

Trabajo de fin de grado



**Universidad
Zaragoza**

**Toxina botulínica y su aplicación en
oftalmología y migraña crónica**

**Botulinum toxin and its application in ophthalmology and chronic
migraine**

Autor:

Santiago López Arbués

Directora:

Ana Julia Fanlo Villacampa

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Farmacología

Grado en Medicina 2011-2017

Índice:

• Resumen/ Abstract	4
• 1. Introducción	5
1.1 Historia	5
1.2 Clostridium botulinum	6
1.3 Toxina botulínica	7
1.4 Medicamentos que contienen Toxina botulínica	9
1.5 Toxina botulínica e inmunología	10
1.6 Interacciones de farmacodinámicas de la toxina botulínica	11
1.7 Contraindicaciones	11
1.8 Reacciones adversas	12
• 2. Objetivos	13
• 3. Material y métodos	13
• 4. Resultados y discusión	14
4.1 4.1 Toxina botulínica en oftalmología	14
4.1.1 Estrabismo	14
4.1.2 Toxina botulínica en el tratamiento del estrabismo	14
4.1.3 Mecanismo de acción	15
4.1.4 Indicaciones	15
4.1.5 Comparación de efectividad del tratamiento con TB de endotropías vs exotropías	16
4.1.6 Toxina botulínica, comparación de efectividad estrabismos No restrictivos vs Restrictivos	16
4.1.7 Comparación del tratamiento con TB en estrabismo en niños vs adultos	17
4.1.8 Análisis de la eficacia de TB en endotropías parcialmente acomodativas:	19
4.1.9 Reacciones adversas de TB en el tratamiento de estrabismos	20
4.1.10 TB vs cirugía correctora del estrabismo	21
4.1.11 TB como tratamiento de otras patologías oftalmológicas	21
4.2 Toxina botulínica en el tratamiento de las migraña	23
4.2.1 Fisiopatología y tratamiento de las migraña	23
4.2.2 Mecanismo de acción de TB como analgésico	24
4.2.3 TB como tratamiento de la migraña crónica	24
4.2.4 Factores predictivos del tratamiento con TB en migraña crónica	25
4.2.5 Reacciones adversas de TB en el tratamiento de la migraña crónica	27
4.3 Comentarios finales y limitaciones del trabajo	27
• 5. Conclusiones	28
• 6. Bibliografía	29

Resumen

La toxina botulínica, producida por la bacteria Clostridium Botulinum, es una neurotoxina que causa parálisis muscular flácida. La utilidad de sus efectos permite su empleo farmacológico en distintos campos clínicos. Destaca su uso en oftalmología en el tratamiento del estrabismo, principalmente los de tipo no restrictivo y endotropías, con especial eficacia en la endotropía congénita. En los últimos años también se ha demostrado su eficacia en las endotropías parcialmente acomodativas y supone una opción de tratamiento a otras patologías oftalmológicas como el entropion, el blefarospasmo y la corrección de la retracción del párpado superior. En el campo de la neurología se ha introducido recientemente como tratamiento de la migraña crónica. Se ha propuesto la hipótesis de la inhibición de la sensibilización nociceptiva como explicación al todavía desconocido mecanismo por el cual la toxina botulínica ejerce su efecto analgésico. Como fármaco ha demostrado ser seguro, siendo las reacciones adversas más frecuentes las relacionadas con el lugar de administración. La principales contraindicaciones para su uso son miastenia gravis, Sd. Lambert-Eaton, Esclerosis lateral amiotrófica e infección activa en el lugar de inyección.

Palabras clave: Toxina botulínica, oftalmología, estrabismos, migraña crónica.

Abstract

Botulinum toxin is produced by the bacterium Clostridium Botulinum, is a neurotoxin that causes muscle flaccid paralysis. The usefulness of its effects allows its pharmacological use in different medical fields. It emphasizes its use in ophthalmology for the treatment of strabismus, mainly those of non-restrictive type and endotropies, with special efficacy in the congenital endotropia. Recently, it has also demonstrated efficacy in partially accommodative endotropies and is an option for treatment of other ophthalmological pathologies such as entropion, blepharospasm and correction of upper eyelid retraction. In the field of neurology has recently been introduced as a treatment of chronic migraine. The hypothesis of the inhibition of nociceptive sensitization has been proposed as an explanation for the still unknown mechanism by which the botulinum toxin exerts its analgesic effect. As a drug it has been shown to be safe, with the most frequent adverse reactions being those related to the site of administration. The main contraindications for its use are myasthenia gravis, Sd. Lambert-Eaton, Amyotrophic lateral sclerosis and active infection at the injection site.

Key words: botulinum toxin, ophthalmology, strabismus, chronic migraine.

1. Introducción

1.1 Historia

La toxina botulínica (TB), producida por la bacteria *Clostridium Botulinum*, es la causante del botulismo, un tipo de intoxicación alimentaria conocida en Europa desde comienzos del S. XIX. El médico alemán Justinus Kerner publicó entre 1847 y 1822 las primeras descripciones precisas y completas de los síntomas del botulismo, pero no logró establecer la etiología de la enfermedad e inicialmente la denominó enfermedad por “veneno de salchicha” o “veneno graso” (Erbguth FJ. et al., 2004).

En 1895, en el pueblo belga de Ellezelles, (Devriese PP. et al., 1999) se produjo un caso de esta enfermedad. Un grupo de músicos contratados para una elegía funeraria padecieron los síntomas de la “enfermedad de veneno de salchicha” tras la ingesta de jamón ahumado que se había servido en la cena. (Erbguth FJ. et al., 2008) Este caso llevó a Emile Pierre van Ermengem, profesor de microbiología de la Universidad de Gante, a continuar los estudios sobre el botulismo y aisló por primera vez la bacteria anaerobia *Clostridium Botulinum* en 1897. El término botulinum procede del latín botulus, que significa salchicha. Inicialmente esta bacteria fue denominada como *Bacillus Botulinum*, y fue a principios del siglo XX cuando se reemplazó el término *Bacillus* por *Clostridium*, cuyo significado es “forma de huso” (Jabbari B. et al., 2016).

En 1919 la Dra. Georgina Burke descubrió los diferentes subtipos de *Clostridium* productores de las toxinas A y B. Posteriormente, a finales de la Segunda Guerra Mundial, los Dres. Carl Lamanna y Edward Schantz aislaron y purificaron la TB en las instalaciones del ejército estadounidense en Fort Dietrich, Maryland (Jabbari B. et al., 2016). En 1946, el Dr. Schantz consiguió producir un gran volumen de la TB purificada. En 1949 los Dres. Burgen, Dickens y Zatman demostraron que la TB era capaz de inhibir la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular.

Respecto al botulismo y sus formas clínicas; el botulismo de las heridas se describió en 1943, el botulismo neonatal en 1904 y en 1986 se comunicó por primera vez los primeros casos de botulismo esporádico (Bennett JE. et al., 2015).

Las aplicaciones clínicas de la TB se iniciaron en oftalmología en 1979 con la publicación de los estudios del Dr. Allan Scott, oftalmólogo de San Francisco, sobre el tratamiento con TB del estrabismo (Erbguth FJ. et al., 2008). En la década de 1980 empezó a ser utilizada en trastornos de hiperactividad muscular como distonía cervical y espasticidad. En 1987 se produjo una observación fortuita que suscitó gran interés. En uno de los pacientes que recibían TB como tratamiento del blefarospasmo se observó que, al día siguiente de la administración de TB



Alan B. Scott



Edward J. Schantz (1908–2005)

desaparecieron las arrugas de expresión de la zona inter glabellar. Fue así como se inició el uso cosmético de dicha toxina, popular y actualmente conocida como Botox (Carruthers A. et al., 2003).

En 1989 la TB fue bautizada como "Oculinum", y aprobada por la FDA "Food and Drug Administración" de EE. UU para el tratamiento del estrabismo, blefaroespasmo y espasmo hemifacial. Siendo la empresa Allergan la que adquirió los derechos de distribución de Oculinum, a la que posteriormente en 1991 renombraría con el conocido y actual término de Botox. (Dressler D. et al., 2016)

1.2 Clostridium Botulinum

1.2.1 Características de Clostridium Botulinum

Bacilo grampositivo, anaerobio estricto, productor de espora terminal. Dichas esporas se encuentran en todo el mundo en muestras de tierra y sedimento marino. Son capaces de soportar 100 °C a 1 atm durante varias horas. La preparación adecuada de los alimentos cocinados a presión destruye las esporas, aspecto fundamental en la prevención del botulismo.

Como se ha comentado anteriormente, esta bacteria produce neurotoxinas botulínicas que ejercen su acción a nivel de las neuronas colinérgicas de las uniones neuromusculares periféricas (placa motora) y de las sinapsis autónomas, manifestando una clínica de debilidad muscular característica del botulismo (Bennett JE. et al., 2015).

1.2.2 Botulismo: manifestaciones clínicas

El cuadro clásico consiste en una neuropatía craneal bilateral aguda con debilidad descendente simétrica (Bennett JE. et al., 2015).

Datos clínicos característicos:

- No cursa con fiebre
- Los síntomas neurológicos son simétricos
- No produce déficit sensitivo, excepto visión borrosa.
- La frecuencia cardíaca no se suele verse afectada, y suele ser normal o lenta en ausencia de hipotensión.

Existen varios tipos de botulismo o formas clínicas, que se diferencian en la forma de adquisición de la enfermedad:

- **Botulismo alimentario:** La toxina se ingiere con el alimento, se absorbe en duodeno y pasa a corriente sanguínea.
- **Botulismo de las heridas:** Las esporas entran a través de dicha herida, germinan y producen la toxina.
- **Botulismo neonatal y Botulismo de etiología desconocida:** estos dos últimos grupos son secundarios a la ingestión de esporas.

