

GUÍA PRÁCTICO-CLÍNICA SOBRE LA INDICACIÓN
Y ADMINISTRACIÓN DE LA INYECCIÓN
DE TOXINA BOTULÍNICA
EN EL TRATAMIENTO DE LOS ESTRABISMOS

Susana Noval Martín, Laura Cabrejas Martínez,
Elena Jarrín Hernández, Inés Pérez Flores

GUÍA PRÁCTICO-CLÍNICA SOBRE LA INDICACIÓN
Y ADMINISTRACIÓN DE LA INYECCIÓN
DE TOXINA BOTULÍNICA
EN EL TRATAMIENTO DE LOS ESTRABISMOS

ISBN: 978-84-947085-0-3

© De esta edición:

Susana Noval Martín, Laura Cabreas Martínez, Elena Jarrín Hernández, Inés Pérez Flores

Primera edición: abril de 2017

Esta obra es no venal.

Coedita: Sociedad Española de Estrabología y Oftalmología Pediátrica

Prodiko (Proyectos de difusión de contenido S.L.)

www.prodiko.com

ÍNDICE

	<u>Págs.</u>
GRUPO DE DESARROLLO DE LA GPC	7
PRÓLOGO	9
INTRODUCCIÓN	11
1. Estrabismo	11
2. Toxina botulínica	11
ALCANCE Y OBJETIVOS	13
1. La necesidad de una guía	13
2. Objetivos	14
3. Ámbito de aplicación de la guía	14
4. Actualización de la GPC	15
5. Declaración de conflicto de intereses	15
METODOLOGÍA	17
1. Esquema genérico del manejo clínico	17
2. Listado de preguntas clínicas genéricas	17
3. Formulación de las preguntas en formato PICO (<i>patient/population, inter- vention, comparator, outcome</i>)	19
4. Búsqueda bibliográfica	24
5. Evaluación de la evidencia científica	27
6. Síntesis de la evidencia científica	27
7. Formulación de las recomendaciones	28
7.1. <i>Valoración de la importancia de las variables de resultado por clínicos</i>	28
7.2. <i>Elaboración de las recomendaciones con el sistema GRADE</i>	28
7.3. <i>Expertos</i>	29
8. Revisión por colaboradores externos	29
9. Recomendaciones de investigación futura	29

PREGUNTAS PARA RESPONDER	31
Pregunta PICO 1: P1. <i>En casos de endotropia congénita, ¿inyectamos toxina botulínica o realizamos una intervención quirúrgica sobre los músculos extraoculares? ...</i>	31
Pregunta PICO 2: P2. <i>En casos de endotropia adquirida en la infancia, ¿inyectamos toxina botulínica o realizamos una intervención quirúrgica sobre los músculos extraoculares?</i>	37
Pregunta PICO 3: P3. <i>En casos de adultos con estrabismos no tratados en la infancia Y/O que se han descompensado en la edad adulta, ¿tiene alguna indicación la inyección de toxina botulínica?</i>	42
Pregunta PICO 4: P4. <i>En niños con exotropía, ¿es útil la inyección precoz de toxina botulínica?</i>	47
Pregunta PICO 5: P5. <i>En pacientes con descompensación de un IV par craneal congénito, ¿es útil la inyección de toxina botulínica, tanto en niños como adultos?</i>	52
Pregunta PICO 6: P6. <i>En niños con parálisis de par craneal, ¿es útil la inyección de toxina botulínica?</i>	56
Pregunta PICO 7: P7. <i>En adultos con parálisis de par craneal, ¿es útil la inyección de toxina botulínica?</i>	60
Pregunta PICO 8: P8. <i>En niños con nistagmus congénito, ¿es útil la inyección de toxina botulínica?</i>	67
Pregunta PICO 9: P9. <i>¿Cuáles son la técnica de inyección de toxina botulínica y dosis más eficaces y seguras?</i>	70
DIFUSIÓN E IMPLEMENTACIÓN DE LA GCP	75
1. Análisis de facilitadores y dificultades	75
2. Indicadores	76
3. Plan de difusión general	76
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
ANEXO 1: ACRÓNIMOS	83

GRUPO DE DESARROLLO DE LA GUÍA

PROMOTOR

- Sociedad Española de Estrabología y Oftalmología Pediátrica (SEEOP) 2012-2016.

