

Tratamiento farmacológico del estrabismo

Pharmacological treatment of strabismus

Maiquel Pérez Veranes^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9349-9933>

Teresita de Jesús Méndez Sánchez² <https://orcid.org/0000-0002-1589-7784>

Anisley Pérez Batista^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-5575-0488>

Sirley Sibello Deustua² <https://orcid.org/0000-0002-4641-7018>

Haymy Casanueva Cabeza² <https://orcid.org/0000-0003-1899-8545>

¹Hospital Provincial Pediátrico Universitario José Luis Miranda. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

²Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: anisleypb@infomed.sld.cu

RESUMEN

La cirugía de la musculatura extraocular ha sido el estándar de atención para tratamiento quirúrgico del estrabismo por más de un siglo. A pesar del gran desarrollo técnico de la cirugía de estrabismo en la actualidad, la utilización de microscopio quirúrgico, el diseño novedoso del instrumental quirúrgico, la calidad de la sutura no reabsorbible; los avances en equipamiento y fármacos anestésicos, la misma no está exenta de complicaciones quirúrgicas, además del tiempo de recuperación que necesita el paciente para reincorporarse a sus actividades sociales, han propiciado una búsqueda permanente del tratamiento farmacológico para el estrabismo. El objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar las distintas alternativas farmacológicas disponibles como tratamiento del estrabismo. Para su confección se consultó textos completos y artículos en idiomas español e inglés, disponible en algunas bases de datos. Concluimos que aunque se han estudiado numerosos fármacos, la toxina botulínica que es la más conocida y utilizada mundialmente, seguida de la bupivacaína. Encontramos otros como la IGF I y II (Insuline Growing Factor), capaces de generar un efecto de

reforzamiento de la actividad muscular. Y otros que “debilitan” la musculatura extraocular, incluyen la mAb35-Rubicina, BMP4 (Proteína morfogénica ósea). Se continúa su investigación en la actualidad.

Palabras clave: toxina botulínica; bupivacaína; estrabismo, mAb35-rubicina, BMP4, IGF I y II.

ABSTRACT

Extraocular musculature surgery has been the standard of care for surgical treatment of strabismus for more than a century. Despite the great technical development of strabismus surgery today, the use of a surgical microscope, the novel design of surgical instruments, the quality of the non-absorbable suture; Advances in anesthetic equipment and drugs, it is not exempt from surgical complications, in addition to the recovery time that the patient needs to return to their social activities, have led to a permanent search for pharmacological treatment for strabismus. The objective of this bibliographic review is to analyze the different pharmacological alternatives available as a treatment for strabismus. For its preparation, full texts and articles in Spanish and English languages were consulted, available in some databases. We conclude that although numerous drugs have been studied, botulinum toxin, which is the best known and used worldwide, followed by bupivacaine. We find others such as IGF I and II (Insuline Growing Factor), capable of generating an effect of reinforcing muscle activity. And others that “weaken” MOE include mAb35-Rubicin, BMP4 (Bone Morphogenic Protein). His research is continuing today.

Key words: Toxin, mAb35-Rubicina, BMP4 (Bone Morphogenic Protein), IGF I y II (Insuline Growing Factor); Surgery; Strabismus.

Recibido: 16/09/2021

Aprobado: 21/03/2022

Introducción

La cirugía de la musculatura extraocular ha sido el estándar de atención para tratamiento quirúrgico del estrabismo por más de un siglo. A pesar del gran desarrollo técnico de la cirugía de estrabismo en la actualidad, la utilización de

microscopio quirúrgico, el diseño novedoso del instrumental quirúrgico, la calidad de la sutura no reabsorbible; los avances en equipamiento y fármacos anestésicos, la misma no está exenta de complicaciones quirúrgicas, además del tiempo de recuperación que necesita el paciente para reincorporarse a sus actividades sociales, han propiciado una permanente búsqueda del tratamiento farmacológico para el estrabismo. Se han estudiado numerosos fármacos entre los que encontramos la toxina botulínica (TB) que es la más conocida y utilizada mundialmente, seguida de la bupivacaína (capaz de generar un efecto de reforzamiento de la actividad muscular). Otros estudios experimentales con sustancias que “debilitan” la musculatura extraocular incluye la mAb35-Rubicina y BMP4 (Bone Morphogenic Protein), y sustancias que “potencian” como los IGF I y II (Insuline Growing Factor), continúan su investigación en la actualidad.

Este artículo es una revisión bibliográfica con el objetivo de describir las distintas alternativas farmacológicas disponibles como tratamiento del estrabismo. Los artículos fueron consultados en idiomas español e inglés, disponible en textos completos y en algunas bases de datos como PubMed, Ebsco, Lilacs, Google Académico, Scielo, entre otras. El 50 % corresponde a la bibliografía del 2015 al 2021.

