínicos disponibles comercialmente están compuestos por solución salina normal y según cada caso se inyecta la dosis requerida en el músculo. Se considera un procedimiento de consulta con mínimos efectos secundarios como edema, eritema y dolor en el sitio de inyección. (2)

▪ **OTRAS INDICACIONES**

– HIPERHIDROSIS AXILAR:

Los trastornos del movimiento y las alteraciones del tono muscular siguen siendo las aplicaciones más importantes del tratamiento con BT. A pesar de ello, el conocimiento clínico acerca de la relación entre la acetilcolina como neurotransmisor y el sistema nervioso autónomo hacía posible el empleo de la neurotoxina en trastornos autónomos de hipersecreción: hiperhidrosis, sialorrea, síndrome de Frey... (10)(19)

El registro de la BTX-A para el tratamiento de la hiperhidrosis axilar severa, con autorización de la FDA en 2004, hizo posible implementar esta técnica para controlar casos resistentes a los agentes tópicos. Como principal desventaja se puede manifestar dolor en los lugares de aplicación. (2)

– ESPASTICIDAD:

La disfunción de la motoneurona superior puede generar una considerable restricción del movimiento y, en determinadas ocasiones, una grave discapacidad. Múltiples etiologías pueden ocasionar espasticidad (accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, parálisis cerebral, enfermedad de Parkinson...) y las intervenciones terapéuticas asociadas a menudo tienen beneficios limitados. (2)(4)

Puesto que la BTX-A ante casos de espasticidad focal o multifocal presenta un perfil de seguridad adecuado y unos efectos secundarios mínimos y raros, ha sido valorada como tratamiento de primera línea en etapas tempranas para

prevenir el acortamiento de tejidos blandos consecuencia de la espasticidad y la inmovilidad de las extremidades. (9)

– MIGRAÑA CRÓNICA:

Con el paso del tiempo han surgido nuevas aportaciones acerca del uso de BT para condiciones dolorosas, particularmente aquellas asociadas al espasmo muscular. Muchos de los estudios reportados son casos individuales y no todos los ensayos controlados han mostrado un efecto positivo del tratamiento. (27)(28)

En pacientes adultos con cefaleas ≥ 15 días/mes durante >3 meses (4 horas de duración o más al día) se evaluó como método profiláctico la inyección de BTX-A, resultando en el año 2010 aprobada por la FDA. Supone una alternativa de interés en casos que se manifieste intolerancia frente a los profilácticos orales tradicionales. (2)

– HIPERREACTIVIDAD DEL DETRUSOR (VEJIGA HIPERACTIVA):

En 2012 la FDA aprobó *Botox®* como método terapéutico frente a la incontinencia urinaria asociada a enfermedades neurológicas debido a la hiperactividad del detrusor. Dentro de las aplicaciones urológicas ha destacado por generar reducción de la frecuencia miccional y mejoría en las tasas de incontinencia y en las mediciones urodinámicas. (2)

3.3. ALTERNATIVAS FRENTE A TOXINA BOTULÍNICA

Dentro del campo de la oftalmología existen diversos métodos farmacológicos y quirúrgicos que compiten con la toxina botulínica en el manejo de diversas afecciones musculares. Resulta esencial considerar y elegir el método que mejor se adapte a las necesidades individuales de cada paciente, en función de la afección y de sus preferencias. (4)(29)

3.3.1. *Terapia farmacológica*

El análisis de otras alternativas farmacológicas ha permitido descubrir nuevas sustancias que, a pesar de ser menos reconocidas y utilizadas que la BT, pueden suponer una alternativa en procesos oftalmológicos como el estrabismo. Entre ellas destaca la **bupivacaína (BPX)**, capaz de fortalecer la actividad muscular, además de otros estudios experimentales con sustancias que estimulan

la musculatura extraocular (Insuline Growing Factor I y II) y con sustancias que la debilitan (mAb35-Rubicina y Bone Morphogenic Protein 4). (30)

La inyección intramuscular de BPX induce la degeneración de fibras musculares que acabará activando células satélites y regenerando nuevas fibras musculares entre el décimo y el vigésimo día tras la inyección, hecho que permite la formación de músculo con mayor tamaño y contractilidad hasta 180 días después. (31)

3.3.2. Métodos quirúrgicos

Los procedimientos operatorios en pacientes con trastornos de la motilidad ocular suelen basarse en el refuerzo o el debilitamiento de la musculatura. A pesar del empleo de microscopía quirúrgica, instrumentos innovadores, suturas de alta calidad y avances en equipamiento y anestesia, la cirugía no está exenta de complicaciones, limitaciones y un periodo de recuperación por parte del paciente. Por este motivo se debe insistir en renovar conocimientos acerca del manejo de la patología oculomotora. (9)(12)

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1. HIPÓTESIS

La quimiodenervación con BT presenta mayor relevancia en el régimen terapéutico de los trastornos oculomotores frente al resto de procedimientos médico-quirúrgicos.

4.2. OBJETIVOS GENERALES:

Comparar la BT en el manejo de los trastornos oculomotores frente a los métodos terapéuticos vigentes para precisar su papel en la práctica clínica habitual mediante un trabajo de revisión bibliográfica.

4.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Interpretar si la inyección de BT tiene mayor tasa de éxito que la cirugía o la bupivacaína para manejar casos de estrabismo tomando como valor la restauración del alineamiento ocular.

Cotejar las complicaciones asociadas a las diferentes terapias descritas para establecer un mejor enfoque terapéutico en el estrabismo por medio de la comparación de resultados.

5. METODOLOGÍA

5.1. DISEÑO

Se ha realizado una revisión bibliográfica mediante un proceso de selección entre Ensayos Clínicos, Ensayos Clínicos Aleatorizados, Meta-Análisis y Revisiones Sistemáticas.

5.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA INTRODUCCIÓN:

El apartado de **introducción** se elaboró mediante una estrategia de búsqueda simplificada que permitiera la obtención de artículos adecuados al TFG. Se emplearon términos MeSH "ocular motility disorders" y "botulinum toxins", relacionados mediante el operador booleano «AND», y para delimitar los resultados se aplicó el filtro de acceso al texto completo gratuito. Todo ello permitió la obtención de estudios y se realizó su selección en función del grado de repercusión y adecuación según la base de datos:

- Pubmed: 77 resultados.
- Cochrane: 2 resultados.
- Alcorze: 23 resultados.
- Google Scholar: 29 resultados.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:

En primer lugar, se plantearon hipótesis y objetivos adecuados al tema a tratar mediante el presente TFG. Una vez decididos, se definieron las palabras clave o descriptores que permitieran un amplio análisis de datos, consistentes en:

#1 "ocular motility disorders"[MeSH Terms]

#2 strabismus[mh] OR strabism* OR squint* OR esotropi* OR exotropi* OR hypertropi* OR hypotropi* OR cyclotropi* OR hypophori* OR cyclophori* OR "congenital esotropia" OR (infantile AND esotropia) OR "sixth nerve palsy"

#3 "botulinum toxins"[MeSH Terms]

#4 botox* OR "clostridium botulinum"[mh] OR Botulinum Toxins, Type A[mh]
OR BTXA OR (botulin* AND (toxin OR toxins))

#5 "ophthalmology"[MeSH Terms]

#6 (therapeutics[mh] OR (therapeutic* OR treatment* OR therap*))

#7 "ophthalmologic surgical procedures"[MeSH Terms]

#8 (ophthalmologic* AND (procedure* OR surgical)) OR (ocular AND
surger*)

#9 "drug therapy"[MeSH Terms]

#10 chemotherap* OR pharmacotherap* OR (drug AND therap*)

El apartado de **desarrollo** se fundamentó en la combinación de las fórmulas descriptivas previamente detalladas hasta obtener resultados satisfactorios. Para ello, se ejecutó una búsqueda avanzada empleando diversas bases de datos bibliográficas, evaluando el resultado y seleccionando los documentos más apropiados.