GRUPO DE TRABAJO

- Susana Noval Martín. Doctora en Medicina y Cirugía. Médico especialista en Oftalmología en el Hospital Infantil La Paz. Madrid. Vocal de la SEEOP 2012-2016.
- Laura Cabrejas Martínez. Doctora en Medicina y Cirugía. Médico especialista en Oftalmología en el Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
- Elena Jarrín Hernández. Doctora en Medicina y Cirugía. Médico especialista en Oftalmología en el Hospital Juan Carlos I. Madrid.
- Inés Pérez Flores. Médico especialista en Oftalmología en el Hospital POVISA. Vigo. Vocal de la SEEOP 2012-2016.

EXPERTOS

- Rosario Gómez de Liaño. Médico adjunto especialista en Oftalmología en el Hospital Clínico San Carlos. Profesora Titular de Oftalmología en la Universidad Complutense de Madrid.
- Pilar Gómez de Liaño. Médico adjunto especialista en Oftalmología en el Hospital Gregorio Marañón. Colaboradora docente de Oftalmología de la Universidad Complutense de Madrid.
- Alicia Galán Terraza. Médico Adjunto de Oftalmología en el Hospital Vall d'Hebrón. Profesora Asociada de Oftalmología en la Universidad Autónoma de Barcelona.
- José María Rodríguez Sánchez. Jefe de Sección de Motilidad en el Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

COLABORADORES ESPECIALISTAS EN OFTALMOLOGÍA

- Josep Visa. Médico adjunto especialista en Oftalmología en el Hospital Dr. Visa. Instituto de microcirugía ocular. Barcelona. Profesor Universidad Autónoma de Madrid. Presidente de la SEEOP 2012-2016.
- Javier Rodríguez Sánchez. Clínica Oftalmológica Las Claras. Salamanca. Vicepresidente de la SEEOP 2013-2017.
- Jorge Torres Morón. Clínica Oftalmológica Novovisión. Sanitas La Moraleja. Madrid. Secretario de la SEEOP 2012-2020.
- Carlos Laria. Clínica Baviera. Tesorero de la SEEOP 2012-2016.
- Pilar Merino Sanz. Doctora en Medicina y Cirugía. Médico adjunto especialista en Oftalmología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Colaboradora docente de Oftalmología de la Universidad Complutense de Madrid. Vocal-Editor de Acta Estrabológica desde 2009.
- Milagros Merchante. Clínica Oftalmológica San Bernardo. Sevilla. Vocal de la SEEOP 2012-2020.
- Jesús Barrio. Clínica Universitaria de Navarra. Vocal de la SEEOP 2012-2016.
- José María Rodríguez del Valle. Médico adjunto especialista en Oftalmología en el Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
- Mar González Manrique. Jefe de Servicio de Oftalmología del Hospital de Móstoles. Madrid.
- Marta Galdós. Doctora en Medicina y Cirugía. Médico especialista en Oftalmología en el Hospital de Cruces. Bilbao.
- Daniel Pérez Formigó. Doctor en Medicina. Médico especialista en Oftalmología en el Hospital Universitario de Torrejón. Madrid.

COLABORADORES

- María Luisa Maquedano. Informacionista en Ciencias de la Salud. Hospital Universitario La Paz. Madrid.
- Jonay Ojeda. Responsable de Calidad del Hospital Universitario La Paz. Madrid.
- Fernando Martín del Valle. Médico especialista en Neuro-pediatria. Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés.

PRÓLOGO

La calidad asistencial se ha convertido en un pilar básico de las políticas sanitarias, entendida como adecuación en la práctica clínica, la excelencia de ésta y la satisfacción de quien la recibe (1). Hacer bien lo que debe hacerse en cada caso requiere de una labor continua de actualización, de autoevaluación y de acumulación de experiencia clínica.

Las Guías de Práctica Clínica se han convertido en una herramienta útil de consenso y mejora de la práctica clínica, al ofrecer la evidencia científica desglosada desde el punto de vista clínico y emitir recomendaciones en base a su calidad, su contenido y a la opinión de los expertos.