Alternativas farmacológicas disponibles como tratamiento del estrabismo

Los estudios sobre toxina botulínica se remontan al 1820, con las investigaciones realizadas por Justinus Kerner acerca de los envenenamientos por salsas elaboradas con carnes producidas en el reino alemán de Wunterburg.⁽¹⁾

En 1870 Muller acuñó el término de botulismo (del latín botulus: embutido); publicó extensos trabajos sobre el tema y registró hasta 400 casos entre 1793 y 1853.⁽²⁾

En 1973, Alan Scott comenzó a utilizar toxina botulínica tipo A en el tratamiento del estrabismo, al principio en primates. En 1976 se inyectó por primera vez en humanos, pero no fue hasta 1981 cuando la Food and Drug Administration en Estados Unidos aprobó el empleo de la toxina botulínica en el estrabismo, con determinadas limitaciones y amplían su utilización al blefaroespasmó, las parálisis

oculomotoras y otras disfunciones musculares de determinadas enfermedades sistémicas. En 1989, se inicia el tratamiento en la población infantil, y un año después se comprueba que la inyección bilateral, así como la reinyección, mejoran los resultados obtenidos. Fue aprobado en Europa para el tratamiento de distonías específicas en diciembre de 1990 y ahora tiene autorizaciones de comercialización en 75 países.⁽³⁾ La toxina botulínica es sintetizada por *Clostridium botulinum*, existen ocho serotipos diferentes de toxina botulínica (A, B, C1, C2, D, E, F y G),⁽⁴⁾ que varían en estructura química y tamaño. En la actualidad hay dos tipos comercializados para el uso terapéutico: *Clostridium botulinum* serotipo A (toxina botulínica tipo A: Botox®, Dysport®, Xeomeen®) y el serotipo B (toxina botulínica tipo B: MyoBloc®). El serotipo A es el más descrito en la literatura para el tratamiento de diferentes entidades médicas.

La liberación del neurotransmisor acetilcolina (Ach) en la hendidura sináptica requiere la participación del complejo proteína de membrana asociada a vesícula/proteína asociada a sinaptosoma-25 (SNAP-25) proteína sintaxina.⁽⁴⁾

Una vez realizada la inyección intramuscular de toxina botulínica tipo A, la molécula sufre endocitosis en el botón terminal. Luego actúa uniendo el complejo proteico, y ejerce su efecto bloqueando selectivamente la liberación de acetilcolina (neurotransmisor, de las terminaciones nerviosas del músculo afecto) en la unión neuromuscular, inhibiendo la contracción muscular. En consecuencia, se logra la interrupción de la transmisión de impulsos nerviosos a través de la hendidura sináptica hacia la placa motora terminal. Este bloqueo se invierte lentamente a medida que la toxina pierde actividad y la proteína SNARE, que ayudan a mediar la fusión de Ach que contiene vesículas sinápticas con el nervio terminal, son regenerados por la célula afectada.^(4, 5)

La parálisis de la musculatura extraocular inyectada comienza entre 48 horas y cinco días y dura clínicamente al menos cinco a ocho semanas. La recuperación de la función muscular tarda entre cinco y 14 semanas, dependiendo de la densidad de inervación, el lugar de la inyección, la cantidad y la concentración de la solución.⁽⁶⁾ El tratamiento con toxina botulínica produce una recesión farmacológica de la musculatura extraocular inyectada y el músculo se alarga mientras está paralizado mientras su agonista se contrae. Estos cambios pueden lograr una mejora a largo plazo en la alineación de los ojos. Sin embargo, durante

el periodo de parálisis muscular también pueden entrar en juego otros factores que contribuyen a la estabilización de la alineación en pacientes con estrabismo, incluidos los efectos mecánicos, propioceptivos y binoculares.⁽⁶⁾

Los ensayos clínicos que utilizan la toxina botulínica han sugerido que este agente es eficaz en las siguientes condiciones:⁽⁷⁾

- Esotropía o exotropía que se presenta con una desviación de ángulo de pequeña a moderada (menos de 40 Δ).
- Estrabismo residual o consecutivo posoperatorio: dos a ocho semanas posoperatorias o más tarde.
- Estrabismo paralítico agudo para aliviar la diplopía mientras se resuelve la parálisis (principalmente parálisis del VI nervio craneal, a veces parálisis del IV nervio craneal).
- Enfermedad ocular activa de la tiroides (enfermedad de Graves), ojos inflamados o predispuestos, cuando no se recomienda la cirugía.
- Procedimiento combinado con recesión del músculo recto medial para la esotropía de ángulo grande o recesión del recto lateral para la exotropía de ángulo grande.