En **PubMed** se emplea la combinación de descriptores: ((#1 OR #2) AND (#3 OR #4)) AND ((#5 AND #6) OR (#7 OR #8) OR (#9 OR #10)). La búsqueda avanzada ofrece un total de 606 resultados que tras aplicar criterios de inclusión y exclusión se reducen a 10 resultados.

En **WoS** no es posible realizar una búsqueda basada en términos MeSH, dado que no incluye estas etiquetas de campo dentro de la búsqueda avanzada, por ello se sustituye el término [MeSH] por el término "AB" (Abstract) y [mh] se suprime. Se obtiene un total de 151 resultados que tras aplicar filtros y restringir la temática de cita a «Oftalmología» pasan a ser 8 resultados.

En **Cochrane** se aplicaron estos mismos criterios de búsqueda sin etiquetas de campo, obteniendo un total de 43 resultados. Tras aplicar filtros y delimitar la temática en base a «Ojos y visión» se obtuvieron 6 revisiones Cochrane y 14 ensayos.

5.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

En el caso de la búsqueda de artículos para realizar el apartado de **introducción** se ampliaron los criterios de inclusión para no limitar la selección de artículos con valor significativo. Por ello no se emplearon intervalos de tiempo, restricciones lingüísticas, ni se excluyeron artículos en función del tipo, ordenando los resultados en función de la relevancia.

Para el **desarrollo** del trabajo se seleccionaron estudios que comparasen la BT frente a otros métodos terapéuticos en el manejo de pacientes con patología oculomotora establecida, sin limitaciones de edad o de número de pacientes tratados:

- Tipo de estudio: Ensayos Clínicos, Ensayos Clínicos Aleatorizados, Meta-Análisis, y Revisiones Sistemáticas.
- Idioma: Inglés, Español, Portugués.
- Tiempo: Entre 2012 y 2022.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se emplearon criterios de exclusión para la desestimación de publicaciones:

- Trabajos que no considerasen la BT como método terapéutico comparativo.
- Trabajos que no dispusieran de texto completo.
- Trabajos que no se adecuasen al ámbito oftalmológico.
- Trabajos escritos en otros idiomas (alemán, coreano...).
- Trabajos anteriores a 2012 y posteriores a 2022.

Tras la selección de diversas obras, se analizó el «resumen / abstract» para valorar si eran útiles en esta revisión bibliográfica. Los artículos finalmente utilizados para la elaboración del trabajo se han incluido en el gestor bibliográfico Mendeley siguiendo la normativa Vancouver (autor, fecha) para incorporar la bibliografía.

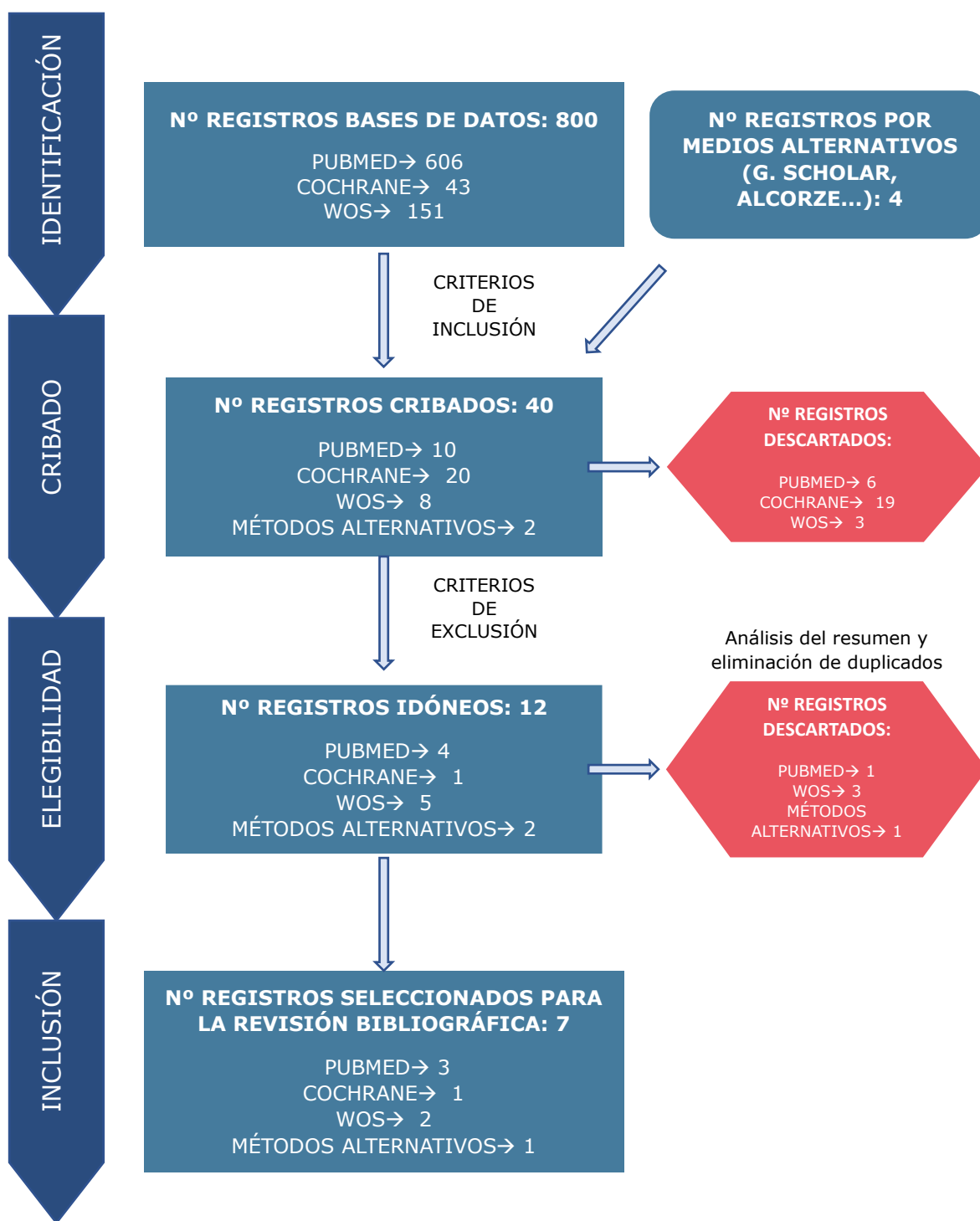


Figura 1: DIAGRAMA DE FLUJO

6. DESARROLLO

INYECCIONES DE TOXINA BOTULÍNICA EN LA ESOTROPÍA INFANTIL ESENCIAL: ESTUDIO COMPARATIVO CON LA CIRUGÍA EN LAS DESVIACIONES DE GRAN ÁNGULO (32)

Se planteó la necesidad de comparar las inyecciones de toxina botulínica frente a la terapia quirúrgica para ofrecer nuevos resultados acerca del manejo de 1ª línea de la **Esotropía Infantil Esencial (EIE)**, también conocida como **Endotropía Congénita**. Con este objetivo se elaboró un ensayo clínico aleatorizado, prospectivo y no enmascarado que valoró la eficacia de ambos tratamientos (**BT vs CX**).