Sin embargo, además de información y conocimiento cabal de lo disponible, la racionalidad clínica exige a los profesionales tener criterio experto para aplicarlo juiciosamente a cada paciente concreto teniendo muy en cuenta sus específicas circunstancias y expectativas (2).

La utilidad clínica de la toxina botulínica fue descubierta en el campo de la estrabología hace más de 30 años, pero circunstancias ajenas a la práctica clínica y más relacionadas con los intereses de las empresas farmacéuticas han desembocado en un uso habitual, pero “fuera de indicación”, de distribución asimétrica según continentes, países e incluso Comunidades Autónomas.

La realización de esta guía va encaminada a unificar los criterios de indicación de toxina botulínica en estrabología y a facilitar a los clínicos la toma de decisiones en este proceso médico-quirúrgico. En algunos casos puede llevarnos a desechar procedimientos innecesarios, mientras que en otros puede resultar interesante como opción terapéutica en pacientes según sus propias expectativas. La elaboración de esta guía también pretende señalar las principales lagunas de conocimiento que puedan solventarse con el diseño adecuado de estudios científicos.

SUSANA NOVAL MARTÍN

INTRODUCCIÓN

1. ESTRABISMO

El estrabismo es la desviación del alineamiento de un ojo en relación al otro, impidiendo la fijación bifoveal y provocando una visión binocular incorrecta. Cuando el estrabismo es congénito o se desarrolla durante la infancia, puede causar ambliopía, mecanismo por el cual el cerebro suprime la imagen del ojo desviado, dando lugar a un mal desarrollo de las estructuras neurológicas responsables de la visión. La ambliopía puede ser reversible durante la infancia y ocasionalmente la adolescencia con medidas terapéuticas adecuadas. Cuando el estrabismo es adquirido o se desarrolla en los adultos, puede dar lugar a diplopía, a posturas compensadoras anómalas de la cabeza y a la pérdida de la percepción de profundidad. Además, la falta de paralelismo ocular puede tener repercusiones estéticas no desdeñables en la autoestima y la vida social de los pacientes.

Las herramientas terapéuticas de las que disponemos en la actualidad de forma general incluyen:

- Corrección de los defectos de refracción.
- Rehabilitación de la función visual.
- Prismas.
- Toxina botulínica.
- Cirugía sobre los músculos extraoculares.

2. TOXINA BOTULÍNICA

La toxina botulínica es una neurotoxina producida por *Clostridium botulinum* que actúa bloqueando la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular y produce, por tanto, una denervación química transitoria. De los siete serotipos

que se han identificado por sus propiedades antigénicas diferentes (A-G), las que están comercializadas son en su mayoría de tipo A (3).

La inyección de la toxina botulínica tipo A (TBA) inhibe la liberación del neurotransmisor dando lugar a un bloqueo muscular transitorio. La parálisis muscular transitoria induce cambios sensoriales, modifica el equilibrio de fuerzas musculares y genera cambios propioceptivos en los músculos que finalmente conducen al alineamiento de los ejes oculares.

Durante la fase de la parálisis, se produce una hipercorrección del ángulo de estrabismo; por ejemplo, un estrabismo convergente pasa a convertirse en estrabismo divergente. Durante este tiempo, el músculo inyectado se relaja y permite que el músculo antagonista homolateral hasta ahora alargado pueda recuperar su longitud normal. Además, se producen modificaciones sensoriales y propioceptivas por la nueva posición en hipercorrección, de modo que una vez que el efecto paralítico vaya desapareciendo y la desviación en hipercorrección va cediendo, los ojos pueden quedar definitivamente alineados, dependiendo de factores binoculares.

La tabla 1 muestra las distintas presentaciones comerciales de toxina botulínica.

TABLA 1. Comparación de las presentaciones comerciales de toxina disponibles para su uso en estrabismo.
(u.r./U: unidades; ng: nanogramos)

PREPARADO	FABRICANTE	1NG TOXIN-HEMAGLUT	BIOEQUIVALENCIA RELATIVA EN UNIDADES	CONTENIDO DEL VIAL
BOTOX®	Allergan	2,5 u.r.	1	100 u.r (4,8 ng)
DYSPORE®	Ipsen Ltd.	40 U	3-5	500 u (12,5 ng)
XEOMIN®	Merz Pharma	2,5 u.r.	1	100 u.r (0,6 ng)

ALCANCE Y OBJETIVOS

1. LA NECESIDAD DE UNA GUÍA

Los principales motivos por los que se ha planteado la elaboración de esta guía son el estado de la TBA de “uso fuera de indicación”, la variabilidad en el abordaje terapéutico de los estrabismos y que esta es una patología con un gran impacto sobre la calidad visual y de vida de los pacientes.