McNeer reportó una tasa de 93% de éxito en pacientes que recibieron inyección antes 12 meses de edad (media 7,8 meses) y una tasa de 86 % de éxito en pacientes mayores de 12 meses (media 25,6 meses), con un seguimiento medio de 36 meses.⁽⁸⁾ Luego encontraron que dos tercios de los pacientes tratados con toxina botulínica tipo A antes de los 12 meses de edad adquirió estereopsis, resultados comparables con lo reportado en el tratamiento quirúrgico de la esotropía infantil.⁽⁸⁾

Para la esotropía comitante con un ángulo preoperatorio de pequeño a moderado (de 30 Δ a 35 Δ), la tasa de éxito de inyección con toxina botulínica es similar a la obtenida con cirugía, pero con el beneficio de menor tiempo de anestesia general en niños y anestesia tópica en adultos.⁽⁹⁾ Para la esotropía comitante de gran ángulo, los resultados son más favorables cuando se asocia la cirugía de musculatura extraocular con inyección de toxina botulínica en comparación con el procedimiento quirúrgico solo.⁽⁹⁾

Campomanes y colegas realizaron un estudio prospectivo, comparativo y encontró que pacientes con desviación menor de 30 Δ base externa, la tasa de éxito de inyección de toxina botulínica tipo A fue similar a la de la cirugía incisional. Sin embargo, cuando la desviación era mayor de 30 Δ base externa, el éxito quirúrgico fue del 36 % frente al 69 % para cirugía incisional.⁽⁹⁾

En otro estudio, la tasa de éxito motor con la inyección de toxina botulínica fue del 36 % entre los casos de esotropía infantil con desviación mayor de 30 Δ base externa y 59 % entre casos con desviación menor o igual a 30 Δ base externa en dos años de seguimiento.⁽¹⁰⁾

Se han descritos resultados mejores logrados mediante inyección de toxina botulínica tipo A en los dos músculos rectos mediales, en niños menores de 8 meses de edad y con desviaciones de ángulo moderadas. Para desviaciones de hasta 30 Δ base externa, la inyección tiene la misma tasa de éxito que la cirugía, con una tasa más baja de sobre corrección a largo plazo. Para desviaciones superiores a 30 Δ base externa, la toxina botulínica tipo A presenta tasas de éxito más bajas que la cirugía. En grandes desviaciones (mayor o igual a 60 Δ base externa), la inyección de toxina botulínica tipo A se puede utilizar como un coadyuvante del procedimiento quirúrgico convencional.⁽¹¹⁾

En los niños, la toxina botulínica tipo A presenta buenos resultados, probablemente atribuido a la ganancia en la visión binocular en una etapa temprana del desarrollo visual. Otra ventaja de la toxina botulínica tipo A preserva los músculos no operados para eventuales cirugías futuras porque no altera la anatomía del músculo.⁽¹¹⁾

En un estudio retrospectivo, no aleatorio, comparativo entre cirugía incisional y toxina botulínica tipo A realizado por Wan, Mantagos y colaboradores.⁽¹²⁾ en 49 niños con esotropía aguda y comitante; el 87,5 % recibió inyección de toxina botulínica tipo A en ambos rectos medios de 5 unidades y el resto recesión bilateral del recto medial, con una desviación preoperatoria promedio de 35 Δ base externa en ambos grupos. Los resultados del tratamiento con toxina botulínica tipo A no fueron inferiores a los resultados quirúrgicos a los seis y 18 meses posteriores al tratamiento. La duración de la anestesia general fue significativamente menor en el grupo de toxina botulínica tipo A (5 min vs. 71

min) y el costo del tratamiento con toxina botulínica tipo A fue 1/3 del costo de la cirugía.⁽¹²⁾

Gómez de Liaño y colaboradores⁽⁶⁾ en un grupo de 107 pacientes con esotropía congénita y desviación promedio de 35 Δ base externa \pm 7, con dosis de aplicación 7,5 U a 10 U con un promedio de 1,5 aplicaciones reportaron un éxito de 74,32 %, con mejores resultados a menor desviación inicial.

Méndez Sánchez y colaboradores reportaron que el tratamiento con toxina botulínica tipo A en pacientes con esotropía residual con ángulo de desviación pre operatorio entre 20 Δ a 30 Δ obtienen resultados motores y sensoriales similares al del grupo de cirugía convencional, con mínimos efectos secundarios y no complicaciones.⁽¹³⁾

Algunos estudios han sugerido que la cirugía asociada con toxina botulínica tipo A puede mejorar los resultados en pacientes con esotropía de gran ángulo. Lueder y colaboradores⁽¹⁴⁾ lograron una tasa de éxito quirúrgico del 74 % en 23 pacientes seguidos por un año usando este enfoque. Wan, Chiu y colaboradores⁽¹⁵⁾ revisaron en dos instituciones los resultados de 88 pacientes con diagnóstico de esotropía infantil de gran ángulo (mayor a 55 Δ base externa) e informaron una baja tasa de éxito general, especialmente en pacientes tratados solo con cirugía (incluyendo cirugía de dos o tres músculos extraoculares). Reportaron mayor tasa de éxito al final del seguimiento con el uso de toxina botulínica tipo A asociado a cirugía.

Una revisión sistemática y un meta análisis de 2017 evaluó nueve estudios, consideraron que la inyección de toxina botulínica tipo A en los músculos rectos mediales para el tratamiento de la esotropía infantil con un mínimo seguimiento de seis meses es un procedimiento seguro y una alternativa valiosa a la cirugía del estrabismo. Especialmente en desviaciones moderadas, la tasa de éxito fue del 76 %.¹¹⁾

Los resultados motores y sensoriales reportados por los diferentes autores difieren, pero en eso influye varios factores como: el diseño de la investigación, el tipo de estrabismo, la edad del paciente, la dosis empleada, entre otros.