Gracias a una muestra de 101 niños con EIE de gran ángulo (>40 dioptrías), entre los 6 meses y los 6 años de edad, se pudo llevar a cabo la distribución de la muestra en dos grupos. El grupo de inyección subconjuntival de toxina botulínica (**grupo BT**) estuvo compuesto por 54 pacientes, mientras que el grupo de resección quirúrgica estándar (**grupo CX**) contó con 47 pacientes.

Se establecieron parámetros para valorar la respuesta terapéutica en función de la alineación o la capacidad de refracción visual de los niños tras las intervenciones. La respuesta completa (**RC**) se definió como ortoforia o esotropía residual de ≤ 10 D (dioptrías), la respuesta parcial (**RP**) como una esotropía residual de > 10 D y ≤ 20 D y considerada aceptable por los padres, y el fracaso o no respuesta (**NR**) como > 20 D.

El éxito reflejado tras la 1ª intervención en el estudio demostró que la CX presenta mayores tasas de **RC (37% < 70,2%)** y de **RP (13% < 25,5%)** frente al grupo de BT, a la vez que este último grupo asoció mayor tasa de **NR o fracaso (50% > 4,3%)**.

Tras llevar a cabo revisiones durante las semanas 3-6-12-24 posteriores a la intervención, además del día siguiente a la operación para los pacientes quirúrgicos, se obtuvieron mayores tasas finales de éxito por parte del grupo de CX (**RC o RP: 74,1% < 95,7%**). No obstante, los resultados fueron más equiparables para casos específicos de edad ≤ 24 meses (**CX 71,4% y BT 55,2%**) y de grados de esotropía ≤ 60 D (**CX 70,8% y BT 50%**).

Cabe mencionar que no se mantuvieron estrictamente disociadas las terapias planteadas en el estudio, pues en el tratamiento quirúrgico llega a emplearse BT intraoperatoria para casos >60 D y, en caso de reintervención por no alcanzar la RC, el grupo de BT pudo llegar a someterse a corrección quirúrgica (y viceversa).

Resulta clave conocer los **efectos adversos** asociados a cada una de las técnicas. Por un lado, la BT provocó ptosis parcial transitoria en 9 niños (16,7%), que se resolvió en 6-8 semanas, desviación vertical transitoria en 3 niños (5,6%) y exotropía consecutiva en 13 niños (24,1%). Por otro lado, la CX provocó esotropía residual en 12 niños (25,5%) y exotropía consecutiva en 2 niños (4,3%). Ningún grupo manifestó casos de perforación ocular, infecciones, quimosis u otras complicaciones mayores.

A pesar de que la CX ofrece buenos resultados para el manejo de la EIE de gran ángulo, la BT supone una opción de **tratamiento primario viable** en países con recursos limitados y con tiempos de espera para la cirugía considerables, dada la seguridad y la rapidez de la intervención. Además, el estudio ha determinado que la efectividad de BT es equiparable en niños de ≤ 24 meses de edad con ángulos basales de ≤ 60 D de esotropía.

ESOTROPÍA INFANTIL ESENCIAL: CURSO DE TRATAMIENTO BASADO EN NUESTRA EXPERIENCIA (33)

El presente artículo también trató de optimizar y estandarizar el tratamiento de la **EIE**, además de evaluar si la actuación temprana podría prevenir la aparición de desviación ocular vertical, por medio de una muestra de 86 niños divididos en 2 grupos (**BT vs CX**). Uno de los grupos fue tratado con inyección bilateral de BT y el otro grupo con CX tradicional de dos formas diferentes, permitiendo la elaboración de este estudio de cohorte, consecutivo y retrospectivo.

Para poder seleccionar la muestra se consideró definir la EIE como una esotropía constante, estable y de gran ángulo (por encima de 30 dioptrías), que acontece antes de los 6 meses de edad en niños sanos y neurológicamente estables. Se aplicó la terapia farmacológica a un total de 36 niños de entre 0 y 48 meses de edad (**grupo BT**) y la terapia quirúrgica a 50 niños de entre 2 y 4 años (**grupo CX**). Según este diseño seguido por el estudio, la edad en la primera

intervención supuso la única diferencia estadísticamente significativa en las características iniciales entre ambos grupos.

Los resultados de las intervenciones se clasificaron en éxito completo (**EC**) si el paciente alcanzaba la ortotropía, un ángulo de desviación final ≤ 8 dioptrías, éxito parcial (**EP**) si el ángulo final de desviación se había reducido al menos a la mitad siendo >8 dioptrías, o fracaso (**F**) para el resto de casos.

Tras aplicar el primer procedimiento a cada grupo, se consiguieron resultados destacables en el grupo de CX que se sometió a cirugía de la musculatura ocular horizontal sin asociar la resección del músculo oblicuo inferior (**EC = 71,1%**), con baja proporción de casos desfavorables (**EP o F = 28,9%**). Si bien los pacientes del grupo BT manifestaron resultados semejantes tanto en el grupo de **EC (30,6%)**, como en los de **EP (33,3%)** o **F (36,1%)**.

Se llevó a cabo una reintervención en el grupo de BT sobre aquellos pacientes que presentasen EP tras 6-9 meses de la primera intervención, resultando exitosa tan solo en 16,7% de casos.

El seguimiento total del estudio fue de al menos 5 años y los resultados ofrecidos se hallaron un tanto superpuestos, dado que se reintervino de forma quirúrgica a todos los pacientes que no hubieran alcanzado el EC con independencia de su grupo.

Respecto a las **complicaciones**, ningún paciente presentaba al comienzo del estudio desviación ocular vertical. Los tratamientos planteados no consiguieron evitar el inicio de la desviación a una edad posterior, declarándose más casos de hiperfunción del músculo oblicuo inferior ($50\% > 38\%$) y de hiperfunción del músculo recto superior ($8,3\% > 2\%$) en el grupo BT.

Los datos del estudio concluyen que parece apropiado considerar la inyección de BT como **primera línea de tratamiento en niños de hasta 2 años de edad con EIE sin componente vertical**, al ser un procedimiento mínimamente invasivo, que solo requiere anestesia a corto plazo y que resulta adecuado incluso en edades muy tempranas. La afectación vertical se desarrolla más tarde, por ello la terapia quirúrgica será de primera línea en niños entre los 2 y 4 años con EIE, consiguiendo corregir ambos defectos en una sola operación y reduciendo los procedimientos anestésicos necesarios.

COMPARACIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA CON CIRUGÍA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESOTROPÍA ADQUIRIDA COMITANTE AGUDA Y SUS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (34)

El manejo terapéutico de otra patología oftalmológica conocida como **Esotropía Comitante Aguda Adquirida (AACE)** también requiere de estudios que determinen qué técnica conviene emplear según el tipo de paciente. En base a esto, se elaboró con una muestra de 29 personas un ensayo clínico aleatorizado, prospectivo y no enmascarado (**BT vs CX**).

Para casos de AACE temprana suele emplearse tratamiento conservador como neurotrofinas, vasodilatadores y vitaminas. Sin embargo, en la práctica clínica los efectos terapéuticos son más significativos con la quimiodenervación, aplicada a 13 personas del estudio (**grupo BT**), y con la terapia quirúrgica del estrabismo, realizada sobre 16 personas (**grupo CX**).

Los pacientes incluidos en el estudio manifestaban una esotropía ≥ 15 dioptrías con una corrección monocular máxima de la agudeza visual ≥ 1 , sin antecedentes de cirugía ocular ni ninguna otra lesión orgánica oftalmológica. Se comparó la desviación entre ambos grupos antes y después del tratamiento, considerándose **exitoso** en caso de ortotropía o desviación horizontal total ≤ 10 dioptrías.