La Sociedad Española de Estrabología y Oftalmología Pediátrica recogió la preocupación de los profesionales sobre la aplicación extendida de la TBA en estrabismos sin que la indicación esté presente en la ficha técnica. Dado que su uso tiene más de tres décadas de historia y está avalado por literatura científica internacional, el primer paso consistió en averiguar el motivo de la exclusión de esta indicación de la ficha técnica.

Los primeros trabajos de investigación sobre el uso de TBA en estrabología fueron realizados por el Dr. A. Scott (4) en los años 70, hasta que en 1981 la *Food and Drugs Administration* (FDA) y el *National Eye Institute* (NEI) aprobaron su indicación en el blefaroespasma, las parálisis oculomotoras y otras disfunciones musculares asociadas a determinadas patologías sistémicas (5). En España se comenzó a aplicar poco después, y a principios de los años 90 surgen las primeras publicaciones nacionales sobre su utilidad (3).

Sin embargo, con la creación de la Agencia Europea del Medicamento en 1995 se reevaluaron las indicaciones y los requisitos a los laboratorios para incluirlas en las fichas técnicas. Finalmente, ningún tipo de estrabismo fue incluido en la lista de indicaciones terapéuticas de la ficha técnica de la toxina botulínica (6).

Los miembros de la Junta Directiva de la SEEOP nos reunimos con el principal laboratorio que comercializa en España la toxina botulínica, que desestimó la posibilidad de poner en marcha los estudios y trámites necesarios para incluir el estrabismo en ficha técnica. Las dosis que aplicamos son pequeñas en comparación con otras patologías y el uso en estrabología ya está extendido.

Ante la firme creencia de que la inyección de la toxina botulínica representa un peldaño importante en la pirámide de tratamiento de los estrabismos, decidimos crear un grupo de trabajo para evaluar la evidencia científica que avale y delimite su uso. Además, en las ponencias y trabajos de investigación presentados en congresos y publicados en España hemos observado cierta variabilidad en las indicaciones y técnicas de inyección de toxina botulínica, lo que reforzaba aún más la necesidad de elaborar esta guía.

En las GPC se organiza la evidencia científica disponible para responder a preguntas específicas, para elaborar recomendaciones flexibles, que puedan ser utilizadas en la toma de decisiones. Con ello se busca reducir la variabilidad en la práctica clínica y afinar en las indicaciones terapéuticas, mejorando así la calidad asistencial y la gestión de los recursos sanitarios. La toma de decisiones implica a profesionales y pacientes, por lo que la GPC también puede constituir un método de información y fomento de la participación de pacientes en la toma de decisiones.

2. OBJETIVOS

- Generar recomendaciones sobre la indicación de toxina botulínica en distintos tipos de estrabismo y grupos de edad.
- Delimitar el papel concreto que puede tener la toxina botulínica frente a otras opciones terapéuticas en los distintos tipos de estrabismo en los que actualmente se aplica, en función de sus beneficios directos e indirectos y sus riesgos.
- Generar una herramienta de información para profesionales y pacientes que facilite el proceso de toma de decisiones conjunta.
- Descubrir las principales lagunas de conocimiento y generar así hipótesis de trabajo para potenciales estudios científicos.
- Analizar la evidencia disponible hasta el momento de la perspectiva del paciente sobre su patología y tratamiento.

3. ÁMBITO DE APLICACIÓN DE LA GUÍA

Esta guía va destinada principalmente a especialistas en Oftalmología y a otros profesionales que suelen estar implicados en la atención de estos pacientes como neurólogos y pediatras.

4. ACTUALIZACIÓN DE LA GPC

Esta GCP debería ser revisada cada 5 años, o con anterioridad si existiera nueva evidencia científica relevante.

5. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

- Allergan contribuye en la organización de los congresos anuales de la SEEOP con el pago de inscripciones a los participantes.
- Inés Contreras Martín: Participación como subinvestigador en el ensayo clínico: “A 3-Month, Multicenter, Investigator masked, Pilot Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimatoprost/Timolol Fixed Combination vs. Latanoprost in treatment Naïve High-risk Patients with Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension”. Código: MAF-AGN-OPH-GLA-010, N° EudraCT: 2009-012799-28. Promotor Allergan. Fecha inicio: Marzo 2009 – fecha fin: Diciembre 2011.
- El resto de autores y colaboradores declaran no haber tenido conflicto de intereses en los últimos 5 años con ninguno de los laboratorios que comercializan la toxina botulínica.

METODOLOGÍA

1. ESQUEMA GENÉRICO DEL MANEJO CLÍNICO

El siguiente esquema resume las principales cuestiones que surgen ante un paciente diagnosticado de estrabismo para su correcto manejo terapéutico.

Edad de presentación	Congénito, infancia, adulto
Tiempo de evolución	Agudo, infantil descompensado o crónico
Repercusión funcional	Ambliopía, tortícolis, diplopía, dificultad lectura o deambulación
Defectos tratables	Miopía, astigmatismo, hipermetropía, ambliopía
Circunstancias generales	Retraso psicomotor, patología intercurrente, estado general

Este mapa de decisión trata de englobar todas las preguntas que pueden surgirle al profesional responsable antes de indicar la inyección intramuscular de toxina botulínica.

La figura 1 (página siguiente) muestra el mapa que configura el marco general de preguntas clínicas sobre el uso de toxina botulínica en el tratamiento de los estrabismos.

2. LISTADO DE PREGUNTAS CLÍNICAS GENÉRICAS

A partir del mapa de decisión, el grupo de trabajo elaboró un listado de preguntas genéricas que trataban de englobar todos los puntos a tener en cuenta para indicar la inyección de toxina botulínica. El primer borrador fue valorado por dos colaboradores y la lista se completó en base a sus comentarios.

FIGURA 1

CONSIDERACIONES CLÍNICAS	ESTRABISMO	PREGUNTAS
Edad	Niño / adulto	¿Indicaciones distintas? ¿Ante la misma patología, misma indicación? ¿Cuál es la dosis óptima en niños y adultos?
	Aguda / crónica	¿Cuál es el momento óptimo de inyección de la toxina? ¿Tras cuánto tiempo de evolución es una opción poco eficaz?
Tipo de estrabismo	Paralítico / congénito / infantil / nistagmus	¿En qué indicaciones la toxina es efectiva?
	Observación Refracción Prismas Toxina botulínica Cirugía	¿Toxina botulínica vs. observación en estrabismos paralíticos? ¿Toxina vs. cirugía?
Aplicación	Inyección de toxina botulínica	¿Diferencias en seguridad según la técnica? ¿Dosis óptima?

Edad

- ¿Distintas indicaciones?
- Estrabismo infantil descompensado en un adulto: ¿es útil la inyección de toxina botulínica?
- Parálisis oculomotoras: ¿Misma indicación independientemente de la edad?

Forma de presentación

- Estrabismos congénitos: ¿existe indicación?
- Estrabismos infantiles: ¿puede resultar curativa la toxina?
- Parálisis oculomotoras: ¿momento óptimo de inyección? ¿Tras cuánto tiempo de evolución la toxina deja de ser eficaz?

Tipo de estrabismo
<ul style="list-style-type: none">• ¿Endotropia congénita?• ¿Exotropia constante o intermitente?• ¿Parálisis IV par craneal congénito descompensado?• ¿Parálisis oculomotoras?• ¿Nistagmus?
Opciones terapéuticas
<ul style="list-style-type: none">• ¿A partir de qué edad se puede indicar la inyección de toxina botulínica?• ¿Toxina botulínica o cirugía?• ¿Toxina botulínica u observación en estrabismos paralíticos?• ¿Estudios de eficiencia?
Aplicación
<ul style="list-style-type: none">• ¿Recomendaciones de uso del electromiógrafo?• ¿Se han descrito diferencias en seguridad según la técnica empleada?• ¿Es necesaria la inyección en quirófano?• ¿Complicaciones sistémicas por inyección en músculo extra-ocular?• ¿Existe una dosis óptima?