Los resultados del tratamiento de la exotropía con toxina botulínica tipo A fueron menos alentadores y con resultados variables. El éxito después de la inyección de toxina botulínica tipo A es menos favorable en comparación con los de la esotropía

comitante. No obstante, la neurotoxina puede ser útil en casos seleccionados, especialmente en pacientes jóvenes con exotropía intermitente para retrasar la cirugía.⁽¹⁶⁾

En un estudio de niños con exotropía intermitente después de aplicarles 10 U de toxina botulínica tipo A en ambos músculos rectos laterales se demostró un control deficiente de lejos después de seis meses (38,1 %) y con alineación satisfactoria de cerca (86 %).⁽¹⁷⁾

El éxito motor para el tratamiento de la exotropía infantil con toxina botulínica oscila entre el 50 % y el 70 %, con inyecciones bilaterales, en los rectos laterales. La tasa de éxito de la exotropía con ángulos de desviación mayor de 35 Δ a 40 Δ es mucho menor y por lo general las exotropías infantiles presentan ángulos de desviaciones grandes, por lo anterior la cirugía de musculatura extraocular es el tratamiento preferido.⁽¹⁸⁾

Se conoce que la aplicación de la toxina botulínica para la corrección de la exotropía intermitente es mucho menos eficaz; se puede valorar su uso en niños por debajo de los dos a tres años de edad, con desviación cada vez más constante y en los que existe el riesgo de deterioro binocular. De esta forma se puede retrasar la cirugía hasta una edad superior. En desviaciones residuales de pequeña magnitud, sin alteración en las ducciones o pacientes que han sufrido varias cirugías, puede ser una alternativa a considerar.⁽¹⁸⁾

En el síndrome de Duane aunque no se considera una opción de primera línea, la toxina botulínica tipo A puede brindar buenos resultados con mejoría de la esotropía y el tortícolis en el 46,7 % de los pacientes.⁽¹⁹⁾ Un análisis retrospectivo de 15 pacientes informó que la ortotropía en la posición primaria y la corrección del giro de la cabeza se lograron con una sola inyección de toxina botulínica tipo A en aproximadamente la mitad de los pacientes de dos o menos años y todos los pacientes con siete o menos meses de edad, lo que sugiere que la inyección de BTX temprana en la infancia puede evitar la necesidad de cirugía en el síndrome de Duane esotrópico.⁽¹⁹⁾ Los niños con retraso psicomotor y estrabismo pueden beneficiarse de la inyección de toxina botulínica ya que el ángulo de desviación es más inestable con el tiempo.

La toxina botulínica es menos eficaz cuando: ⁽¹⁶⁾

- Es usado sola en grandes desviaciones.

- En estrabismo restrictivo o mecánico: traumatismo, enfermedad ocular tiroidea crónica.
- En estrabismo secundario debido a resección muscular excesiva o deslizamiento muscular.
- En patrones alfabéticos: síndromes A, V y X.
- En desviación vertical disociada y estrabismo paralítico crónico.

El papel de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de la parálisis aguda y crónica del sexto nervio es controvertido. La inyección en estadios iniciales de toxina botulínica tipo A en pacientes con parálisis adquirida del sexto nervio craneal debido a diabetes mellitus es una opción de tratamiento segura y eficiente para aliviar los síntomas, restaurar la función, la calidad de vida y reducir la necesidad de intervenciones quirúrgicas en el futuro. El estudio fue de 31 casos, siendo el 77,4 % de los pacientes hombres y el 22,6 % mujeres, con edad entre 30 y 80 años, la media de 54,7 años. El 58 % de los pacientes tenían parálisis incompleta en el momento de la presentación (déficit de abducción -1 a -3) y el 42 % tenía parálisis completa (-4 y -5). La dosis media de inyección fue de 5 U (rango 3 U a 6 U). En este estudio, la mediana del tortícolis antes de la inyección fue de 20° y mejoró a 10° una semana después de la inyección, fue nula al mes posterior a la inyección y definitiva a los dos meses de seguimiento.⁽²⁰⁾ El resultado anterior es discutible porque a literatura reporta un porcentaje variable de resolución espontánea de la diplopía, lo cual depende de la etiología de la misma y ocurre con más frecuencia en las de causa microvascular.⁽²¹⁾

Otros autores^(22, 23) proponen el uso de la inyección de toxina botulínica tipo A en la fase aguda para reducir la contractura del recto medio y permitir una completa recuperación de la ducción, además, evitar la cirugía en algunos pacientes. Sin embargo, Holmes⁽²⁴⁾ reporta similar rango de recuperación en pacientes que recibieron la inyección de toxina botulínica tipo A dentro de los tres primeros meses de la lesión (73 %) comparada con los que recibieron tratamiento conservador (71 %), no obstante muchos autores continúan usándola para eliminar la diplopía y lograr más rápido retorno de la función.^(25, 26)