El seguimiento de los 29 casos durante al menos 6 meses permitió comparar resultados postoperatorios tras 1 día, 1 mes y 6 meses. Al día siguiente de la operación, todos los pacientes del grupo CX alcanzaron la ortotropía, mientras que el 23,1% de pacientes tratados con BT mostraron una corrección menor a la esperada. A pesar de todo, una vez completado el seguimiento durante al menos 6 meses el grupo BT ofreció mejores resultados que el grupo CX, tanto a nivel de ortotropía (**84,6% > 81,3%**) como a nivel de infracorrección (**15,4% < 18,7%**).

El único **efecto adverso** mencionado fue la blefaroptosis en el curso de 3 semanas posteriores a la inyección de BT en 15,4% de los pacientes. Durante los 3 meses siguientes, tuvo lugar su recuperación gradual, sin limitación a largo plazo en la movilidad ocular ni reacciones adversas locales o sistémicas.

A modo de conclusión, los autores indican que la BT es tan efectiva como la CX en el **tratamiento de AACE los 6 meses posteriores al tratamiento**. Los

resultados muestran que la tasa de éxito tras este periodo no fue significativamente diferente entre ambos grupos. Por lo tanto, pueden beneficiarse de esta técnica casos de AACE con esotropía recesiva, intermitente o constante, esotropía de inicio repentino con diplopía o una cierta función visual binocular.

TRATAMIENTO DE LA ESOTROPÍA CONCOMITANTE ADQUIRIDA AGUDA (35)

Un nuevo artículo en 2021 trató de aclarar la eficacia del tratamiento con inyecciones bilaterales de BT en el manejo de la **AACE** frente a la CX de músculos extraoculares. Se planteó un estudio no aleatorizado, prospectivo y no enmascarado, que comparó ambas técnicas (**BT vs CX**) y ofreció datos sobre la posición ocular antes y después de los procedimientos.

La muestra seleccionada se basó en 60 pacientes con edades comprendidas entre los 4 y los 57 años, considerando a todo aquel que tuviera más de 14 años adulto. Los propios pacientes decidieron a qué terapia someterse, distribuyéndose 40 personas en el **grupo BT** (inyección bilateral en el recto medial con posibilidad de reinyección en caso de fracaso o recaída) y 20 personas en el **grupo CX** (resección bilateral del recto medial con posible reajuste en caso de infracorrección).

Para considerar **exitoso** el tratamiento inicial se estableció como criterio alcanzar la ortotropía (≤ 10 dioptrías) o la resolución de la diplopía durante los 6 meses posteriores a la primera CX o 1-3 inyecciones de BT. Durante este periodo de seguimiento, las recaídas y los sujetos con desviaciones residuales tratados secundariamente con suturas, BT o cirugía de estrabismo se consideraron fracasos de tratamiento, independientemente de sus resultados finales.

Se obtuvieron mejores resultados tras la 1ª intervención en el grupo BT (**72,5% > 65%**) y también una menor proporción de fracasos (**27,5% < 35%**). Únicamente 9 pacientes (22,5%) del grupo BT y 3 pacientes (15%) del grupo CX se beneficiaron de una reintervención.

Frente a la única **complicación** evidenciada en el grupo CX, una leve cicatriz en el lugar de la incisión, el grupo BT experimentó en el 17,5% de los casos ptosis

monocular del párpado superior, pero todos se recuperaron espontáneamente dentro de 1-3 meses.

El trabajo no estuvo exento de limitaciones, pues la convergencia y la desviación promedio fueron mayores en el grupo pediátrico que en el grupo de adultos. En caso de fracaso para ambos grupos se plantearon otras terapias de rescate diferentes a la primera intervención, junto con un periodo de seguimiento limitado, haciendo necesarias observaciones adicionales para dar mayor validez a las conclusiones.

Ahora bien, los resultados obtenidos indican semejanza entre la inyección de BT y la CX como **tratamiento de AACE en niños y en adultos con desviación mínima y moderada**. Destaca la tasa de éxito (100%) alcanzada por parte de los menores de 14 años sometidos a quimiodenervación, pues alcanzaron resultados positivos 8 casos con la primera inyección y 1 caso con la segunda.

TRATAMIENTO DEL ESTRABISMO COMITANTE MEDIANTE INYECCIONES FARMACOLÓGICAS (36)

Se formuló una serie de casos, observacional y prospectiva, que informó sobre la magnitud y la estabilidad de la intervención con **Bupivacaína (BPX)** para lograr la corrección del **estrabismo horizontal comitante**.

Por medio de una muestra de 55 adultos se evaluó la respuesta a este anestésico local. Sin distinción por grupos, se sometió a los pacientes de manera aislada a BPX en una primera intervención (**BPX**) y se planteó la posibilidad de asociar o tratar con BT en una segunda (**BPX y/o BT**). Previo al inicio de las actuaciones, 29 pacientes habían sido sometidos a alguna cirugía para tratar de mejorar el estrabismo y 4 pacientes se sometieron a otras cirugías orbitarias, todos ellos con resultados fallidos.

A pesar del carácter transitorio de las terapias farmacológicas, se trataron de identificar efectos clínicamente útiles y estables, por lo que se evaluó la respuesta en pacientes con al menos 6 meses de seguimiento. La dosis de BPX y el uso de coadyuvantes se planteó en función de la clínica, con mayores concentraciones y volúmenes según la desviación manifestada. Los parámetros de tratamiento se refinaron durante el estudio para tratar de adaptarse mejor a cada enfermo.

Se estableció como indicador de **éxito** para las intervenciones haber alcanzado una desviación residual ≤ 10 dioptrías. La primera intervención con BPX alcanzó una tasa de éxito del **31%**, resultado no tan favorable como el **55%** de éxito acumulado tras la segunda intervención. Los pacientes que fracasaron tras 2 inyecciones pudieron ser reintervenidos con BPX y/o BT, beneficiándose hasta en un **20%** de los casos.

Tras haber valorado la alineación visual de los pacientes durante 6 meses, se amplió el seguimiento de forma anual hasta los 5 años con posibilidad de aplicar una técnica quirúrgica que mejoró la situación en el 10,9% de los casos con estrabismo residual.

Dentro de las **complicaciones**, la notificación de un único caso (1,8%) de rubor e inflamación de varios días de evolución y engrosamiento conjuntival en el lugar de aplicación, llevó a limitar la dosis de BPX a 90 mg para sucesivos pacientes (en vez de los 120 mg aplicados en este caso) sin referir otras alteraciones tisulares.

Dado el diseño del estudio, resulta complicado interpretar cuál es el grado de beneficio de la terapia con BT asociada o no a BPX. En comparación con las reintervenciones quirúrgicas que requieren los pacientes pediátricos, la inyección de estas sustancias permite minimizar la formación de cicatrices, reducen la anestesia quirúrgica requerida y ofrecen una alternativa de bajo coste a la cirugía incisional.

En definitiva, el trabajo desarrollado demostró que los tratamientos farmacológicos con inyecciones dan lugar a **correcciones estables y clínicamente significativas en el estrabismo horizontal comitante**. Llevar a cabo nuevas investigaciones permitiría plantear más indicaciones terapéuticas de estas técnicas con elevada rentabilidad frente a la cirugía.

BUPIVACAÍNA Y TOXINA BOTULÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DEL ESTRABISMO CONCOMITANTE (31)

Las alternativas terapéuticas a la intervención quirúrgica son capaces de ofrecer beneficios terapéuticos y mejorar la función visual en los pacientes. Con un objetivo similar al trabajo previamente descrito, se planteó comprobar la

validez de la terapia farmacológica en el tratamiento del estrabismo mediante un ensayo clínico no aleatorizado, prospectivo y no enmascarado.