3. FORMULACIÓN DE LAS PREGUNTAS EN FORMATO PICO (*patient/population, intervention, comparator, outcome*)

Esta Guía de Práctica Clínica se centra en una medida terapéutica aplicable en distintos tipos de trastornos de la motilidad ocular extrínseca. El grupo de trabajo sintetizó los escenarios más comunes en ocho indicaciones concretas y se añadió una última pregunta común relativa al método de inyección, la dosificación y posibles complicaciones. Las indicaciones, las variables y la formulación de las preguntas fueron valoradas por los miembros de la directiva de la SEOP 2012-2016 y modificadas en base a sus comentarios.

PACIENTE	INTERVENCIÓN / COMPARACIÓN	DESENLACES DE LA INTERVENCIÓN
Recién nacido con endotropía congénita (con corrección óptica si procede) < 6 meses	Inyección toxina frente a cirugía	Porcentaje final de éxito de la desviación (± 10 DP) Estereopsis Número de intervenciones totales Momento óptimo de indicación Complicaciones Eficiencia Tiempo de estabilidad FR: Patología neurológica / síndromes asociados
P1: En casos de endotropía congénita, ¿inyectamos toxina botulínica o realizamos una intervención quirúrgica sobre los músculos extraoculares?		
PACIENTE	INTERVENCIÓN / COMPARACIÓN	DESENLACES DE LA INTERVENCIÓN
Endotropía adquirida en la infancia (> 1 año) (con corrección óptica si procede)	Inyección toxina frente a cirugía	Porcentaje final de éxito de la desviación (± 10 DP) Estereopsis Número de intervenciones totales Momento óptimo de indicación Complicaciones Eficiencia Tiempo de estabilidad Patología neurológica / síndromes asociados
P2: En casos de endotropía adquirida en la infancia, ¿inyectamos toxina botulínica o realizamos una intervención quirúrgica sobre los músculos extraoculares?		

PACIENTE	INTERVENCIÓN / COMPARACIÓN	DESENLACES DE LA INTERVENCIÓN
Adulto con estrabismo infantil descompensado (con corrección óptica si procede)	Inyección toxina frente a cirugía	Porcentaje final de éxito de la desviación (± 10 DP) Porcentaje final de éxito de la tortícolis / diplopía Número de intervenciones totales Momento óptimo de indicación Complicaciones Eficiencia Tiempo de estabilidad
P3: En casos de adultos con estrabismos no tratados en la infancia Y/O que se han descompensado en la edad adulta, ¿tiene alguna indicación la inyección de toxina botulínica?		
PACIENTE	INTERVENCIÓN / COMPARACIÓN	DESENLACES DE LA INTERVENCIÓN
Niño con exotropía	Inyección toxina frente a cirugía	Porcentaje final de éxito de la desviación (± 10 DP) Estereopsis Resultados según sea intermitente o constante Número de intervenciones totales Momento óptimo de indicación Complicaciones Eficiencia Tiempo de estabilidad FR: Patología neurológica / síndromes asociados
P4: En niños con exotropía, ¿es útil la inyección precoz de toxina botulínica?		

PACIENTE	INTERVENCIÓN / COMPARACIÓN	DESENLACES DE LA INTERVENCIÓN
Pacientes con paresia del IV par craneal descompensado	Inyección toxina frente a observación o cirugía	<p>Porcentaje final de éxito de la desviación (± 10 DP)</p> <p>Porcentaje final de éxito de la tortícolis / diplopía</p> <p>Según el músculo inyectado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recto Inferior contralateral • Oblicuo Inferior ipsilateral <p>Según la edad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niños (< 14 años) • Adultos (> 14 años) <p>Número de intervenciones totales</p> <p>Momento óptimo de indicación</p> <p>Complicaciones</p> <p>Eficiencia</p>
<p>P5: En pacientes con descompensación de un IV par craneal congénito, ¿es útil la inyección de toxina botulínica, tanto en niños como adultos?</p>		
PACIENTE	INTERVENCIÓN / COMPARACIÓN	DESENLACES DE LA INTERVENCIÓN
Niño con parálisis oculomotora	Inyección toxina frente a observación o cirugía	<p>Porcentaje final de éxito de la desviación (± 10 DP)</p> <p>Porcentaje final de éxito de la tortícolis/diplopía</p> <p>Según el par craneal afectado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • VI nervio craneal • III nervio craneal <p>Según etiología:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TCE • Tumoral • Otras