1.3 Toxina botulínica

1.3.1 Características químicas

La TB se sintetiza de forma primaria como un único polipéptido, una sola cadena de aproximadamente 150 kDa, que posteriormente es escindido por una proteasa bacteriana para formar dos cadenas; una cadena pesada H y una cadena ligera L que se mantienen unidas por un enlace disulfuro. (Turton K. et al., 2002) (17), (Huang W. et al., 2000), (Bennett JE. et al., 2015).

La cadena ligera, actúa como una metaloproteínasa dependiente de un átomo de zinc a la que se encuentra unido. Es en esta cadena en la que se localiza el dominio catalítico de la molécula.

La cadena pesada contiene dos dominios funcionales:

- N-amino terminal que actúa en el proceso de traslocación, formando canales iónicos, o poros, en las bicapas lipídicas.
- C- carboxi terminal constituye el dominio de unión, o gangliosidebinding en la nomenclatura inglesa, su papel tiene lugar en la vinculación de la toxina a la membrana celular y su internalización.

De este modo, la TB consta de tres dominios funcionales, estructuralmente distintos y dispuestos de manera lineal.

Imagen tomada de (Turton K. et al., 2002)

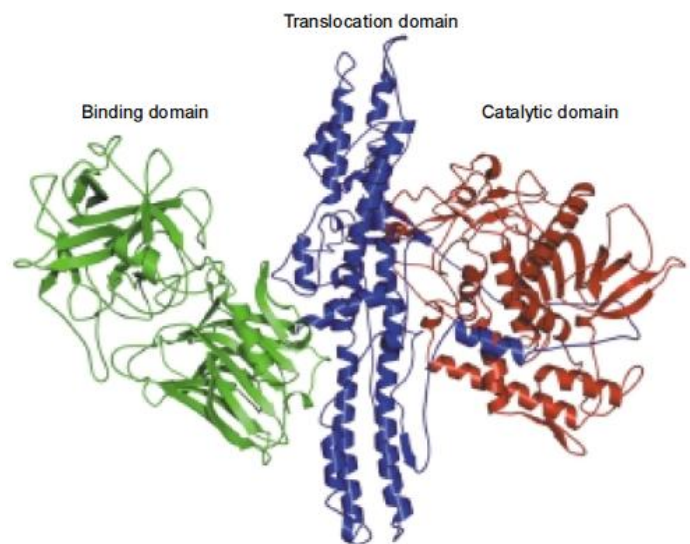
Fórmula química: $C_{6760}H_{10447}N_{1743}O_{2010}S_{32}$

Su peso molecular varía entre 150 y 165 kDa dependiendo del tipo de toxina.

1.3.2 Subtipos de toxina botulínica

Existen siete toxinas botulínicas antigénicas distintas (BTX-A, B, C, D, E, F y G) producidos por diferentes cepas de *Clostridium botulinum*. El sistema nervioso humano es susceptible a los serotipos (BTX-A, B, E, F, G), (Huang W. et al., 2000) mientras que los serotipos (BTX - C, D)

afectan a animales. En cuanto al serotipo G no se ha visto relacionado con patología y enfermedad adquirida de forma natural (Bennett JE. et al., 2015). De los 7 serotipos de TB, el serotipo A es el más potente. Debido a que los serotipos B y F son casi tan potentes como A están siendo investigados actualmente y parecen ser la promesa clínica para aquellos pacientes que desarrollan inmunidad o resistencia frente al serotipo A. (Carruthers A. et al., 2013) La especie *Clostridium botulinum* se divide en cuatro grupos fisiológicos en función de sus características y los serotipos de toxina que producen (Bennett JE. et al., 2015):



- I. Grupo I: bacterias proteolíticas en cultivo, capaces de producir toxinas de tipo A, B y F
- II. Grupo II: No proteolíticas, generan toxinas del tipo B, E y F
- III. Grupo III: productoras de toxinas de tipo C y D
- IV. Grupo IV: produce las toxinas de tipo G

1.3.3 Mecanismo de acción

La TB ejercer su acción mediante las siguientes fases:

1. Unión de la toxina botulínica a receptores específicos de la neurona presináptica a través del dominio de unión C-carboxiterminal de la cadena pesada (Turton K. et al., 2002). Internalización de la toxina. Mediante proceso de endocitosis.
2. Reducción: escisión del enlace disulfuro, (Huang W. et al., 2000) quedando libres la cadena ligera y la cadena pesada dentro del endosoma.
3. Traslocación: El dominio N-amino terminal de la cadena pesada induce la formación de poros en el endosoma produciendo su liberación al citoplasma (Turton K. et al., 2002).
4. Inhibición de la liberación de acetilcolina (denervación química de la neurona). (Carruthers A. et al., 2013). El dominio catalítico de la cadena ligera ejerce su función de metaloproteínasa dependiente del átomo de zinc como cofactor (Turton K. et al., 2002). Este proceso tiene lugar mediante el bloqueo de un conjunto de proteínas implicadas en la fusión a la membrana plasmática de las vesículas que almacenan acetilcolina para su liberación por exocitosis a la hendidura sináptica.

Las proteínas bloqueadas por la toxina botulínica son las siguientes: la sinaptobrevina, la proteína sinaptosómica (SNAP-25) y la sintaxina. Implicadas en la exocitosis de las vesículas de acetilcolina. Los distintos serotipos de TB actúan de la siguiente manera:

- **B, D, F y G** escinden la **sinaptobrevina**

- Toxina **B** actúan sobre la **sinaptobrevina**
- Toxinas **A y E** actúan sobre la **proteína sinaptosómica (SNAP-25)**
- Toxina **C1** afecta a la **sintaxina**

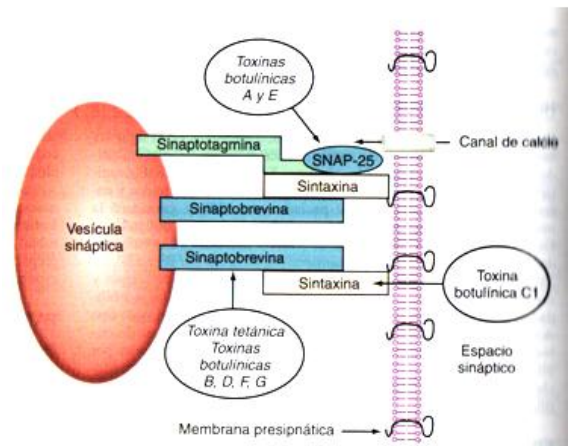


Imagen tomada de (Bleck TP. et al., 1997)

Con esta acción la TB origina un bloqueo de la neurotransmisión en la unión neuromuscular y en consecuencia una parálisis flácida, o una disfunción autónoma cuando se produce la afectación de los nervios parasimpáticos o de los ganglios autónomos por la toxina botulínica (Bennett JE. et al., 2015).

1.3.4 Neurogénesis y recuperación funcional

La TB con su acción produce una denervación química permanente de las sinapsis neuromusculares, pero a lo largo del tiempo se acaba recuperando la función debido al proceso de neurogénesis cuyo objetivo es reconectar el músculo al nervio funcional. Así, tras un periodo de reprogramación y reorganización se activan las nuevas placas terminales motoras y se restablece la función muscular (Carruthers A. et al., 2013).

1.4 Medicamentos que contienen Toxina botulínica

En España actualmente existen 11 medicamentos autorizados cuyo principio activo es TB tipo A o B. Siendo fármacos de uso hospitalario. (<https://www.aemps.gob.es/>)

Medicamento	Principio Activo	Laboratorio titular	Indicaciones terapéuticas
AZZALURE 10 UNIDADES SPEYWOOD/0,05 ml POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE - N.R.: 71300	Toxina botulínica tipo A (complejo hemaglutinina) 10 unidades Speywood/0,05 ml de solución reconstituida.	Ipsen Pharma, S.A.	M. estética: líneas glabellares y del entrecejo intensidad moderada-grave en adultos <65 años con impacto psicológico importante
BOCOUTURE 50 UNIDADES POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE - N.R.: 72709	50 unidades de toxina botulínica tipo A (<i>Cepa Hall</i>) (150 kD) libre de proteínas complejantes	Merz Pharma España, S.L	M. estética: líneas glabellares, líneas laterales periorbitales y líneas frontales horizontales
BOTOX 100 UNIDADES ALLERGAN, POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE - N.R.: 63194	Toxina botulínica tipo A, 100 Unidades	Allergan Pharmaceutica Is Ireland	Espasticidad focal en pediátricos con parálisis cerebral. Espasticidad focal 2ª a ictus en adulto Blefarospasmo y espasmo hemifacial Distonía cervical Migraña crónica Vejiga hiperactiva idiopática Hiperactividad neurogénica del detrusor Hiperhidrosis 1ª de axila
BOTOX 50 UNIDADES ALLERGAN, POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE - N.R.: 70602	Toxina botulínica tipo A, 50 Unidades	Allergan Pharmaceutica Is Ireland	Espasticidad focal en pediátricos con parálisis cerebral. Espasticidad focal 2ª a ictus en adulto Blefarospasmo y espasmo hemifacial Distonía cervical Migraña crónica Vejiga hiperactiva idiopática Hiperactividad neurogénica del detrusor Hiperhidrosis 1ª de axila