Gracias a una muestra de 8 adultos (18-53 años) sin ninguna intervención ocular previa y con **estrabismo horizontal comitante** asociado a ambliopía o a baja visión monocular, se evaluó la respuesta al tratamiento combinado con **BPX y BT**.

Antes de someterse al procedimiento, cada paciente llevó a cabo un examen oftalmológico completo para determinar la alineación ocular, las versiones y la presencia de complicaciones. Exploración que se repitió tras 1-7-15-30 días de la intervención y de forma mensual hasta los 6 meses.

Se observó un **cambio promedio** en la alineación visual de **10 dioptrías** tras el seguimiento de 180 días, salvo en 2 pacientes que fueron excluidos por falta de datos de seguimiento durante alguno de estos días.

De igual manera, el examen clínico puso de manifiesto **complicaciones** tras aplicar cada una de las sustancias. El tratamiento con BPX provocó en un único paciente hemorragia retrobulbar (12,5%) que se manejó mediante vendaje compresivo y un adecuado control de la proptosis y de la presión intraocular. La terapia con BT fue responsable de una desviación vertical transitoria (50%) en la mitad de los pacientes, recuperándose antes de finalizar el seguimiento. En un gran número de pacientes tratados apareció ptosis palpebral superior de 1mm (50%), 2mm (12,5%) o 4mm (12,5%), con íntegra recuperación tras completar el periodo de seguimiento.

En definitiva, los resultados acerca del cambio promedio de la alineación ocular y la transitoriedad de las complicaciones manifestadas resultan favorables de cara al **tratamiento del estrabismo horizontal leve a moderado**, pero son necesarios un mayor número de informes con muestras más amplias para considerar cada vez más alternativas al tratamiento quirúrgico.

TOXINA BOTULÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DEL ESTRABISMO (11)

Gracias a la amplia variedad de trastornos oculomotores y a la necesidad de definir cómo se puede aplicar la terapia botulínica para conseguir la corrección de

estos trastornos, este estudio ofreció a la literatura médica nueva información sobre la eficacia de esta sustancia tras compararla con otras opciones terapéuticas.

La revisión sistemática de múltiples ensayos clínicos aleatorizados determinó qué tipos de **estrabismo** se podrían beneficiar particularmente del uso de la BT como opción de tratamiento, mediante la comparación de técnicas conservadoras, farmacológicas y quirúrgicas:

- ✓ 3 ECA (**BT vs CX**): *Tejedor 1999; Tejedor 1998; Carruthers 1990*
- ✓ 1 ECA (**BT vs Terapia conservadora**): *Lee 1994*
- ✓ 1 ECA (**CX + BT vs CX + Placebo**): *Minguini 2012*
- ✓ 1 ECA (**BT vs BT + Hialuronato sódico**): *Chen 2013*

España fue el lugar de desarrollo de varios trabajos (*Tejedor 1999 y Tejedor 1998*) acerca de la utilidad de BT o CX en la reintervención de casos con **esotropía infantil o adquirida**. La muestra en ambos casos se basó respectivamente en 27 / 23 pacientes sometidos a BT y 28 / 24 sometidos a CX. Cada una de estas terapias estableció un parámetro de **éxito** común, basado en la corrección del alineamiento ocular ≤ 8 dioptrías. El seguimiento de (*Tejedor 1999*) alcanzó los 36 meses, permitiendo describir una mayor tasa de éxito general en el grupo CX (**67,85% < 75%**) y unos resultados secundarios casi tan favorables en el grupo CX como en el grupo BT, con un mayor grado de fusión (**57,1% < 60,7%**) y de estereopsis (**48,1% < 51,8%**) en el caso de la terapia quirúrgica. Durante los 20-38 meses de seguimiento de (*Tejedor 1998*) también se describió una mayor tasa de éxito en el grupo CX (**69,56% < 75%**) y los resultados secundarios fueron incluso más relevantes en el grupo CX, tanto en el grado de fusión (**56,52% < 62,5%**) como en el de estereopsis (**47,82% < 54,16%**).

En Canadá tomó lugar otro estudio (*Carruthers 1990*) basado en la mejoría de la función binocular en personas con **estrabismo horizontal** (exotropía o endotropía). Del total de personas incluidas en el estudio 17 pacientes formaron parte del grupo BT y 13 pacientes del grupo CX. El objetivo se basó en alcanzar ≤ 8 dioptrías de alineamiento ocular tras más de 6 meses de seguimiento, ofreciendo una tasa de **éxito** general bastante más favorable al grupo CX (**29,4% < 76,9%**).

Un ensayo de origen británico (Lee 1994) sugirió que la BT podía mejorar el alineamiento ocular en caso de **parálisis aguda del VI par craneal**. De manera aleatoria formaron 22 personas parte del grupo BT y 25 personas del grupo control, tratadas mediante medidas conservadoras (prismas, lentes o ejercicios ortotópicos). Estableciendo el grado de **éxito** si se alcanzaban ≤ 10 dioptrías de alineamiento ocular tras un periodo de 4 a 42 meses, se logró una mayor tasa de éxito con la BT (**86% > 80%**) y unos resultados secundarios de fusión, estereopsis y visión binocular única también mejores en el grupo BT (**95,5% > 80%**).

Diversos casos de **estrabismo** en Brasil permitieron el desarrollo de un estudio (Minguini 2012) sobre la capacidad de BT asociada a CX para incrementar las posibilidades de lograr el alineamiento ocular en adultos con estrabismo de gran ángulo (> 50 dioptrías). Un total de 12 personas formaron parte del grupo A (**CX + BT**) y 11 personas formaron parte del grupo B (**CX + Solución hialina**). El **éxito** consistió en alcanzar ≤ 8 dioptrías de alineamiento durante los 6-12 meses de seguimiento, ofreciendo mejores resultados en el grupo A (**33% > 18%**).

En China tuvo lugar el último de los estudios (Chen 2013) que trató de descubrir si la asociación de hialuronato sódico (HS) resulta beneficioso para la terapia de quimiodenervación en el manejo de la **esotropía infantil**. El parámetro de **éxito** establecido fue de ≤ 10 dioptrías de alineamiento ocular tras 6 meses de seguimiento, valorando el resultado del grupo A (**BT + SH**) compuesto por 23 personas frente al del grupo B (**BT**) compuesto por 24 personas. La tasa de éxito general resultó ser mayor en el grupo B (**30,4% < 37,5%**).

Durante el transcurso de cada ensayo se reunió información acerca de los diversos **efectos adversos** y cuál había sido la terapia responsable. No se identificó relación entre ninguna de las manifestaciones y la terapia conservadora o la cirugía, por lo que la tasa general de complicaciones (27 - 55,54%) se asoció exclusivamente a BT. Las principales fueron ptosis transitoria (9 - 41,66%) y desviación vertical transitoria (8,3 - 18,51%).

A modo de síntesis, la revisión completa de 6 ensayos clínicos aleatorizados valoró el uso efectivo de la BT como modalidad independiente de tratamiento en el estrabismo. Acerca del efecto de BT se demostró: **falta de evidencia en la reducción de los síntomas visuales en la parálisis aguda del VI par craneal**,

respuesta deficiente en casos de estrabismo horizontal sin visión binocular, logros similares o ligeramente reducidos en la alineación exitosa de los ojos en niños con esotropía, y logro potencialmente mayor en la alineación exitosa de los ojos cuando se combina CX + BT. Los diversos resultados ofrecidos y su limitada evidencia científica hacen que se requieran ensayos de mayor calidad con sólidas metodologías para ampliar la información.