Otro estudio de 25 pacientes, todos tenían diplopía. Las parálisis del VI nervio craneal fueron bilaterales en 11 pacientes y unilaterales en 14. La media de la

desviación primaria de lejos fue 39,3 Δ base externa en el momento del estudio. Los pacientes recibieron una media de tres inyecciones. Después de la primera inyección, se observó una mejoría inmediata con la reducción media del ángulo de desviación de 22,6 Δ a la semana del posoperatorio 19 pacientes informaron desaparición de diplopía a los dos meses posteriores a la primera inyección. De los 25 pacientes, un total de 16 (64 %) permanecieron libres de diplopía solo con reinyecciones de toxina botulínica tipo A. Entre ellos siete casos (28 %) cumplieron la definición de éxito clínico. Los nueve casos restantes finalmente requirieron cirugía de estrabismo después del fracaso de la terapia con toxina botulínica tipo A. De estos nueve pacientes, siete tenían ángulos de desviación mayor de 30 Δ desde el inicio del estudio. Todos recibieron cirugías de transposición muscular como tratamiento definitivo.⁽²⁷⁾ El efecto de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento del estrabismo restrictivo depende de su etiología (adquirido o secundario). Se ha demostrado una baja tasa de éxito a pesar del empleo de un mayor número de inyecciones y dosis.⁽²⁷⁾

En la actualidad, la toxina botulínica es un arma farmacológica muy útil desde el punto de vista diagnóstico, terapéutico o coadyuvante en el tratamiento de diversas enfermedades oftalmológicas como por ejemplo el blefarospasmo, la orbitopatía tiroidea, el nistagmo aunque el estrabismo tiene mención especial. Las inyecciones bilaterales se realizan con frecuencia en niños. La dosis se ajustaría según la edad del paciente, la magnitud de la desviación, el error de refracción y el tipo de estrabismo.

A pesar de realizar la técnica de acuerdo al protocolo aceptado existen riesgos y complicaciones que pueden aparecer en el tratamiento. Las complicaciones más importantes y graves, aunque muy poco frecuentes, son las derivadas de la anestesia ya sea local o general, pudiendo ocurrir coma irreversible por depresión del sistema nervioso o incluso fallecimiento por parada cardio-respiratoria, siendo ésta una complicación excepcional. También pueden aparecer infección; hemorragia subconjuntival que es muy frecuente en el lugar de la inyección y en el punto de tracción con la pinza; desgarro conjuntival que suele producirse en pacientes de edad avanzada, debido a la fragilidad conjuntival; otras que aparecen debido a la difusión de la toxina hacia otros músculos son las desviaciones verticales y la ptosis del párpado superior. La perforación ocular es

una complicación poco frecuente pero potencialmente grave. Se debe evitar pinchar en zonas con mucha fibrosis en las que la aguja entra con dificultad y es más difícil de controlar su paso. Es un procedimiento mínimamente invasivo, ha sido durante mucho tiempo una ambición de los cirujanos de estrabismo. Existe una amplia experiencia en el uso de la toxina botulínica y, es una modalidad de tratamiento con perfiles favorables de eficacia y seguridad. La toxina botulínica presenta importantes ventajas sobre las modalidades quirúrgicas, como una duración más corta del procedimiento, costos más bajos y una exposición potencialmente menor a la anestesia general.

Sin embargo, se necesitan el continuo estudio y prácticas para aclarar aún más la eficacia de la exotoxina en entidades estrábicas y diferentes poblaciones de pacientes.

Durante el seguimiento posoperatorio no es necesaria la aplicación de ningún colirio antiinflamatorio ni antibiótico, solamente a criterio del oftalmólogo cuando se produce alguna complicación. Se debe revisar al paciente a los 15 días, al mes y medio y a los tres meses, según la edad y criterio médico.

Otro fármaco más reciente para el tratamiento del estrabismo es la inyección del anestésico bupivacaína en los músculos extraoculares, el mecanismo de acción es el incremento de la fortaleza y acortamiento del musculo, es una alternativa a la técnica convencional de resección muscular, y la literatura muestra resultados satisfactorios. Este tratamiento se puede realizar solo o en combinación con la inyección de TB en el músculo antagonista.⁽²⁸⁾