DYSPORT 500 U POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE - N.R.: 61155	Complejo de toxina tipo A de <i>Clostridium botulinum</i>	Ipsen Pharma, S.A.	En Niños espasticidad 2ª deformidad pie equino y parálisis cerebral. En adultos: Espasticidad 2ª ICTUS Tortícolis espasmódica Espasmo hemifacial Blefarospasmo
VISTABEL 4 UNIDADES ALLERGAN/0,1 ml POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE - N.R.: 65837	Toxina botulínica de tipo A de <i>Clostridium botulinum</i>	Allergan Pharmaceutica ls Ireland	M. estética: Líneas glabellares Líneas del canto lateral (patas de gallo)
XEOMIN 100 UNIDADES POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE - N.R.: 69292	100 unidades de neurotoxina de <i>Clostridium botulinum</i> de tipo A (150 kD), sin proteínas complejantes	Merz Pharma España, S.L	Blefarospasmo Distonía cervical rotacional (tortícolis espasmódica) Espasticidad MMSS 2ª ICTUS
XEOMIN 50 UNIDADES POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE - N.R.: 74067	50 unidades de neurotoxina de <i>Clostridium Botulinum</i> de tipo A (150 kD), sin proteínas complejantes	Merz Pharma España, S.L	Distonía cervical rotacional (tortícolis espasmódica) Espasticidad MMSS 2ª ICTUS
NEUROBLOC 10.000 U/ml SOLUCION INYECTABLE - N.R.: 01166003	Toxina botulínica tipo B (cepa de judía)	Eisai Ltd	Distonía cervical (tortícolis) en adultos.
NEUROBLOC 2500 U/ml SOLUCION INYECTABLE - N.R.: 01166001	Toxina botulínica tipo B (cepa de judía)	Eisai Ltd	Distonía cervical (tortícolis) en adultos.
NEUROBLOC 5000 U/ml SOLUCION INYECTABLE - N.R.: 01166002	Toxina botulínica tipo B (cepa de judía)	Eisai Ltd	Distonía cervical (tortícolis) en adultos.

Como se observa en la tabla anterior la prescripción de TB en el estrabismo está fuera de ficha técnica, por lo que está sujeta a unos requisitos específicos que se contemplan en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

1.5 Toxina botulínica e inmunología

Las propiedades inmunológicas de la TB pueden estimular la producción de anticuerpos contra dicha toxina, determinando que administraciones posteriores no lleguen a ser eficaces (Huang W. et al., 2000). Distintos estudios refieren que alrededor de un 5-10% de los casos en los que se utiliza la TB se producen anticuerpos antitoxina (Aoki KR. et al., 2003).

El gold standard para la detección de anticuerpos contra toxina botulínica es el ensayo de neutralización en ratón. También han sido utilizadas otras técnicas como ELISA, en la que se utilizan anticuerpos policlonales altamente específicos, siendo una técnica razonablemente

rápida y que se puede utilizar para el análisis de un gran número de casos. No obstante, la técnica de ELISA presenta la desventaja de no diferenciar entre toxina activa e inactiva, siendo menos específicos y con falta de correlación entre los anticuerpos detectados y la resistencia clínica real. Por lo que los bioensayos en ratón siguen siendo el patrón de oro (Huang W. et al., 2000).

Se ha demostrado que la inmunogenicidad de la toxina es dependiente de la dosis administrada, acumulada y de la frecuencia de su administración. Por lo que para minimizar la formación de anticuerpos anti-toxina botulínica se recomienda utilizar la dosis mínima eficaz, alargando los intervalos de administración del fármaco al menos durante tres meses y evitando las inyecciones de refuerzo. Actualmente se está investigando la posibilidad de utilizar los serotipos de toxina B, C y F en los casos en los que se desarrolla resistencia frente al serotipo de toxina A, que por el momento es la única comercialmente disponible para el uso clínico (Huang W. et al., 2000).

1.6 Interacciones de farmacodinámicas de la toxina botulínica

Fármaco	Mecanismo
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aminoglucósidos (Kanamicina, estreptomycin, gentamicina) ▪ Aminoquinolonas (cloroquina, hidroxicloroquina) 	Neurona presináptica Bloqueo de los canales de calcio. Inhibición de la unión de la toxina botulínica a la sinaptogagmina o el procesamiento lisosómico de la toxina
Ciclosporina	Bloqueo de los canales de calcio. Reacción cruzada. Anticuerpos contra el antígeno tumoral actúan contra los canales de calcio.
D-Penicilina	Terminal postsináptico Autoanticuerpos dirigidos contra el receptor nicotínico de acetilcolina.
Tubocurarina, pancuronio, galamina	Bloqueante antagonista del receptor postsináptico de acetilcolina.
Succinilcolina	Bloqueante competidor agonista de acetilcolina por su receptor postsináptico.

(Huang W. et al., 2000)

1.7 Contraindicaciones

- Antecedente previo de hipersensibilidad al fármaco.
- Trastornos generalizados de la actividad muscular: Miastenia gravis, Sd. Lambert-Eaton, Esclerosis lateral amiotrófica.
- Infección activa en el lugar de inyección

1.8 Reacciones adversas

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Sistema nervioso	Cefalea	Paresia facial	Mareos Debilidad muscular	
Trastornos oculares		Astenopia, ptosis, lagrimeo, sequedad ocular	Visión borrosa, diplopia	
Dermatológicas			Prurito, eritema	urticaria
Trastornos generales y del lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección: eritema, edema, irritación, parestesia, hipoestesia, dolor, hematoma		Hipotensión transitoria- síncope	Disfagia, broncoaspiración
Trastornos Inmunológicos				Hipersensibilidad Formación de anticuerpos

Las reacciones adversas más frecuentes tienen relación con el lugar de administración de la toxina botulínica. Se han notificado en relación a la posible diseminación a distancia reacciones como disfagia y broncoaspiración, siendo muy raras pero potencialmente graves, por tanto se recomienda no utilizarse en pacientes con antecedentes de disfagia o broncoaspiración. (Aoki KR. et al., 2003).

El Botox es un fármaco de categoría de riesgo C durante el embarazo. No se recomienda el uso de TB durante el embarazo ni durante el periodo de lactancia, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos a no ser que sea totalmente necesario (Huang W. et al., 2000).

2. OBJETIVOS

1. Analizar la eficacia de la toxina botulínica en el tratamiento del estrabismo y en sus diferentes subtipos.
2. Valorar el uso actual de la toxina botulínica en el tratamiento de la migraña.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología de este trabajo se ha llevado a cabo mediante una revisión bibliográfica en la que se han utilizado diversas fuentes de información basadas en revisión de textos básicos y artículos científicos relacionados con el tema propuesto, obtenidos mediante consulta de diferentes bases de datos actualizadas tanto nacionales como internacionales. Así mismo, se ha obtenido información de páginas web científicas reconocidas. Para la revisión bibliográfica se ha accedido a las siguientes bases de datos: PubMed, Science Direct y Scientific Electronic Library Online (Scielo).

Los términos de búsqueda utilizados en la base de datos internacional han sido: Toxinum botulinum, ophthalmology, strabismus, chronic migraine. Para las búsquedas en español se ha utilizado los términos; Toxina botulínica, oftalmología, estrabismos, migraña crónica.

Además, se han consultado fuentes terciarias como libros de texto, entre los que cabe destacar:

- Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, Mandell GL, Douglas RG, Barros Aguado C. Enfermedades infecciosas : principios y práctica. : Ámsterdam ; Barcelona ; Madrid etc.] : Elsevier, D.L. 2015; 8ª ed; 2015.
- Kanski JJ, Gout I, Sehmi K, Bolton A, Tarrant TR, Sidaway P, et al. Oftalmología clínica. 6ª ed. ÁMsterdam; 2009.
- López del Val, Luis Javier, Castro García A. Toxina botulínica : aplicaciones terapéuticas. 2001 -.

El criterio de selección de los artículos de revisión y de los artículos originales (fuentes primarias) ha sido atendiendo al grado de evidencia científica, obtenidos de revistas indexadas en las bases de datos anteriormente citadas.

También se han consultado la siguiente página web de carácter científico:

- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>

Para la elaboración de la bibliografía se ha utilizado la página www.refworks.com

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Toxina botulínica en oftalmología

La toxina botulínica tiene indicación en distintas patologías oftalmológicas, destacando entre ellas su utilización en estrabismo. También es utilizada en otras patologías como el blefarospasmo, espasmo hemifacial, corrección de la retracción palpebral, el entropión y el síndrome de hipersecreción lacrimal (Basar E. et al., 2016).

4.1.1 Estrabismo

El estrabismo es una patología consistente en la desviación de la línea visual normal de uno, o de los dos ojos, de forma que los ejes visuales no coinciden en la misma dirección. La gravedad del estrabismo radica en que es la causa más común de ambliopía en la infancia. La ambliopía es una patología en la que hay un fallo del desarrollo de la ruta nerviosa ocular, produciendo una inapropiada integración de la imagen en el SNC y, como mecanismo de defensa ante esta imagen errónea, se ignora la imagen proveniente del ojo afecto. De forma que si no se corrige la patología causante de la ambliopía antes que se produzca la maduración definitiva de las vías nerviosas ópticas en la infancia, la ambliopía será definitiva en la vida adulta aunque se solucionen la patología que la originó.