AUTOR(ES) (AÑO)	MUESTRA	TRATAMIENTOS	RESULTADOS (TASA ÉXITO)	RESULTADOS SECUNDARIOS	SEGUIMIENTO
(Mayet et al. 2021)	Tto EIE (>40 D)				
	BT: n=54	BT: Inyección subconjuntival 5 unidades (≥ 40 D) o 3 unidades BT (<40 D), repetida hasta en 3 ocasiones, en ambos MR sin EMG.	1ª intervención BT: -RC: 20 (37%) -RP: 7 (13%) -Fracaso o NR: 27 (50%)	Reintervención (si mala respuesta) BT: Corrección CX (tras 3 inyecciones): 21 pacientes (11 RC, 2 RP y 8 no completaron seguimiento)	Revisiones 1 día (CX) y 3-6-12-24 semanas (BT y CX) BT: 40 (74.1%) RC o RP
(Pensiero et al. 2021)	CX: n=47	CX: Resección bilateral estándar de MR, con BT intraoperatoria en casos >60 D para aumentar la resección muscular	CX: -RC: 33 (70.2%) -RP: 12 (25.5%) -Fracaso o NR: 2 (4.3%)	CX: Corrección CX o inyección BT en los músculos resecaados en caso de Esotropía residual (tras la semana 6) 14 pacientes (8 RC, 6 NR)	CX: 45 (95.7%) RC o RP
(Lang et al. 2019)	Tto EIE (>30 D)				
	BT: n=36	BT: Inyección transconjuntival 10 unidades BTXA en ambos MR sin EMG.	1ª intervención BT: -EC: 11 (30.6%) -EP: 12 (33.3%) -F: 13 (36.1%)	Reintervención 6-9 meses (si EP) BT: -Éxito: 2 (16.7%) -Fracaso: 10 (83.3%)	Seguimiento y Reintervención (si EP o F) BT: (2 a 4 años) Corrección quirúrgica
(Shi et al. 2021)	CX: n=50	CX: Resección bilateral estándar de MR, con/sin resección bilateral LR.	CX: 12 CX Horizontal + 10 -EC: 5 (41.6%) -EP o F: 7 (58.3%) 38 CX Horizontal -EC: 27 (71.1%) -EP o F: 11 (28.9%)	CX: No referido.	CX: (>12 meses) Operación quirúrgica vertical y/o horizontal adaptada adicional
(Lang et al. 2019)	Tto AACE (Esotropía y/o Diplopía)				
	BT: n=13	BT: Inyección directa tras exposición del MR en el ojo no fijador de 2.5 unidades BT sin EMG.	1ª intervención BT: -Ortotropía: 10 (76.2%) -Infracorrección: 3 (23.1%) -Sobrecorrección: 0 (0%)	Seguimiento (6 meses) BT: -Ortotropía: 11 (84.6%) -Infracorrección: 2 (15.4%) -Sobrecorrección: 0 (0%)	
(Shi et al. 2021)	CX: n=16	CX: -Visión cercana (15-25 D) > lejana: Resección MR del ojo no fijador. -Visión cercana < lejana (15-25 D): Resección LR del ojo no fijador. -Visión cercana o lejana >25D: Resección MR + LR del ojo no fijador. -Visión cercana o lejana ≥ 80 D: Resección MR ambos ojos + LR del ojo no fijador.	CX: -Ortotropía: 16 (100%) -Infracorrección: 0 (0%) -Sobrecorrección: 0 (0%)	CX: -Ortotropía: 13 (81.3%) -Infracorrección: 3 (18.7%) -Sobrecorrección: 0 (0%)	
(Shi et al. 2021)	Tto AACE (Esotropía y/o Diplopía)				
	BT: n=40	BT: Inyección directa tras exposición del MR sin EMG. Reinyección (si no se logra Éxito o Diplopía permanece tras 5 meses).	1ª intervención BT: - Éxito: 29 (72.5%) - Fracaso: 11 (27.5%)	Reintervención BT: 2ª inyección tras fracaso o recaída: 9 (22.5%)	Seguimiento (6 meses) BT: Corrección quirúrgica tras 3 inyecciones BT, reaparición de Diplopía o Esotropía: 2 (5%)
(Shi et al. 2021)	CX: n=20	CX: -Ángulo desviación visión ≤ 60 PD: Resección bilateral MR. -Ángulo desviación visión > 60 PD: Resección bilateral MR + resección unilateral LR.	CX: - Éxito: 13 (65%) - Fracaso: 7 (35%)	CX: Reajuste de sutura antes de la 1ª semana debido a infracorrección: 3 (15%)	CX: Inyección bilateral BT en MR si <25 D o CX unilateral en LR si >30 D: 4 (20%)

AUTOR(ES) (AÑO)	MUESTRA	TRATAMIENTOS	RESULTADOS (TASA ÉXITO)	RESULTADOS SECUNDARIOS	SEGUIMIENTO
(Debert et al. 2016)	BPX ± BT: n=55	Tto Estrabismo Horizontal Comitante	1ª o 2ª intervención	Reintervención (si fracaso tras 2 inyecciones)	Seguimiento (5 años)
		BPX (1ª Intervención): Inyección ≤ 90 mg en MR o LR con EMG (con/sin Epinefrina o con inyecciones BT en músculo antagonista) BPX ± BT (2ª Intervención): BPX: Igual que 1ª intervención BT: Inyección promedio 3 unidades en MR o LR con EMG.	BPX (1 inyección): - Éxito: 17 (31%) - Fracaso: 38 (69%) BPX ± BT (1 o 2 inyecciones): - Éxito: 30 (55%) - Fracaso: 25 (45%)	BPX ± BT (>2 inyecciones): - Éxito: 5 (20%) - Fracaso: 20 (80%)	CX: Valoración de la alineación visual en 6 meses y posteriormente de manera anual (hasta 5 años): 6 (10.9%)
(Hopker et al. 2012)	BPX + BT: n=8	Tto Estrabismo Horizontal Comitante + Ambliopía o Baja visión monocular			Seguimiento (180 días)
		BPX = Inyección 2 ml al 1.5% en MR (si exotropía) o en LR (si esotropía) con EMG. BT = Inyección 2.5 unidades en MR (si esotropía) o en LR (si exotropía) con EMG.			BPX + BT: Examen clínico días 1-7-15-30 y mensualmente hasta los 6 meses. Cambio promedio en la desviación: 10 D.
(Rowe and Noonan 2017)	Tto Estrabismo		Éxito general	Resultados secundarios	Seguimiento
	Tejedor 1999 (n=55): Esotropía infantil o adquirida	Tejedor 1999: CX: Esotropía (Resección bilateral LR ± Resección bilateral MR) o Exotropía (Resección bilateral LR o Avance MR) BT: 3 - 12.5 unidades.	Tejedor 1999. CX: 75% BT: 67.85%	Tejedor 1999 (Fusión y estereopsis) CX: 60.7% y 51.8% BT: 57.1% y 48.1%	Tejedor 1999: ≥ 36 meses
	Tejedor 1998 (n=47): Esotropía infantil o adquirida	Tejedor 1998: CX: Esotropía (Resección o Re-Resección o Resección bilateral) o Exotropía (Resección bilateral) BT: 3 - 10 unidades.	Tejedor 1998. CX: 75% BT: 69.56%	Tejedor 1998 (Fusión y estereopsis) CX: 62.5% y 54.16% BT: 56.52% y 47.82%	Tejedor 1998: 20 - 38 meses
	Lee 1994 (n=54): Parálisis aguda del VI par craneal	Lee 1994: TTO conservador: ejercicios ortotópicos, prismas, lentes prismáticas BT: 2.5 unidades	Lee 1994. TTO conservador: 80% BT: 86%	Lee 1994 (Visión binocular única, fusión y estereopsis) TTO conservador: 80% BT: 95.5%	Lee 1994: 4 - 42 meses
	Carruthers 1990 (n=30): Estrabismo horizontal (exotropía o endotropía)	Carruthers 1990: CX: Resección unilateral 2 músculos o Ajuste quirúrgico en músculo retraído BT: 5 unidades.	Carruthers 1990. CX: 76.9% BT: 29.4%		Carruthers 1990: ≥ 6 meses
	Minguini 2012 (n=23): Estrabismo horizontal de gran ángulo	Minguini 2012: CX + BT 5 unidades CX + Solución hialina 0,1 ml	Minguini 2012. CX + BT: 33% CX + Placebo (solución hialina): 18%		Minguini 2012: 6 - 12 meses
	Chen 2013 (n=47): Esotropía infantil	Chen 2013: BT 2.5 - 3,75 unidades + HS BT 2.5 - 3,75 unidades	Chen 2013. BT + HS: 30.4% BT: 37.5%		Chen 2013: 6 meses