Autores como Scott, Alexander y Miller del Smith-Kettlewell Eye Research Institute de Estados Unidos se basan en la observación de que la inyección de bupivacaína en la musculatura animal da lugar a un ciclo de miotoxicidad que consiste en degeneración inmediata y masiva de las fibras musculares (estructuras especializadas del músculo, células responsables de las fuerzas contráctiles y elásticas), con disolución de miofibrillas en la banda Z, dejando la lámina basal, nervios, células satélite y vasculatura intactas. Este proceso induce liberación del calcio por el retículo sarcoplásmico e inhibe su recepción, sensibilizando el aparato contráctil al calcio de tal manera que, pocos minutos después de inyección de la droga, hay contracción exagerada de las miofibrillas y el daño de la membrana celular. En la regeneración las células inflamatorias y macrófagos

eliminan las fibras musculares degeneradas durante dos a 10 días, que comienza aproximadamente al segundo día, este daño al tejido muscular libera factores de crecimiento locales. Efectos, que conducen a la activación de células satélite, que son las células madre locales involucradas en el proceso de reparación y regeneración muscular, el músculo alcanza tamaño y fuerza alrededor del día 21 posterior a la inyección. Su proliferación conduce a la formación de nuevas fibras musculares, que, además para reparar el daño inicial, se forman nuevas fibras, provocando finalmente hipertrofia de las fibras musculares con cierta variabilidad dependiendo del tipo de fibra muscular, rápido o lento. Sin efectos adversos sobre otros tejidos.⁽²⁹⁾

La inyección de bupivacaína para el tratamiento de la exotropía tipo insuficiencia de convergencia puede representar una alternativa segura y rentable a la cirugía del estrabismo. Un estudio realizado con bupivacaína al 0,75 % en dos grupos de edades (seis meses y cinco años) donde se examinaron 124 pacientes en el grupo de seis meses y 30 pacientes en el grupo de cinco años, encontraron un éxito del 91 % de los pacientes en el grupo de seismeses y 83 % en el grupo de cinco años. El éxito se definió como el alivio de los síntomas con o sin lentes prismáticos. En general, se observó un cambio de 3,11 Δ por mililitro de bupivacaína inyectada. En casos de grandes desviaciones iniciales, los mejores resultados se lograron con una segunda inyección, pero en general con grandes desviaciones iniciales, de 20 Δ o más, la bupivacaína, fue menos exitosa.⁽²⁸⁾

Karaca realizó un estudio observacional prospectivo en 10 pacientes con estrabismo horizontal comitante, el examen oftalmológico y la resonancia magnética fue realizada pre y pos inyección, al primero, tercero y doce meses. Inyector 4,5 mL de bupivacaína al 0,5 % en los músculos extraoculares con anestesia tópica usando electromiógrafo concluyendo que la bupivacaína mejora el alineamiento ocular en estrabismos comitantes horizontal de pequeño ángulo de desviación.⁽²⁸⁾

La bupivacaína se ha utilizado para el tratamiento de estrabismo desde 2006 en desviaciones comitantes horizontales de pequeña y moderada magnitud. Cuando es asociada con la inyección de toxina botulínica tipo A en el músculo antagonista, la corrección es aproximadamente dos veces mayor y se puede utilizar en

desviaciones mayores. Aunque el tratamiento no es eficaz en músculos paralizados y atróficos o cuando hay un componente restrictivo significativo.⁽³⁰⁾

Se continúa la búsqueda de alternativa para tratamiento farmacológico con el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1). Este es un factor neurotrófico que tiene un papel en el crecimiento muscular durante el desarrollo y la regeneración.⁽³¹⁾ Es capaz de aumentar el tamaño muscular y mejorar la función cuando se regula el incremento en los músculos de modelos de distrofia muscular en ratones y en la sarcopenia asociada con el envejecimiento.⁽³¹⁾ En una serie de estudios en la musculatura extraocular de conejos adultos, se demuestra que las inyecciones únicas y el suministro sostenido de IGF-1 produjeron aumentos significativos en el tamaño y la generación de fuerza en los músculos rectos tratados. La inyecciones únicas en pollitos y sostenidas en monos lactantes, con IGF-1 también resultó en miofibras más grandes.⁽³¹⁾

Estos resultados sugieren que la administración sostenida de IGF-1 tiene grandes probabilidades como un tratamiento efectivo a largo plazo en el estrabismo. El IGF-1 sostenido, y los posibles cambios graduales y lentos asociados con dicho suministro, sería otro tratamiento alternativo a la cirugía de músculos extraoculares para lograr la alineación ocular y, por lo tanto, permitirían mecanismos de plasticidad en el sistema visual o el sistema motor ocular.⁽³¹⁾

McLoon estudió el efecto de IGF-1 en los músculos rectos de dos monos adultos exotropicos, este estrabismo fue provocado durante los primeros meses de vida por el método de oclusión. Fueron grabados los movimientos oculares y el alineamiento ocular durante 3 meses, después posterior a la eutanasia, los músculos recto medial y lateral se les realizó estudio morfométrico del tamaño de la fibras, nervios y densidad neuromuscular demostrando que los primates adultos con tratamiento continuo de IGF-1 mejoran el alineamiento ocular por agrandamiento muscular y alteración de la densidad inervacional de los músculos tratados.⁽³²⁾