Clasificación del estrabismo:

- Esotropía o endotropía: estrabismo convergente o desviación del eje visual hacia la región nasal.
- Exotropía o estrabismo divergente, desviación del eje visual hacia la región temporal.
- Hiper – hipotropía: desviación vertical del ojo afecto con respecto al sano

4.1.2 Toxina botulínica en el tratamiento del estrabismo

Durante muchos años se ha experimentado con diversas sustancias capaces de ofrecer una alternativa a la corrección quirúrgica del estrabismo, entre ellas el alcohol, los anestésicos locales, la alfabungarotoxina y el aminobarbital. Pero han sido descartados por tener un efecto demasiado débil o por su toxicidad local y sistémica. Actualmente la toxina botulínica es la alternativa a la corrección quirúrgica del estrabismo, debido a su gran potencia, baja incidencia de efectos secundarios permanentes y su fácil manejo (Sanchez Ferreiro AV. et al., 2013).

La técnica de inyección de TB en el tratamiento del estrabismo la introdujo Alan Scott en 1973. Las primeras utilidades de TB en el campo de la estrabología comenzaron como tratamiento de las parálisis oculomotoras y los estrabismos del adulto pero presentaban grandes inconvenientes y pobres resultados. Gracias a los estudios que han analizado la efectividad de la TB en los distintos grupos de edad, los distintos tipos de estrabismo, así como las mejoras y el perfeccionamiento en la técnica de inyección, la TB ofrece actualmente buenos resultados permitiéndole ser la alternativa actual a la cirugía correctora en estrabología (López del Val L J. et al., 2001).

4.1.3 Mecanismo de acción

La inyección de TB en los músculos extraoculares produce una parálisis transitoria a los músculos, que se relajan, y los músculos antagonistas se contraen. Este mecanismo de poleas produce una hipercorrección transitoria de la desviación de la mirada en el ojo estrábico, que va disminuyendo a medida que el músculo paralizado recupera su función, hasta el punto en el que se produce un equilibrio de las fuerzas de los músculos antagonistas y se consigue la respuesta deseada de corrección óptima de la mirada.

4.1.4 Indicaciones

Se utiliza tanto en endotropías como en exotropías, siendo las primeras de uso más frecuente (Sanchez Ferreiro AV. et al., 2013).

Indicación de TB en Endotropías:

- Endotropía congénita: indicación por excelencia.
- Endotropía 2º a hipermetropía moderada o intensa (la acomodativa pura)
- Endotropía adquirida o consecutiva (La producida tras una corrección quirúrgica de exodesviación)
- Endotropías parcialmente acomodativas (mixtas, cierto grado acomodativo y esencial)
- Microtropías que se descompensan tras oclusión, (se trata de un estado menor que la endotropía, en la que el ángulo de desviación es mucho más pequeño y generalmente es asintomática)

Indicación de TB en exotropías:

- Exotropías intermitentes (Las que se manifiestan en condiciones de falta de atención visual, luz brillante o fatiga visual).
- Exotropías congénitas.
- Exotropías consecutivas (las producidas tras una corrección quirúrgica de esodesviación).
- Exotropías secundarias a ciertos casos de parálisis oculomotoras
- Exotropías residuales.
- Exotropías sensoriales (causadas por una reducción unilateral de la agudeza visual que interfiere o anula la fusión ej. Catarata o hipoplasia óptica).
- Exotropías por desviación horizontal disociadas.
- Exotropías complicadas, formando TB como parte complementaria del tratamiento.

4.1.5 Comparación de efectividad del tratamiento con TB de endotropías vs exotropías

Las **endotropías** suponen la principal indicación de TB por sus mejores resultados

En el trabajo de López del Val L J. et al., (2001) el índice de resultados favorables oscila entre el 55 y el 85%. En este sentido, los resultados de eficacia en endotropías son mucho mejores que en los de exotropías según el estudio de Merino PS. et al., (2016)

Asimismo, Jarrin E. et al., (2016) realizó un estudio evaluando la eficacia de la TB en estrabología, concretamente en el subtipo de endotropía mostrando resultados favorables del 65-75% en los casos tratados de endotropía infantil, por su parte Flores-Reyes EM. et al., (2016) realizan un análisis de la eficacia de TB en las endotropías parcialmente acomodativas, comunicando unos resultados favorables del 71%.

En relación con la utilización de TB en el tratamiento de las exotropías, su indicación es mucho menor que en el caso de las endotropías, ya que ofrece peores resultados. En este sentido, (López del Val L J. et al., 2001) señala unos resultados favorables del 18-40% para exotropías, en contraste con el 55-85% de resultados favorables de TB en las endotropías. En el estudio de Jarrin E. et al., (2016) solo trataron dos casos de exotropías, el primero un niño con estrabismo divergente (exotropía) de tipo intermitente en el que TB fue satisfactoria, siendo las formas intermitentes más leves y de mejor pronóstico. Y el segundo caso un adulto con exotropía consecutiva en el que la TB no fue eficaz y fue necesaria cirugía de corrección.

Sanchez Ferreiro AV. et al., (2013) detalla que la principal indicación de TB es en exotropías intermitentes en niños pequeños, en los que se prevé una corrección de la tropía total o casi total. Mientras que en las exotropías permanentes no tiene buenos resultados. Dichos resultados coinciden con los expuestos anteriormente por Jarrin E. et al., (2016) Resultado favorable en el caso infantil de exotropía intermitente y desfavorable en el caso del adulto. Así mismo coinciden también con los datos obtenidos por López del Val L J. et al., (2001) que expone que, dentro de las exotropías, las que mejor resultado obtienen del tratamiento con TB son las de tipo intermitente, con un resultado favorable del 23.5% con una inyección y del 29.4% con dos inyecciones, y concluye que TB estaría indicada en exotropías intermitentes en las que la descompensación sea reciente y con una desviación inferior a 15º, y en los casos de estrabismo divergente permanente únicamente en los casos en los que la desviación es muy pequeña, alrededor de 5-8º de desviación.

4.1.6 Toxina botulínica, comparación de efectividad estrabismos No restrictivos vs Restrictivos

Otro de los factores determinantes para el uso de TB en el estrabismo, independientemente del tipo, ya sea endotropía o exotropía, es el grado de elasticidad y las características fibroelásticas de la musculatura ocular extrínseca. De esta manera, la principal indicación de TB es en los estrabismos no restrictivos, en los que la musculatura conserva su elasticidad. Mientras que en los de tipo restrictivo, en los que predomina la fibrosis, la presencia de

músculos inelásticos, o la presencia de grandes cicatrices, la cirugía es la principal indicación. En estos casos la TB tiene más dificultad para modificar la curva elongación- tensión muscular, y aunque podría obtenerse una mejoría, serían necesarias muchas inyecciones, que a su vez podrían generar efectos secundarios, como por ejemplo desviaciones verticales, condición en la cual uno de los ojos se desvía espontáneamente hacia arriba, secundarios a la difusión local de toxina.

En el estudio retrospectivo realizado recientemente por Merino PS. et al., (2016) analizan la efectividad de TB en estrabismos restrictivos, siendo como objetivos secundarios; el análisis de los efectos adversos y la identificación de la etiología de los estrabismos restrictivos y sus resultados muestran un éxito del 37% del tratamiento de TB en tratamiento de estrabismo, considerando como exitoso un resultado final de desviación vertical de la mirada inferior a 5 PD, y desviación horizontal menor de 10 DP, sin producirse ni torsión ni diplopía. Respecto a los datos de reacciones adversas tras el tratamiento con TB registraron diplopía en el 59.3% y tortícolis en el 18.5%, y del total de los pacientes incluidos a estudio necesitaron tratamiento quirúrgico corrector en el 51.9% y gafas prismáticas en el 14.8%. En cuanto a la etiología de los estrabismos restrictivos fueron secundarios a cirugía de cataratas, miopía magna, fracturas orbitales, cirugía de retina, oftalmopatía de Graves (oftalmopatía tiroidea) y reparación de lentes conjuntivales. Los autores concluyen que los estrabismos restrictivos más frecuentes fueron los secundarios a cirugía de cataratas y miopía magna, pudiéndolos considerar así como factores predictores de un mal resultado de la terapia con TB del estrabismo.

No obstante en otros estudios consideran la presencia de estrabismo restrictivo como contraindicación para el tratamiento con TB, y los pacientes que presentaban dicha patología no se incluyeron en sus estudios. Jarrin E. et al., (2016), Flores-Reyes EM. et al., (2016).

4.1.7 Comparación del tratamiento con TB en estrabismo en niños vs adultos

En un reciente estudio realizado por Jarrin E. et al., (2016) evaluaron el uso de TB en estrabismo a lo largo de un año y para valorar la eficacia formaron dos grupos, niños y adultos, para su posterior comparación y análisis con el fin de objetivar en qué grupo es más eficaz la TB, así como en los distintos subtipos de estrabismo. Sus resultados y conclusiones destacan el mayor uso de TB en adultos que en niños, un grupo de 17 adultos vs un grupo de 11 niños. Esta diferencia se basa en las distintas etiologías de los estrabismos a tratar y en la diferencia del protocolo terapéutico respecto a niños y adultos.

En este sentido es importante destacar que en el grupo de adultos, la mayor prevalencia de enfermedades de etiología vascular explica la mayor frecuencia de estrabismos tratados con TB. Siendo la isquemia la etiología de estrabismos secundarios a parálisis de pares craneales. Principalmente el VI par craneal el más afectado por la isquemia. De esta manera se explica también, que la proporción de varones, al tener mayor riesgo cardiovascular, sea más numerosa que la de mujeres dentro del grupo de adultos. A diferencia del grupo de niños en el que la proporción en relación al género es mucho más similar.

En el caso de los niños, la menor proporción de estrabismos tratados con TB, se debe a que la toxina botulínica es un fármaco de tercera línea en el protocolo de actuación. Debido a la importancia que tienen las alteraciones del desarrollo visual existen protocolos precoces tanto para su diagnóstico como para el tratamiento Kanski JJ. et al., (2009).