Tablas 4-5: RESULTADOS DEL DESARROLLO. AACE (Esotropía Comitante Aguda Adquirida), BPX (Bupivacaína), BT (Toxina Botulínica), BTXA (Toxina Botulínica tipo A), CX (Cirugía), D (Dioptría), ECA (Ensayo Clínico Aleatorizado), EC (Ensayo Clínico), EC (Éxito Completo), EI (Esotropía Infantil), EIE (Esotropía Infantil Esencial), EMG (Electromiografía), EP (Éxito Parcial), F (Fracaso), HS (Hialuronato Sódico), IO (Músculo Oblicuo Inferior), IXT (Exotropía Intermittente), LR (Músculo Recto Lateral), MR (Músculo Recto Medial), NR (No Respuesta), PC (Par Craneal), RC (Respuesta Completa), RP (Respuesta Parcial), TTO (Tratamiento).

AUTOR(ES) (AÑO)	TTO	ÉXITO (1)	ÉXITO (2)	AUTOR(ES) (AÑO)			
(Mayet et al. 2021)	EIE (>40 D)			(Rowe and Noonan 2017)	Tejedor 1999	Esotropía infantil o adquirida	
	BT	✓✓	✓✓			BT	✓✓
	CX	✓✓✓	✓✓✓			CX	✓✓✓
(Pensiero et al. 2021)	EIE (>30 D)				Tejedor 1998	Esotropía infantil o adquirida	
	BT	✓	✓			BT	✓✓
	CX	✓✓	✓✓			CX	✓✓✓
(Lang et al. 2019)	AACE (Esotropía y/o Diplopía)				Lee 1994	Parálisis aguda del VI par craneal	
	BT	✓✓✓	✓✓✓			TTO Conservador	✓✓✓
	CX	✓✓✓	✓✓✓			BT	✓✓✓
(Shi et al. 2021)	AACE (Esotropía y/o Diplopía)				Carruthers 1990	Estrabismo horizontal (exotropía o endotropía)	
	BT	✓✓	✓✓✓			BT	✓
	CX	✓✓	✓✓✓			CX	✓✓✓
(Debert et al. 2016)	Estrabismo Horizontal Comitante				Minguini 2012	Estrabismo horizontal de gran ángulo	
	BPX	✓	✓			CX+BT	✓
	BPX y/o BT	✓✓	✓✓			CX+Placebo	X
					Chen 2013	Esotropía infantil	
						BT+HS	✓
						BT	✓

Tabla 6: TASAS ÉXITO. AACE (Esotropía Comitante Aguda Adquirida), BPX (Bupivacaína), BT (Toxina Botulínica), CX (Cirugía), D (Dioptría), EIE (Esotropía Infantil Esencial), HS (Hialuronato Sódico), TTO (Tratamiento). X (Éxito 0-24.9%), ✓ (Éxito 25-49.9%), ✓✓ (Éxito 50-74.9%), ✓✓✓ (Éxito 75-100%). **Éxito 1** (1ª Intervención), **Éxito 2** (General).

AUTOR(ES) (AÑO)	TTO	COMPLICACIONES	AUTOR(ES) (AÑO)	TTO	COMPLICACIONES
(Mayet et al. 2021)	EIE (>40 D)		(Shi et al. 2021)	AACE (Esotropía y/o Diplopía)	
	BT	(24.1%) EXOTROPÍA CONSECUTIVA		BT	(17.5%) PTOSIS MONOCULAR PÁRPADO SUPERIOR
		(16.7%) PTOSIS TRANSITORIA PARCIAL		CX	LEVE CICATRIZ EN LA INCISIÓN
		(5.6%) DESVIACIÓN VERTICAL TRANSITORIA			
	CX	(25.5%) ESOTROPÍA RESIDUAL	(Debert et al. 2016)	Estrabismo Horizontal Comitante	
(4.3%) EXOTROPÍA CONSECUTIVA		BPX		(1,8%) RUBOR, INFLAMACIÓN y ENGROSAMIENTO CONJUNTIVAL	
BT					
(Pensiero et al. 2021)	EIE (>30 D)		(Hopker et al. 2012)	Estrabismo Horizontal Comitante	
	BT	(50%) HIPERFUNCIÓN MÚSCULO IO		BPX	(12.5 %) HEMORRAGIA RETROBULBAR
		(8.3%) HIPERFUNCIÓN MÚSCULO SR		BT	(50%) DESVIACIÓN VERTICAL TRANSITORIA
	CX	(38%) HIPERFUNCIÓN MÚSCULO IO	(50%)-(12.5%)-(12.5%) PTOSIS 1 - 2 - 4 mm		
		(2%) HIPERFUNCIÓN MÚSCULO SR			
(Lang et al. 2019)	AACE (Esotropía y/o Diplopía)		(Rowe and Noonan 2017)	Estrabismo (varios tipos)	
	BT	(15.4%) BLEFAROPTOSIS TRANSITORIA		BT	(9 - 41.66%) PTOSIS TRANSITORIA (8.3-18.51%) DESVIACIÓN VERTICAL
	CX			OTROS	

Tabla 7: COMPLICACIONES. AACE (Esotropía Comitante Aguda Adquirida), BPX (Bupivacaína), BT (Toxina Botulínica), CX (Cirugía), D (Dioptría), EIE (Esotropía Infantil Esencial), IO (Músculo Oblícuo Inferior), SR (Músculo Recto Superior), TTO (Tratamiento).

7. CONCLUSIONES

El presente **trabajo de revisión bibliográfica no ha resultado concluyente** a la hora de demostrar la mayor trascendencia de la quimiodenervación con BT en la terapéutica de los trastornos oculomotores. A pesar de ser un procedimiento mínimamente invasivo, con efectos locales reversibles y adecuado incluso a edades muy tempranas, no ha conseguido ofrecer mejores resultados que la cirugía en líneas generales.

Gracias al desarrollo de estudios con múltiples autores se ha podido destacar su papel ante trastornos estrábicos generales y específicos, tales como la Esotropía Infantil Esencial (EIE) o la Esotropía Comitante Aguda Adquirida (AACE).

Las **tasas de éxito tras la 1ª intervención** basadas en la recuperación del alineamiento ocular gracias al tratamiento con BT, en los artículos que incluían esta información, han resultado iguales o inferiores a las de técnicas quirúrgicas y superiores a las de bupivacaína cuando se asocian ambas terapias (BPX \pm BT). De igual manera, las **tasas de éxito general** tras finalizar el periodo de seguimiento de los estudios reafirman estos resultados, además de indicar la utilidad de la BT frente a tratamientos conservadores y su utilidad como método concomitante con la CX.