		Desarrollo de ambliopía/supresión Número de intervenciones totales Tiempo hasta resolución Momento óptimo de indicación Complicaciones Eficiencia
P6: En niños con parálisis de par craneal, ¿es útil la inyección de toxina botulínica?		
PACIENTE	INTERVENCIÓN / COMPARACIÓN	DESENLACES DE LA INTERVENCIÓN
Adulto con parálisis oculomotora	Inyección toxina frente a observación o cirugía	Porcentaje final de éxito de la desviación (± 10 DP) Porcentaje final de éxito de la tortícolis/diplopia Según el par craneal afectado: <ul style="list-style-type: none"> • VI nervio craneal • III nervio craneal • IV nervio craneal Según etiología: <ul style="list-style-type: none"> • TCE • Vascular • Tumoral • Otras Número de intervenciones totales Tiempo hasta resolución Momento óptimo de indicación Complicaciones Eficiencia
P7: En adultos con parálisis de par craneal, ¿es útil la inyección de toxina botulínica?		

PACIENTE	INTERVENCIÓN / COMPARACIÓN	DESENLACES DE LA INTERVENCIÓN
Niño con nistagmus congénito	Inyección toxina frente a observación o cirugía	Mejoría en agudeza visual Resultados sobre el tortícolis Momento óptimo de indicación Complicaciones Eficiencia
P8: En niños con nistagmus congénito, ¿es útil la inyección de toxina botulínica?		
PACIENTE	INTERVENCIÓN / COMPARACIÓN	DESENLACES DE LA INTERVENCIÓN
Pacientes con estrabismo	Distintas técnicas de inyección de toxina botulínica	Resultados y seguridad con el uso de EMG frente a no Resultados y seguridad con inyección con músculo expuesto o transconjuntival Dosis óptima de toxina botulínica Perfil de seguridad sistémico
P9: ¿Cuáles son la técnica de inyección de toxina botulínica y dosis más eficaces y seguras?		

NOTA: A pesar de que las preguntas fueron diseñadas por el grupo de trabajo y valoradas por otros colaboradores para tratar de cubrir todos los temas de interés clínico, en la revisión final por otros expertos se ha echado en falta la inclusión de otros temas en los que el uso de TBA ha sido estudiado, como la Oftalmopatía de Graves. Esto se tendrá en cuenta para incluir los estrabismos restrictivos en la próxima actualización.

4. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La estrategia de búsqueda bibliográfica se puede resumir en los pasos que se enumeran a continuación. La última actualización se realizó con fecha 27 de diciembre de 2015.

Las estrategias de búsqueda se han elaborado a partir del formato PICO de cada una de las preguntas de investigación, utilizando términos de texto libre y descriptores del tesauro de las bases de datos (MeSH, Emtree, DeCS)¹ y aplicando los filtros correspondientes para la recuperación de las fuentes de evidencias filtradas: guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, informes de tecnologías sanitarias y no filtradas, principalmente ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales, sin límites de años pero sí de idioma (inglés y español), en las siguientes bases de datos:

- GuiaSalud²
- National Guideline Clearinghouse³
- NICE Guidance⁴
- The Cochrane Database of Systematic Reviews⁵ (Wiley)
 - Cochrane Reviews
 - Other Reviews (CRD)
 - Technology Assessments
 - Economical Evaluations
- TRIP⁶

¹ Strabismus / Esotropias OR Esodeviation OR Convergent strabismus / Exotropias OR Exodeviation OR Divergent strabismus / Oculomotor OR Third OR Fourth OR Sixth AND (Nerve Paralysis OR Palsies) / Congenital nystagmus / Botulinum toxin.

² No se encontró ningún registro con los términos de búsqueda en español (www.guiasalud.es).

³ “*Esotropia and exotropia*”. 1992 Feb (revised 2012). NGC:009507. American Academy of Ophthalmology - Medical Specialty Society.

⁴ No se encontró ninguna referencia (<https://www.library.nhs.uk/guidance>).