Dentro de los estrabismos infantiles los más frecuentes son los de tipo endotropía, dentro de los cuales se dividen en los de tipo acomodativo, en la endotropía esencial o no acomodativa y en la parcialmente acomodativa o mixta. Como mención especial, dentro de la patología infantil se incluye el tratamiento de la endotropía congénita o del lactante, diferenciándose únicamente en la edad de aparición, generalmente entre los 4 meses y los 2 años de edad.

El protocolo de actuación en la endotropía infantil acomodativa consiste primero en la corrección de la refracción mediante lentes y posteriormente, si persiste el estrabismo, el tratamiento de elección es la oclusión del ojo sano dejando libre el estrábico con el fin de corregir la desviación de la mirada y evitar la ambliopía. Una de las características del tratamiento es que debe ser muy precoz y cuanto más joven es el paciente mejores son los resultados del tratamiento oclusivo. En los casos refractarios se pasa a los tratamientos quirúrgicos y al uso de TB en los cuales la elección se basa en la individualización de cada caso. Es por ello que los estudios sobre la eficacia de TB en el tratamiento de estrabismos son de gran importancia para la realización de futuros protocolos y guías terapéuticas Kanski JJ. et al., (2009).

En la endotropía infantil esencial (no acomodativa), la edad de aparición suele ser a los 6 meses de edad y el tratamiento de elección es quirúrgico, preferentemente antes de los 12 meses, tras corregir si existen los errores de refracción. La TB como tratamiento queda relegada al subtipo de estrabismos consecutivos, desviaciones resultantes a la sobrecorrección quirúrgica Kanski JJ. et al., (2009).

La endotropía parcialmente acomodativa o mixta, ha sido recientemente estudiada la posibilidad del uso de TB dentro del protocolo terapéutico. En el trabajo de Flores-Reyes EM. et al., (2016) se realizó un análisis de la eficacia de TB en las endotropías parcialmente acomodativas en comparación con las de tipo esencial no acomodativas. Dentro del protocolo terapéutico el primer paso consiste en la corrección de la refracción, y posteriormente se plantea la posibilidad de elección entre TB y cirugía Kanski JJ. et al., (2009).

Por último, en la endotropía congénita, la administración de TB ha demostrado ser una técnica muy eficaz, a tenor de los datos comunicados por López del Val L J. En estos casos la indicación de TB depende de la magnitud de la desviación de la mirada, preferiblemente TB se utiliza en endotropías de menos de 20DP Baggesen K. et al (2011) la presencia o no de alteraciones en la corrección y de la presencia de estrabismo vertical, en el que es preferible la corrección mediante cirugía Kanski JJ. et al., (2009). Así, Baggesen K. et al (2011) muestran unos resultados favorables del 87% a los 24 meses de seguimiento.

4.1.8 Análisis de la eficacia de TB en endotropías parcialmente acomodativas

En la visión cercana intervienen de forma simultánea la acomodación visual y convergencia, fijando en ambos ojos las dos fóveas sobre el objeto diana. La endotropía acomodativa constituye una respuesta fisiológica excesiva a la hipermetropía, en esta patología se produce un exceso de convergencia en el proceso de enfoque del objeto, produciéndose así el estrabismo convergente. La acomodativa pura desaparece completamente con la corrección óptica de la hipermetropía, mientras que la endotropía parcialmente acomodativa persiste, aunque en menor medida, tras la corrección de la hipermetropía, debido a que tiene un origen mixto, un componente acomodativo y componente esencial que no desaparece con la corrección de la acomodación Kanski JJ. et al., (2009).

Actualmente la TB está indicada en la persistencia del estrabismo tras la corrección de la refracción. En este segundo escalón terapéutico es según la individualización del caso, el criterio del clínico y las preferencias del paciente donde se plantea la posibilidad de elegir entre cirugía correctora del estrabismo y TB como alternativa menos agresiva Kanski JJ. et al., (2009).

Por otro lado, Flores-Reyes EM. et al., (2016) analizaron la eficacia del uso de TB en dicha patología con el fin de tener más datos a la hora de elección del tratamiento. Para ello realizaron un estudio analítico prospectivo cuasi experimental con 21 pacientes afectados de endotropía parcialmente acomodativa igual o mayor a 14 DP, con un ángulo de endodesviación promedio previo a la aplicación de TB fue de 40.95 ± 8.6 DP sin corrección y de 22.3 ± 7.9 con corrección óptica. Se siguió a los pacientes durante un año considerándolo como resultado favorable un ángulo de desviación de la mirada menor a 12 DP, se observó un resultado favorable del 85.71%, pero dichos resultados favorables disminuyeron en los 18 meses siguientes hasta 71.43%. Por otro lado los pacientes que tuvieron mejor respuesta al final y durante el seguimiento fueron los que presentaron exotropía (exceso de corrección) en la primera semana de tratamiento, pero solo fue estadísticamente significativo a los 12 meses, dejando de serlo a los 18 meses. La capacidad visual en ambos ojos no se modificó a los 12 meses, mientras que sí que se demostró mejoría a los 18 meses de seguimiento.

En cuanto a los efectos secundarios se observaron: ptosis 14.2%, diplopía 23.8% y desviaciones verticales 33%. El tiempo de recuperación de dichos efectos adversos fue de 2 a 3 semanas y se atribuyeron a la difusión del medicamento en el momento de su aplicación.

Flores-Reyes EM. et al., (2016). indican que la TB es efectiva en el tratamiento de las endotropías parcialmente acomodativas, manteniéndose un ángulo de desviación estable a los 18 meses de seguimiento mediante una sola aplicación de TB. Sus datos de efectividad en endotropías parcialmente acomodativas (71.43%) fueron comparados con los datos de efectividad en el tratamiento con TB de endotropías no acomodativas, concluyendo que TB es igualmente eficaz para el tratamiento tanto de endotropías acomodativas como parcialmente acomodativas Flores-Reyes EM. et al., (2016).

4.1.9 Reacciones adversas de TB en el tratamiento de estrabismos

Las reacciones adversas derivadas del tratamiento con TB en estrabismos se producen generalmente como consecuencia de la diseminación local en el lugar de inyección Baggesen K. et al (2011). Respecto a la fisiopatología de la difusión local de TB la afectación de los músculos recto superior, inferior y oblicuo mayor es la responsable de la diplopía vertical. La ptosis palpebral se produce por la afectación del músculo elevador del párpado. La diplopía puede asociar tortícolis, giro del cuello intentando compensar la acción del músculo parético Kanski JJ. et al., (2009).

Jarrin E. et al., (2016) tras evaluar el uso de TB como tratamiento del estrabismo describen los siguientes efectos adversos: En un grupo de 11 niños tratados, solo uno presentó ptosis palpebral unilateral transitoria, que se corrigió espontáneamente en 3 semanas. De un total de 17 adultos solo uno de ellos presentó diplopía vertical transitoria que se revirtió espontáneamente en un mes sin necesidad de tratamiento. Por otro lado Flores-Reyes EM. et al., (2016). observó que la desviación vertical de la mirada era el efecto secundario más frecuente, seguida en frecuencia por la diplopía y la ptosis. El tiempo de recuperación fue de 2-3 semanas y se atribuyeron dichas reacciones adversas a la difusión local de la toxina en relación con la zona de inyección, lo que está en consonancia con los resultados de Baggesen K. et al (2011).

Por otro lado Merino PS. et al., (2016) afirma que TB al no ser muy eficaz en el tratamiento de los estrabismos restrictivos tiene en consecuencia mucha mayor frecuencia de diplopía post-tratamiento, 59.3%, acompañándose además de tortícolis.

En contraposición López del Val L J. et al., (2001) afirman que la ptosis palpebral es la reacción adversa más frecuente en el tratamiento del estrabismo mediante TB se produce por la difusión local de TB hacia el músculo elevador del párpado superior. Generalmente aparece entre el segundo y cuarto día, pero puede manifestarse incluso 20 días después. Suele ser una complicación autolimitada que resuelve espontáneamente en aproximadamente menos de un mes. Es más frecuente en niños que en adultos, y respecto a la técnica de inyección, ocurre más frecuentemente cuando se inyecta en los músculos oblicuo inferior y recto inferior así como en el uso de dosis elevadas de TB. Para evitar su aparición se recomienda incorporar precozmente al paciente en posición de sedestación.

Las alteraciones verticales o diplopía vertical son muy frecuentes, en torno a un 30%. Se produce por la difusión de TB a los músculos de acción vertical, pero también puede deberse a descompensación de un factor vertical preexistente. Es más frecuente en las endotropías y en los niños. La recuperación de la alteración vertical suele ser lenta, pudiendo llegar a persistir hasta 6 meses o incluso permanente López del Val L J. et al., (2001)

Otras complicaciones derivadas de la técnica de inyección de la TB son la hemorragia conjuntival secundaria al paso de la aguja, benigna y sin necesidad de tratamiento y la hemorragia retrobulbar, muy rara pero severa, relacionada con maniobración excesiva de la aguja en la órbita. No obstante la complicación más grave, aunque muy infrecuente (0.5 de cada 1000) es la perforación ocular López del Val L J. et al., (2001).