El factor de crecimiento BMP4 (proteína morfogénica 4 del hueso) es uno de los miembros de la familia de las BMPs (proteínas morfogénicas del hueso) son factores de crecimiento multifuncionales.⁽³³⁾ El gen BMP4 humano tiene por lo menos dos promotores funcionales, que son de manera específica para cada tipo celular. En la embriogénesis, BMP4 es expresada en el mesodermo actuando como

un morfógeno (molécula soluble que puede difundirse y llevar señales que controlan las decisiones de diferenciación celular dependiendo de su concentración química), cuya actividad resulta en la formación del mesodermo ventral.⁽³³⁾ Un estudio realizado después de uno a tres meses de liberación sostenida de BMP4 hubo reducciones significativas en la fuerza generada, y fuerza normalizada para el tamaño del músculo (mN/cm^2), en todas las frecuencias de estimulación. La generación de la fuerza muscular después de tres meses de tratamiento con BMP4 disminuyó entre 33 % y 41 % dependiendo de la frecuencia de estimulación. Se observó una diferencia en la reducción de la fuerza entre los grupos de tratamiento de uno a tres meses. En el posimplante con intervalo de seis meses y después de un periodo de tres meses de liberación de BMP4 y tres meses sin tratar, la generación de fuerza se redujo significativamente en los músculos tratados con BMP4. La liberación sostenida de BMP4 resultó en una disminución significativa en la masa muscular después de uno a tres meses. La masa muscular regresó a los niveles normales del control a los seis meses, después de tres meses del periodo de liberación sostenida de BMP4 seguido de tres meses sin suministro de medicamentos.⁽³⁴⁾

Otros estudios experimentales con la inyección de ricina-mAb35, 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en un músculo recto superior pareció ser bien tolerado por todos los animales de experimentación, ningún animal mostró signos de toxicidad local o sistémica. Los músculos tratados con inmunotoxina no mostraron cicatrices o adherencia excesivas en comparación con los músculos de control inyectados con solución salina en el momento de la prueba fisiológica. Los músculos tratados con ricina-mAb35 mostraron una disminución sustancial en la contracción única que persistió durante el intervalo de 12 semanas posterior a la inyección. La inmunotoxina reduce la masa muscular y número de miofibras, pero el músculo restante parece fisiológicamente intacto. Los resultados de este estudio corroboraron mediante observaciones histológicas que indican que la ricinmAb35 disminuye sustancialmente la generación de fuerza de los músculos extraoculares al menos durante 12 semanas postinyección.⁽³⁵⁾ La duración del efecto del tratamiento queda por determinar en estudios futuros, pero será crucial para el éxito de este agente si se va a utilizar en el tratamiento del estrabismo.

Después de la revisión bibliográfica concluimos que hace más de 40 años que la toxina botulínica tipo A se utiliza como tratamiento del estrabismo, y sus usos continúan a desarrollándose y en evolución. A pesar de sus cambios transitorios, la toxina botulínica tipo A pueda provocar efectos permanentes en el alineamiento ocular, promoviendo binocularidad y reduciendo diplopía. Además, el uso combinado de toxina botulínica con bupivacaína también está reportando resultados prometedores. Continúan las investigaciones en busca de otros fármacos que debilitan o potencian la musculatura extraocular, muchas de ellas en fase de experimentación.

Referencias bibliográficas

1. Brin MF. Basic and clinical aspects of BOTOX. *Toxicon*. 2009;54:676-82.
2. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: Medical and public health management. *JAMA*. 2001;285:1059-70.
3. Gary D. Monheit, MD; and Andy Pickett, PhD. AbobotulinumtoxinA: A 25-Year History *Aesthetic Surgery Journal*. 2017;37(S1):S4-S11. Disponible en: www.aestheticsurgeryjournal.com
4. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol Rev*. 2017; 69(2):200-235.
5. Kumar R, Dhaliwal HP, Kukreja RV, Singh BR. The Botulinum Toxin as a Therapeutic Agent: Molecular Structure and Mechanism of Action in Motor and Sensory Systems. *Semin Neurol*. 2016;36(1):10-19.
6. Gómez de Liaño R. The Use of Botulinum Toxin in Strabismus Treatment. *J Binocul Vis Ocul Motil*. 2019;69(2):51-60.
7. Hered R. Chapter 14: Surgery for extraocular muscles. In: 2018-2019 Basic and Clinical Science Course, Section 06: Pediatric Ophthalmology and Strabismus. PA: American Academy Ophthalmology. 2018:241-242.
8. McNeer KW, Tucker MG, Guerry CH, Spencer RF. Incidence of stereopsis after treatment of infantile esotropia with botulinum toxin A. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2003;40:288-292.
9. Campomanes AG de A, Binenbaum G, Eguiarte GC. Comparison of botulinum toxin with surgery as primary treatment for infantile esotropia. *Journal of*