Se han especificado una serie de **complicaciones** asociadas a las diferentes técnicas abordadas. Frente a aquellas relacionadas con la CX, se ha descrito una mayor prevalencia de complicaciones en los grupos tratados con BT, aunque el carácter transitorio de las alteraciones manifestadas y la semejanza o incluso prevalencia de efectos adversos en casos tratados con otras terapias farmacológicas permite seguir planteando como alternativa la terapia de quimiodenervación con BT.

No obstante, para poder inferir conclusiones válidas se deben conocer las **limitaciones** del trabajo. La elaboración de esta revisión ha puesto de manifiesto la escasez de nuevas investigaciones enfocadas en la comparación de técnicas médico-quirúrgicas para manejar trastornos oculomotores que difieran del estrabismo. Tras una búsqueda y selección de artículos relevantes, no en todos los casos se presenta un tamaño muestral significativo y tampoco se mantienen estrictamente delimitadas las técnicas comparadas.

Resulta preciso plantear **nuevos estudios** con sólidas metodologías para aclarar la eficacia de la BT frente a los trastornos oculomotores. Las propiedades particulares de esta sustancia y las correcciones estables y clínicamente significativas ofrecidas permiten seguir apoyando la búsqueda de nuevas indicaciones en la práctica clínica.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Elston JS, Lee JP. Paralytic strabismus: The role of botulinum toxin. *Br J Ophthalmol*. 1985;69(12):891-6.
2. Chen S. Clinical uses of botulinum neurotoxins: Current indications, limitations and future developments. *Toxins (Basel)*. 2012;4(10):913-39.
3. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1981;79(1):734-70.
4. Monheit GD, Pickett A. AbobotulinumtoxinA: A 25-year history. *Aesthetic Surg J*. 2017;37:S4-11.
5. Fells P. Editorial : Sausages and squints. *Br J Ophthalmol*. 1985;69(10):717.
6. Paul TO. Botulinum toxin for the treatment of blepharospasm and strabismus. *Conn Med*. 1990;54(12):664-5.
7. Dhaked RK, Singh MK, Singh P, Gupta P. Botulinum toxin: Bioweapon & magic drug. *Indian J Med Res*. 2010;132(5):489-503.
8. Elston J. Is botulinum toxin helpful in squint management? *Br J Ophthalmol*. 1998;82(2):105.
9. Bhatia KP. Uses of Botulinum toxin in medicine today. *Br Med J*. 2000;320(7228):161-5.
10. Casale R, Tugnoli V. Botulinum toxin for pain. *Drugs R D*. 2008;9(1):11-27.
11. Rowe FJ, Noonan CP. Botulinum toxin for the treatment of strabismus. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [cited 2023 May 14];3(3). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006499.pub4>
12. Elston JS, Lee JP, Powell CM, Hogg C, Clark P. Treatment of strabismus in adults with botulinum toxin A. *Br J Ophthalmol*. 1985;69(10):718-24.
13. Bullens RWM, O'Hanlon GM, Wagner E, Molenaar PC, Furukawa K, Furukawa K, et al. Complex gangliosides at the neuromuscular junction are membrane receptors for autoantibodies and botulinum neurotoxin but redundant for normal synaptic function. *J Neurosci*. 2002;22(16):6876-84.
14. Jankovic JM, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *New English J*

- Med. 1991;324(17):1186–94.
15. Sasson C, Magid DJ, Haukoos JS. The Eyes Have It. *New English J Med*. 2013;368(4):392–3.
 16. Mendonça TFS, Cronemberger MF, Lopes MCE, Nakanami CR, Bicas HEA. Comparação entre os métodos de injeção de toxina botulínica em músculo ocular externo com o uso do eletromiógrafo e com o uso da pinça de Mendonça. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(2):245–9.
 17. Wabbels B. Use of botulinum toxin in strabismus. *Ophthalmologe*. 2016;113(7):544–9.
 18. Davis EC, Barnes MP. Botulinum toxin and spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(2):143–7.
 19. Bentsianov B, Zalvan C, Blitzner A. Noncosmetic uses of botulinum toxin. *Clin Dermatol*. 2004;22(1):82–8.
 20. Solebo AL, Austin AM, Theodorou M, Timms C, Hancox J, Adams GGW. Botulinum toxin chemodenervation for childhood strabismus in England: National and local patterns of practice. *PLoS One*. 2018;13(6):1–12.
 21. Thomas R, Mathai A, Braganza A, Billson F. Periodic alternating nystagmus treated with retrobulbarbotulinum toxin and large horizontal muscle recession. *Indian J Ophthalmol*. 1996;44(3):170–2.
 22. Pandey PK, Dadeya S, Vats P, Singh A, Rathi N, Dangda S. Botulinum toxin in the management of acquired motor fusion deficiency: The missing links. *Indian J Ophthalmol*. 2010;58(5):446.
 23. Huber A. Botulinum toxin in the treatment of paralytic strabismus. *Neuro-Ophthalmology*. 1996;16(1):11–4.
 24. Elston JS. A new variant of blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:369–71.
 25. Cronemberger MF, Mendonça TS, do Amaral Bicas HE. Toxina botulínica no tratamento de estrabismo horizontal em crianças com paralisia cerebral. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69(4):523–9.
 26. Kaminski HJ, Leigh RJ. International symposium for therapy of ocular motility and related visual disturbances. *Neurology*. 1997;48(5):1178–84.

27. Burton BJL, Khan SR, Lee JP. Chronic eye movement induced pain and a possible role for its treatment with botulinum toxin. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(9):1194–5.
28. Granado L, Guillen G. Treatment options for ophthalmoplegic migraine. *J Postgrad Med*. 2009;55(3):231–2.
29. Noguera H, Castiella Acha JC, Anguiano Jimenez M. Medical and surgical treatment of primary divergent strabismus. *Arch Soc Esp Oftalmol* [Internet]. 2014;89(11):431–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oftal.2014.03.004>
30. Veranes MP, de Jesús Méndez Sánchez T, Pérez Batista A, Sibello Deustua S, Casanueva Cabeza H. Tratamiento farmacológico del estrabismo. *Rev Cuba Oftalmol*. 2022;35(1):1–18.
31. Hopker LM, Zaupa PF, de Souza Lima Filho AA, Cronemberger MF, Tabuse MKU, Nakanami CR, et al. Bupivacaine and botulinum toxin to treat comitant strabismus. *Arq Bras Oftalmol*. 2012;75(2):111–5.
32. Mayet I, Ally N, Alli HD, Tikly M, Williams S. Botulinum neurotoxin injections in essential infantile esotropia—a comparative study with surgery in large-angle deviations. *Eye*. 2021;35(11):3071–6.
33. Pensiero S, Diplotti L, Presotto M, Ronfani L, Barbi E. Essential Infantile Esotropia: A Course of Treatment From Our Experience. *Front Pediatr* [Internet]. 2021 [cited 2023 May 14];9. Available from: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.695841>
34. Lang LJ, Zhu Y, Li ZG, Zheng GY, Peng HY, Rong JB, et al. Comparison of botulinum toxin with surgery for the treatment of acute acquired comitant esotropia and its clinical characteristics. *Sci Rep* [Internet]. 2019 [cited 2023 May 14];9(1):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-50383-x>
35. Shi M, Zhou Y, Qin A, Cheng J, Ren H. Treatment of acute acquired concomitant esotropia. *BMC Ophthalmol*. 2021;21(1):1–7.
36. Debert I, Miller JM, Danh KK, Scott AB. Pharmacologic injection treatment of comitant strabismus. *J AAPOS*. 2016;20(2):106–111.e2.