4.1.10 TB vs cirugía correctora del estrabismo

Como se ha comentado anteriormente el uso de TB en el tratamiento del estrabismo es una técnica de segunda/ tercera línea. La elección entre TB o cirugía depende de las características individuales de cada caso. No obstante, la TB ofrece ciertas ventajas. Así, según las conclusiones de Wan MJ. Et al., (2017) el uso de TB permite reducir la duración de la anestesia general y el tiempo de ingreso hospitalario tanto en la unidad de cuidados postanestesia como la reducción del tiempo de estancia hospitalaria. Respecto a la comparación de eficacia, estos autores (32) Wan MJ. comparó realizaron un estudio retrospectivo en un grupo de niños con endotropía comitante aguda (estrabismo agudo de aparición en lactantes de más de meses) que fueron tratados con TB y con cirugía, ofreciendo como conclusión que las diferencias de eficacia entre ambos tratamientos no presentaban significación estadística.

4.1.11 TB como tratamiento de otras patologías oftalmológicas

Nistagmo movimiento involuntario, rápido e incontrolable de los ojos (horizontales, verticales, rotatorios, oblicuos y sus diversas combinaciones). La terapia mediante TB consiste en inyecciones múltiples en los músculos rectos horizontales o el área retrobulbar. La dosis utilizada en la inyección retrobulbar es más alta 2030 U, que la dosis empleada en la inyección intramuscular. Basar E. et al., (2016).

Blefarospasmo esencial benigno distonía focal craneal que implica los párpados y los músculos de la frente. Se caracteriza por una contracción frecuente e involuntaria del músculo orbicular. Puede conducir a la ambliopía debido a la anulación funcional del ojo cerrado involuntariamente. Es una patología más común en mujeres, pero no existen diferencias significativas respecto a sintomatología entre ambos géneros. La TB se inyecta en el músculo orbicular, aunque a menudo la inyección se realiza en los músculos orbitales preseptales con el fin de reducir el riesgo de ptosis. La dosis promedio es de 12.5-25 U. Algunos autores proponen que es necesario un aumento de la dosis en inyecciones repetidas a largo plazo, mientras que otros autores prefieren mantener la misma dosis con eficacia similar. Este proceso está en relación con el proceso de formación de anticuerpos anti-toxina botulínica Basar E. et al., (2016).

Espasmo hemifacial patología consistente en la contracción unilateral, tónica o clónica repetitiva de los músculos faciales inervados por el nervio facial. Por lo general comienza en la quinta a sexta década y es unilateral, y muy raramente bilateral. A diferencia del blefarospasmo aparece también durante el sueño. Respecto al tratamiento con TB los estudios evaluados en el trabajo de Basar E. et al., (2016) concluyen que no se producen cambios significativos en la duración y el efecto de las inyecciones a lo largo del tratamiento, con un seguimiento medio de 51.8 meses en los estudios realizados.

Corrección temporal de la retracción del párpado superior en condiciones normales el párpado superior debe cubrir unos dos milímetros de la córnea y el párpado inferior debe llegar justo al limbo, límite entre córnea y esclera. Se producen síntomas derivados de la exposición corneal; sequedad ocular, ojo rojo, visión borrosa, lagrimeo irritativo. La TB puede utilizarse en el tratamiento de esta patología, consiguiendo una mejoría temporal de la altura de la fisura palpebral. Se realiza mediante la inyección transconjuntival, por encima del borde tarsal superior, en el músculo elevador de Müller. La dosis utilizada es de 2.5-10 U. Así, el tratamiento con TB es seguro y efectivo, siendo únicamente la ptosis y diplopía transitorias como complicaciones menores Basar E. et al., (2016).

Entropion congénito y adquirido entropion es término que hace referencia a la inversión del párpado hacia el globo ocular. El contacto de las pestañas con la córnea y la esclera producen irritación e incluso ulceración corneal. La TB permite una reducción del tono de las fibras pretarsales y preseptales del músculo orbicular, permitiendo así una corrección temporal de la inversión interna del párpado. La inyección se realiza subcutáneamente 3-4 mm por debajo del margen inferior del párpado, en dosis de 5 U. Basar E. et al., (2016).

Parálisis facial la TB es utilizada como alternativa a la tarsorrafia para proteger la superficie corneal en los casos secundarios a parálisis facial. Se realiza mediante inyección en la línea media del techo orbital, con dosis de 7.5 U. Se recomienda usar una aguja más fina que las estándar, preferiblemente de 25mm para prevenir la hipotropía y el reflejo de Bell debilitado. La duración media del efecto es de 10 semanas Basar E. et al., (2016).

Síndrome de hipersecreción lagrimal (Síndrome de Frey)

Se trata de una secuela de la parálisis facial periférica en la que se produce una reinervación aberrante de las fibras nerviosas vegetativas del VII par craneal, que tenían que dirigirse a las glándulas salivales, y toman una dirección errónea terminando en las glándulas lacrimales. Por ello los estímulos salivales, al comer principalmente, provocan secreción de lágrimas unilateral, en el ojo afectado. La TB ha demostrado ser efectiva en su tratamiento. Se realiza mediante inyección transconjuntival de 2.5 U TB alcanzando el lóbulo palpebral de la glándula lacrimal, con una duración del efecto de 6 meses Basar E. et al., (2016).

4.2 Toxina botulínica en el tratamiento de las migraña

4.2.1 Fisiopatología y tratamiento de la migraña

La migraña es un trastorno neurológico muy común, con una prevalencia del 10-15% en la población. Es más común en mujeres y en la mayoría de los casos existen antecedentes familiares, el primer episodio suele producirse antes de los 30 años y la clínica se caracteriza por un dolor de instauración progresiva, aproximadamente 4 horas, con predominio hemicraneal, característicamente pulsátil de intensidad moderada intensa, y que empeora con los movimientos bruscos o el ejercicio físico. Generalmente suelen asociarse a fotofobia, sonofobia y náuseas.

La cefalea se precede de sintomatología neurológica focal, de duración entre minutos y 1-2 horas. La presencia de esta clínica neurológica se define como aura. La clínica más frecuente es la visual, en forma de fopsias (visión de luces, fogonazos), espectros coloreados, escotomas (defecto de visión en un área focal) o hemianopsia (defecto de visión de un hemicampo). Son menos frecuentes síntomas como parestesias, afasia, diplopía, entre otros. El diagnóstico es principalmente clínico, mediante historia clínica compatible y descartando la presencia de otros procesos que puedan producir dicha clínica neurológica Rozman C. et al., (2016).

Fisiopatológicamente, el aura de la migraña se produce por un fenómeno de depresión propagada, consistente en una onda de despolarización cortical que avanza a un ritmo de 3mm por minuto activando al tronco del encéfalo, concretamente al locus ceruleus y los núcleos del rafe, y estos a su vez activando el sistema trigémino vascular. Dicha activación produce una dilatación vascular, predominantemente en la zona leptomeníngea, liberando neuropéptidos que inducen una inflamación estéril, siendo la inflamación perivascular la responsable del dolor migrañoso propiamente dicho.

En el tratamiento de la migraña destacan dos fases, la de control de la crisis aguda y la fase preventiva.

Como analgesia en el caso de las crisis leves moderadas, se pueden emplear AINE como paracetamol o ácido acetilsalicílico. Para dolores más intensos se utiliza narproxeno sódico, ibuprofeno o dexketoprofeno por su mayor potencia. Como siguiente escalón terapéutico se utilizan los triptanes, fármacos agonistas de receptores 5-HT_{1B/D} (serotoninérgicos), como sumatriptán, zolmitriptán y naratriptán, entre otros, cuya contraindicación es la presencia de patología cardiovascular.

En cuanto al tratamiento preventivo de las migrañas, incluye medidas generales como evitar ciertas sustancias que favorecen su desencadenamiento, como chocolate, derivados lácteos, alcohol y fármacos como los anovulatorios. Pero existen factores que no pueden ser controlados como el estrés, cambios atmosféricos o la menstruación, por lo que se hace necesario para la profilaxis el tratamiento farmacológico. Actualmente está indicado cuando se suceden más de tres crisis migrañosas al mes, con el objetivo de reducir la frecuencia a la mitad. Fármacos Beta-bloqueantes como el propranolol en dosis de 20-40 mg/8h o el nadolol (60-160mg/24h) son los fármacos de elección en la migraña sin aura. Cuando el paciente presenta migrañas y/o además tiene sobrepeso el fármaco de elección es el topiramato (100mg/día), si existieran contraindicaciones se utilizaría flunarizina (5-10mg/noche) vigilando

como posible efecto adverso la aparición de sobrepeso, depresión o parkinsonismo. En los pacientes refractarios el siguiente escalón terapéutico es la adición de ácido valproico (500-1000mg/día) vigilando efectos secundarios como sobrepeso, elevación de las transaminasas o la alopecia. Como último escalón terapéutico, en los últimos años se ha demostrado la eficacia del uso de la toxina botulínica, mediante inyecciones pericraneales en el tratamiento de la migraña crónica Rozman C. et al., (2016).

4.2.2 Mecanismo de acción de TB como analgésico

El efecto analgésico de la TB no está totalmente aclarado. Así en su mecanismo de acción, la TB no solo estaría implicada en la inhibición de la liberación de acetilcolina a nivel presináptico, sino que al parecer se han propuesto otras vías implicadas en el efecto analgésico, entre ellas; la inhibición de la liberación de mediadores nociceptivos, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, glutamato y sustancia P en terminaciones periféricas aferente y el mecanismo de desensibilización periférica y central nociceptiva Aoki KR. et al., (2003).

Como se ha comentado anteriormente, la toxina botulínica produce un bloqueo en la sinapsis neuromuscular, causando así una parálisis flácida de los músculos afectados. Este mecanismo permite explicar su capacidad para la reducción de contracciones musculares locales en patologías como las distonías. Pero este mecanismo parece no resultar suficiente para explicar el efecto analgésico acompañante al tratamiento con toxina botulínica en dichas patologías Aoki KR. et al., (2003).