- American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2010;14(2):111-6.
10. Gursoy H, Basmak H, Sahin A, Yildirim N, Aydin Y, Colak E. Long-term follow-up of bilateral botulinum toxin injections versus bilateral recessions of the medial rectus muscles for treatment of infantile esotropia. *J AAPOS*. 2012 Jun;16(3):269-73. DOI: <https://10.1016/j.jaapos.2012.01.010>
 11. Issaho DC, Carvalho FRS, Tabuse MKU, Carrijo Carvalho LC, de Freitas D. The use of botulinum toxin to treat infantile esotropia: a systematic review with meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(12):5468-76.
 12. 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;176:33-39. DOI: <https://10.1016/j.ajo.2016.12.024>
 13. Méndez Sánchez TJ, Soto Mejías MI, Pons Castro L, Naranjo Fernández RM, Casanueva Cabeza H, López Felipe DL. Toxina botulínica versus cirugía convencional en esotropía residual. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2017;30(3).
 14. Lueder GT, Galli M, Tychsen L, Yildirim C, Pegado V. Long-term results of botulinum toxin-augmented medial rectus recessions for large-angle infantile Esotropia. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(3):560-563.
 15. Wan MJ, Chiu H, Shah AS, Hunter DG. Long-term surgical outcomes for large-angle infantile Esotropia. *Am J Ophthalmol*. 2018;189:155-159.
 16. Dressler D. Clinical presentation and management of antibody-induced failure of botulinum toxin therapy. *Mov Disord*. 2004;19(Suppl 8):S92-S100.
 17. Etezzad Razavi M, Sharifi M, Armanfar F. Efficacy of botulinum toxin in the treatment of intermittent exotropia. *Strabismus*. 2014;22(4):176-181.
 18. Razavi ME, Sharifi M, Armanfar F. Efficacy of Botulinum Toxin in the treatment of Intermittent Exotropia. *Strabismus*. 2014;22(4):176-81.
 19. Sener EC, Yilmaz PT, Fatihoglu ÖU. Botulinum toxin-A injection in esotropic Duane syndrome patients up to 2 years of age. *J AAPOS*. 2019;23(1):25.e1-25.e4.

20. Botulinum toxin A in the early treatment of sixth nerve palsy in type 2 diabetes. Sandra Ganesh, Sasikala Elizabeth Anilkumar, and Kalpana Narendran 2019 Jul;67(7):1133-1136.
21. Kumar S. Acute onset binocular diplopia: a retrospective observational study of 100 consecutive cases managed at a tertiary eye centre in Saudi Arabia. *Eye Lond Engl.* 2020 Sep;34(9):1608-1613.
22. Iliescu DA, Timaru CM, Alexe N, Gosav E, De Simone A, Batras M, et al. Management of diplopia. *Romanian J Ophthalmol.* 2017 Sep 25;61(3):166-70.
23. Rio M, Fernández L, Hernández JR. *Oftalmología. Diagnóstico y tratamiento.* 2nd ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017.
24. Holmes JM, Liebermann L, Hatt SR, Smith SJ, Leske DA. Quantifying Diplopia with a Questionnaire. *Ophthalmology.* 2013;120(7):1492-6.
25. Ruriko Oest Shirai L. *Diplopía binocular por paresias o parálisis oculomotoras: resultados de las opciones de tratamiento [TTR]: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2020.*
26. Chen CY. Using Botulinum Toxin A as an Adjunct in the Surgery of Large-Angle Sensory Exotropia and Abducens Nerve Palsy. *Semin Ophthalmol.* 2019;34(7-8):541-2.
27. Wong ES, Lam CP, Lau FH, Lau WW, Yam JC. Botulinum toxin as an initial therapy for management of sixth nerve palsies caused by nasopharyngeal carcinomas. *Eye (Lond).* 2018 Apr;32(4):768-774. DOI: <https://10.1038/eye.2017.276>
28. Scott AB, Miller JM, Shieh KR. Treating strabismus by injecting the agonist muscle with bupivacaine and the antagonist with botulinum toxin. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2009; 107:104-9.
29. Debert I, Miller JM, Danh KK, Scott AB. Pharmacologic injection treatment of comitant strabismus. *J AAPOS.* 2016;20(2):106-111.e2.
30. 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.
31. Willoughby CL, Fleuriet J, Walton MM, Mustari MJ, McLoon LK. Adaptability of the immature ocular motor control system: unilateral IGF-1 medial rectus treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(6):3484-3496.

32. Willoughby CL, Christiansen SP, Mustari MJ, McLoon LK. Efectos de la liberación sostenida de IGF-1 en el músculo extraocular del primate no humano infantil: adaptaciones a nivel del órgano efector. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:68-75.
33. Hutton JF, Rozenkov V, Khor FSL, D'Andrea JD, Lewis ID. Bone Morphogenetic Protein 4 Contributes to the Maintenance of Primitive Cord Blood Hematopoietic Progenitors in an Ex Vivo Stroma-Noncontact Co-Culture System. *Stem Cells and Development.* 2006;15(6):805-13.
34. Anderson BC, Daniel ML, Kendall JD, Christiansen SP, McLoon LK. Sustained release of bone morphogenetic protein-4 in adult rabbit extraocular muscle results in decreased force and muscle size: potential for strabismus treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jun 8;52(7):4021-9.
35. Christiansen SP, Becker BA, Iazzo PA, McLoon LK. Extraocular muscle force generation after ricin-mAb35 injection: implications for strabismus treatment. *J AAPOS.* 2003;7(1):1-6.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.