En este sentido, se ha observado que en el tratamiento de las distonías mediante toxina botulínica no siempre hay una relación entre las zonas en las que se produce un efecto analgésico y las zonas en las que se produce una relajación muscular. Estas observaciones han llevado a plantear que el mecanismo de acción de la toxina botulínica de inhibición de la liberación de acetilcolina no permite explicar completamente los efectos analgésicos observados en el tratamiento de las distonías. Proponiéndose así una nueva hipótesis para explicar los efectos analgésicos de la toxina botulínica.

Hipótesis de inhibición de la sensibilización nociceptiva periférica y central.

Esta nueva hipótesis defiende que la toxina botulínica además de su efecto principal, produce la inhibición de la liberación de neurotransmisores tales como glutamato y la sustancia P, y consecuentemente, la inhibición de la liberación de mediadores como la bradiquinina, prostaglandinas y serotonina, que están implicados en la inflamación neurogénica. Se cree que el bloqueo de la liberación de estos mediadores produce una inhibición de la sensibilización nociceptiva periférica, pudiendo disminuir la cantidad de señales transmitidas a la médula espinal. La sensibilización es un proceso consistente en el incremento de la excitabilidad de las neuronas del SNC, especialmente de las neuronas medulares encargadas de transmitir hacia el encéfalo la información aferente procedente de los nociceptores periféricos. El proceso de sensibilización tiende a amplificar la información nociceptiva contribuyendo a la generación de estados clínicos de dolor patológico Aoki KR. et al., (2003).

4.2.3 TB como tratamiento de la migraña crónica

La migraña crónica: se define según La Clasificación Internacional de las Cefaleas (tercera edición [ICHD-III]) como un mínimo de 15 días de cefalea al mes, durante más de 3 meses, de

los cuales 8 días o más cumplen criterios de migraña con o sin aura o no responden al tratamiento específico de migraña. Su complejidad se basa en que en su patogenia están implicadas múltiples vías sensitivas, redes emocionales, sistemas autonómicos y funciones corticales. Constituye un trastorno caracterizado por la persistencia del dolor y refractariedad a los tratamientos preventivos, lo que condiciona una gran discapacidad e impacto en la calidad de vida de los pacientes Castrillo Sanz A. et al., (2016).

La introducción de la TB en el tratamiento de la migraña crónica ha demostrado eficacia tanto en la disminución de la frecuencia de días de cefalea al mes como en la disminución del uso de medicación y por tanto, mejoría de la calidad de vida. Además, se ha evidenciado según diversos estudios su seguridad, tolerabilidad y baja incidencia de efectos adversos Castrillo Sanz A. et al., (2016), Butera C. et al., (2016), Ornello R. et al., (2015) y Omranifard M. et al., (2016)

En relación con la tasa de resultados, los estudios de Castrillo Sanz A. et al., (2016), Butera C. et al., (2016) analizan la eficacia del uso de TB como tratamiento de la migraña, y como objetivo secundario evalúan aquellos factores influyentes en el tratamiento (medicación previa, comorbilidades...)

Los resultados de Sanz A. et al., (2016) indican una reducción de los días de cefalea en un 48.5% y una reducción del 20.7% respecto a la intensidad.

Por su parte en el trabajo de Butera C. et al., (2016) se evaluó la eficacia de TB en migraña crónica refractaria y observaron una respuesta al tratamiento con TB del 50% a la semana 36 de seguimiento, una reducción media de 10 días de cefalea al mes y un 75% de mejoría de los ítems de la escala MIDAS (Migraine disability Assessment Scale).

4.2.4 Factores predictivos del tratamiento con TB en migraña crónica

Castrillo Sanz A. et al., (2016) estudiaron la existencia de marcadores predictores de una mejor respuesta al tratamiento con TB y se observó correlación negativa entre la reducción de la intensidad de los episodios y el número de tratamientos previos a la administración de toxina, de sus resultados se traduce que cuantos menos tratamientos se hubieran pautado previamente a la administración de TB mayor fue la reducción de la intensidad de los episodios de migraña. Los autores concluyen que cuanto antes se administre la TB mayor puede ser el beneficio conseguido.

En este sentido Butera C. et al., (2016) analizaron la influencia de la medicación que se había administrado previamente al tratamiento con TB, evidenciando que un 36% de pacientes tomaban previamente medicación profiláctica, de ellos; 8 pacientes gabapentina, 6 topiramato, 1 propranolol, 1 dihidroergotamina y un 76% había abandonado el tratamiento profiláctico previo por ineficacia hace más de 3 meses del tratamiento con TB. Los resultados no mostraron diferencias significativas tras el tratamiento con TB entre ambos grupos.

Debido a que la utilización de TB en migraña crónica es todavía muy reciente y todavía no hay suficiente experiencia de uso se está evaluando la existencia o no de diferentes marcadores

predictivos. Así, destaca el trabajo realizado por Ornello R. et al., (2015) que analizó las posibles variables predictoras del tratamiento de migraña crónica con TB, para ello se recogieron los datos de aquellos pacientes con migraña crónica en el Regional Headache regional center, durante octubre de 2013 a mayo del 2015. se evaluó mediante cuestionarios las variables tabaco, abuso de alcohol, psicoestimulantes y otras drogas, hipertensión arterial, depresión, antecedentes familiares de cefaleas, rasgos de la cefalea (aura, síntomas, intensidad) que se analizaron mediante la escala analógica visual del dolor y la escala MIDAS (Migraine disability Assessment Scale) (escala utilizada para medir la discapacidad que la migraña causa en la vida diaria). Los resultados del estudio aportaron que ninguna de las variables estudiadas predijo una respuesta favorable al tratamiento con TB, o como predictiva de efectos adversos. Todo ello pone de manifiesto que se hace necesario la realización de nuevos trabajos con el fin de mejorar la gestión y el tratamiento de migraña crónica con TB.

4.2.5 Reacciones adversas de TB en el tratamiento de la migraña crónica

En el estudio de Castrillo Sanz A. et al., (2016) durante el seguimiento de 16 meses de los pacientes con migraña crónica tratados con TB, solo se observaron 3 casos de ptosis leve, que resolvieron espontáneamente en menos de una semana.

Durante el seguimiento de los 44 pacientes estudiados por Butera C. et al., (2016) a lo largo de 36 semanas, se registraron como efectos adversos ptosis, dolor cervical, sequedad de boca y visión borrosa, con una duración media de los síntomas de 3 a 20 días.

En el interesante estudio de Ripa P. et al., (2015) proponen la posibilidad de que TB, utilizada en el tratamiento de migraña crónica, pueda producir cuadros de cefalea en racimos (histamínica o de Horton) (Cefalea de predominio unilateral, periocular, con irradiación a frente y mandíbula, de duración de 15-180 minutos con posibilidad de repetición hasta 8 veces al día. Con típico cortejo de obstrucción nasal ipsilateral, miosis, ptosis, sudor y síndrome de Horner unilateral). Para ello realizaron un estudio de 2 casos de migraña crónica que durante el tratamiento con TB aparece un cuadro típico de cefalea en racimos que se detalla a continuación

El primer caso es un varón de 58 con antecedente de cefaleas durante 30 años, con una clínica predominantemente unilateral, pulsante, de 4 a 72 horas de duración en las que asocia foto, fono y osmofobia, así como inyección conjuntival. Había recibido tratamiento no satisfactorio con varios fármacos; valproato, topiramato, antidepresivos, calcioantagonistas y betabloqueantes con solo mejorías discretas. El paciente inició el tratamiento con ciclos de TB junto con venlafaxina y esteroides durante dos semanas, mejorando significativamente las cefaleas. Pero, tras dos ciclos de tratamiento con TB, desarrolló un cuadro de cefalea compatible con cefalea en racimos, con predominio de inyección conjuntival unilateral en ojo derecho, de duración de 60 minutos y con recurrencia de 8 a 10 veces al día. Se ajustó el tratamiento a corticoides, verapamilo como profilaxis y sumatriptán subcutáneo durante las crisis, cesando las crisis de cefalea en racimos pero persistiendo las de migraña durante 4 meses. Posteriormente recidivaron y se trataron con éxito nuevas crisis de cefalea en racimos.

Segundo caso; paciente mujer de 41 años, con clínica de cefalea de predominio temporal, con dolor retrocular ipsilateral, lagrimeo, vómitos foto y fonofobia asociados, con una duración media de 12-24 horas y una recurrencia de 15 veces al mes. Se le diagnosticó de migraña crónica y se inició profilaxis con amitriptilina y flunarizina, que se tuvieron que retirar por ineficacia y efectos secundarios. Comenzó con tratamiento con TB, con buenos resultados iniciales y cese completo de las crisis. Tras 3 ciclos de TB sufrió una crisis de dolor retrocular izquierdo con extensión a hemicráneo ipsilateral, de 60 a 120 minutos de duración, recurrentes 3 -4 veces al día. Cumpliendo así los criterios de cefalea en racimos e iniciando tratamiento con corticoides y topiramato. No obstante, la paciente decidió retirar dicha medicación y reiniciar el tratamiento con TB con buena respuesta.

El trabajo concluye que en ambos pacientes existía comorbilidad entre migraña crónica y cefalea en racimos, de forma que cuando el tratamiento con TB limitó los síntomas de migraña, se hicieron más evidentes los de cefalea en racimos, aunque exponen su duda de que la TB haya podido ser la desencadenante de las crisis de cefalea en racimos. Lo que evidencia que se necesitan más estudios sobre el tema.

4.3 Comentarios finales y limitaciones del trabajo

Tanto en oftalmología como en el tratamiento de la migraña crónica la TB constituye un escalón terapéutico de última elección, cuando los tratamientos de primera línea han fracasado, o no han conseguido plenos resultados. Por ello es un fármaco realmente poco utilizado de rutina. Por otro lado, cabe destacar que en el campo de la estrabología se debe individualizar el tratamiento de cada paciente y no se sigue un protocolo rígido. Es decir, existirán pacientes que bajo el juicio del especialista se beneficiarán más o menos del tratamiento con TB, pero la decisión de su uso también se verá afectada por otras variables como la experiencia del servicio respecto al uso de TB, las características del estrabismo, las comorbilidades y la opinión y preferencias del paciente respecto al tratamiento.

Respecto al campo de la neurología, la migraña crónica y su tratamiento con TB, ocurre algo similar, su principal indicación se da cuando todos los fármacos de primera línea han fracasado, por lo que realmente su uso actual es reducido. No obstante es tema muy interesante. En primer lugar porque la migraña es una patología en la que todavía se desconocen ciertos aspectos de su fisiopatología y en relación a ello, el también desconocido mecanismo de acción por el cual la TB ejerce su efecto analgésico. En respuesta se propone la reciente hipótesis de la inhibición de la sensibilización nociceptiva periférica y central, la cual explicaría el efecto analgésico de la TB.

Por otro, como limitación del estudio, lado los trabajos analizados sobre el tema se centran en la eficacia de la TB en sus respectivas indicaciones terapéuticas. En parte, porque todavía su uso no está completamente protocolizado, y porque la bibliografía actual busca aportar datos de eficacia, seguridad y variables predictivas que permitan una mejor orientación sobre en qué patologías, o subtipos de patologías, como el estrabismo, es verdaderamente eficaz TB como tratamiento.

5 Conclusiones

1. La toxina botulínica muestra mayor eficacia en el tratamiento de endotropías, siendo mucho menos eficaz en los casos de exotropía.
2. En el tratamiento del estrabismo la indicación de toxina botulínica está restringida a casos de estrabismo no restrictivo.
3. El tratamiento del estrabismo con toxina botulínica presenta una diferencia de uso destacada entre adultos y niños.
4. En los niños, si bien el uso de toxina botulínica es menos frecuente, si presenta mayor evidencia de uso en el caso de la endotropía congénita respecto del adulto.
5. Las reacciones adversas derivadas del tratamiento con toxina botulínica en casos de estrabismo son poco frecuentes y localizadas en la zona de administración ej. ptosis o diplopía.
6. La toxina botulínica está indicada en el tratamiento de la migraña crónica como último escalón terapéutico.
7. Actualmente se desconoce el mecanismo por el que la toxina botulínica produce efecto analgésico, habiéndose propuesto que la hipótesis de la inhibición de la sensibilización nociceptiva periférica y central.
8. Los estudios que evalúan los factores predictivos de la respuesta en el tratamiento de migraña crónica con toxina botulínica, no han sido concluyentes hasta el momento.
9. El tratamiento de la migraña crónica con toxina botulínica ha evidenciado un bajo nivel de efectos adversos, que generalmente resuelven espontáneamente. Destacando un pequeño número de casos de cefalea en racimos que se ha asociado a la comorbilidad de ésta con la migraña crónica.
10. Se precisan más estudios que profundicen en este campo de indicación de la toxina botulínica, al ser de reciente indicación.

6. Bibliografía

Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>

Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum toxin type A. *Clin Dermatol* 2003 Nov-Dec;21(6):476-480.

Baggesen K, Arnljot HM. Treatment of congenital esotropia with botulinum toxin type A. *Acta Ophthalmol* 2011 Aug;89(5):484-488.

Basar E, Arici C. Use of Botulinum Neurotoxin in Ophthalmology. *Turk J Ophthalmol* 2016 Dec;46(6):282-290.

Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, Mandell GL, Douglas RG, Barros Aguado C. *Enfermedades infecciosas : principios y práctica. : Ámsterdam ; Barcelona ; Madrid etc.] : Elsevier, D.L. 2015; 8ª ed; 2015.*

Bleck TP, Brauner JS. Tetanus. En: Scheld WM, Whitney RJ, Durack DT, eds. *Infections of the Central Nervous System, 2ª ed. Nueva York: Raven Press; 1997: 629-653.*

Butera C, Colombo B, Bianchi F, Cursi M, Messina R, Amadio S, et al. Refractory chronic migraine: is drug withdrawal necessary before starting a therapy with onabotulinum toxin type A? *Neurol Sci* 2016 Oct;37(10):1701-1706.

Carruthers A. History of the clinical use of botulinum toxin A and B. *Clin Dermatol* 2003 Nov-Dec;21(6):469-472.

Carruthers A, Carruthers J. Commentary: Botulinum A exotoxin in clinical dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2013 Jul;69(1):160-161.

Castrillo Sanz A, Morollon Sanchez-Mateos N, Simonet Hernandez C, Fernandez Rodriguez B, Cerdan Santacruz D, Mendoza Rodriguez A, et al. Experience with botulinum toxin in chronic migraine. *Neurologia* 2016 Oct 21.

Chen YR, Fredrick D, Steinberg GK, Liao YJ. Treatment of Nystagmus in Brainstem Cavernous Malformation with Botulinum Toxin. *Cureus* 2016 Apr 1;8(4):e553.

Choi YJ, Lee WJ, Lee HJ, Lee KW, Kim HJ, Hu KS. Effective Botulinum Toxin Injection Guide for Treatment of Temporal Headache. *Toxins (Basel)* 2016 Sep 8;8(9):10.3390/toxins8090265.

Devriese PP. On the discovery of Clostridium botulinum. *J Hist Neurosci* 1999 Apr;8(1):43-50.

Dressler D. Botulinum toxin drugs: brief history and outlook. *J Neural Transm (Vienna)* 2016 Mar;123(3):277-279.

Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm (Vienna)* 2008;115(4):559-565.

Erbguth FJ. Historical notes on botulism, Clostridium botulinum, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. *Mov Disord* 2004 Mar;19 Suppl 8:S2-6.

Flores-Reyes EM, Castillo-Lopez MG, Toledo-Silva R, Vargas-Ortega J, Murillo-Correa CE, Aguilar-Ruiz A. Botulinum toxin type A as treatment of partially accommodative esotropia. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2016 Mar;91(3):120-124.

Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol* 2000 Aug;43(2 Pt 1):249-259.

Isshiki Y, Ishikawa H, Mimura O. Changes in ocular higher-order aberrations following botulinum toxin treatment in patients with blepharospasm : BTX improves dry eye in patients with BEB. *Jpn J Ophthalmol* 2016 Nov;60(6):486-491.

(19) Jabbari B. History of Botulinum Toxin Treatment in Movement Disorders. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2016 Nov 28;6:394.

Jarrin E, Arranz Marquez E, Yebra Gonzalez L, Garcia Gil de Bernabe J. Botulinum toxin uses in strabismus: A review of the injections performed during one year in a general hospital. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2016 Mar;91(3):114-119.

Kanski JJ, Gout I, Sehmi K, Bolton A, Tarrant TR, Sidaway P, et al. *Oftalmología clínica*. 6ª ed. ÁMsterdam; 2009.

López del Val L. J, Castro García A. *Toxina botulínica : aplicaciones terapéuticas*. 2001.

Merino PS, Vera RE, Marinas LG, Gomez de Liano PS, Escribano JV. Botulinum toxin for treatment of restrictive strabismus. *J Optom* 2016 Oct 19.

Omranifard M, Abdali H, Ardakani MR, Talebianfar M. A comparison of outcome of medical and surgical treatment of migraine headache: In 1 year follow-up. *Adv Biomed Res* 2016 Jul 29;5:121-9175.186994. eCollection 2016.

Ornello R, Lisi SV, Degan D, Tiseo C, Pistoia F, Carolei A, et al. O059. Predictors of response to botulinum toxin for the treatment of chronic migraine: data from a Headache Center. *J Headache Pain* 2015 Dec;16(Suppl 1):A179-2377-16-S1-A179.

Pellett S. Learning from the past: historical aspects of bacterial toxins as pharmaceuticals. *Curr Opin Microbiol* 2012 Jun;15(3):292-299.

Ripa P, Ambrosini A, Carolei A, Sacco S. O048. Chronic migraine, cluster headache or both? The suggestion of botulinum toxin. *J Headache Pain* 2015 Dec;16(Suppl 1):A107-2377-16-S1-A107.

Rozman C, Farreras Valenti P. *Medicina interna*. 18a ed. Barcelona: Harcourt; 2016.

Sanchez Ferreiro AV, Miguens Vazquez X. Strabismus and botulinum toxin. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2013 Jul;88(7):286-287.

Turton K, Chaddock JA, Acharya KR. Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility. *Trends Biochem Sci* 2002 Nov;27(11):552-558.

Vikelis M, Argyriou AA, Dermitzakis EV, Spingos KC, Mitsikostas DD. Onabotulinumtoxin-A treatment in Greek patients with chronic migraine. *J Headache Pain* 2016 Dec;17(1):84-016-0676-z. Epub 2016 Sep 17.

Wan MJ, Mantagos IS, Shah AS, Kazlas M, Hunter DG. Comparison of Botulinum Toxin With Surgery for the Treatment of Acute-Onset Comitant Esotropia in Children. *Am J Ophthalmol* 2017 Apr;176:33-39.