⁵ *Botulinum toxin for the treatment of strabismus*. Fiona J Rowe and Carmel P Noonan. Online Publication Date: February 2012.

Interventions for infantile esotropia. Sue Elliott and Ayad Shafiq. Online Publication Date: July 2013.

Interventions for intermittent exotropia. Sarah R Hatt and Lawrence Gnanaraj. Online Publication Date: May 2013.

Non-surgical interventions for nystagmus developing in the first year of life (infantile nystagmus). Maria Theodorou and Rushmia Karim. Online Publication Date: November 2014.

Surgical interventions for nystagmus developing in the first year of life. Conor Mulholland, Jonathan Erichsen and Chris Harris. Online Publication Date: July 2014.

⁶ No se encontró ninguna referencia (<http://www.tripdatabase.com>).

- ClinicalTrials.gov⁷
- EMBASE
- LILACS
- IBECs
- MEDLINE (PubMed)⁸
- SEEOP⁹

En las bases de datos bibliográficas, a la estrategia de búsqueda se añadió un filtro de “niños”, otro de estudios de tratamiento¹⁰ y un tercero de “revisiones sistemáticas”¹¹.

En MEDLINE, EMBASE y *The Cochrane Database of Systematic Reviews* se definieron alertas de correo electrónico para recuperar los nuevos estudios publicados a partir de la fecha de la búsqueda.

⁷ <https://goo.gl/TVFsLi>

⁸ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

⁹ <http://www.estrabologia.org>

¹⁰ Esta es la búsqueda literal realizada en Pubmed: ((“newborn”[Text Word] OR “newborns”[Text Word] OR “neonatal”[Text Word] OR “neonate”[Text Word] OR “neonates”[Text Word] OR “infant”[Text Word] OR “infants”[Text Word] OR “preschool”[Text Word] OR “preschools”[Text Word] OR “adolescent”[Text Word] OR “adolescents”[Text Word] OR “child”[Text Word] OR “children”[Text Word] OR “boy”[Text Word] OR “boys”[Text Word] OR “girl”[Text Word] OR “girls”[Text Word] OR “young adult”[Text Word] OR pediatr*[tiab] OR infantil*[tiab])) AND ((Therapy/Broad[filter]) AND (((ocular motility disorders OR strabismus OR esotropia OR esophoria OR cross-eye OR cross-eyes OR esophoria OR esodeviation OR exotropia OR exodeviation OR exophoria OR pathologic nystagmus OR congenital nystagmus OR nystagmus OR oculomotor nerve diseases OR oculomotor nerve paralysis OR oculomotor nerve palsy OR third-nerve palsy OR third-nerve palsies) AND (botulinum toxins OR botulinum toxin OR botulin))))

¹¹ Esta es la búsqueda literal realizada en Pubmed: systematic[sb] AND (((((ocular motility disorders OR strabismus OR esotropia OR esophoria OR cross-eye OR cross-eyes OR esophoria OR esodeviation OR exotropia OR exodeviation OR exophoria OR pathologic nystagmus OR congenital nystagmus OR nystagmus OR oculomotor nerve diseases OR oculomotor nerve paralysis OR oculomotor nerve palsy OR third-nerve palsy OR third-nerve palsies) AND (botulinum toxins OR botulinum toxin OR botulin)))) AND (“newborn”[Text Word] OR “newborns”[Text Word] OR “neonatal”[Text Word] OR “neonate”[Text Word] OR “neonates”[Text Word] OR “infant”[Text Word] OR “infants”[Text Word] OR “preschool”[Text Word] OR “preschools”[Text Word] OR “adolescent”[Text Word] OR “adolescents”[Text Word] OR “child”[Text Word] OR “children”[Text Word] OR “boy”[Text Word] OR “boys”[Text Word] OR “girl”[Text Word] OR “girls”[Text Word] OR “young adult”[Text Word] OR pediatr*[tiab] OR infantil*[tiab]))

En una primera fase se hizo un cribado de estudios por lectura de título y se exportaron al gestor bibliográfico Mendeley. En un segundo cribado se registraron los estudios descartados indicando las causas de exclusión.

5. EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Se eligieron las plantillas de lectura crítica de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) para valorar la información publicada en términos de calidad metodológica para los distintos diseños:

1. *Methodology checklist 1: Systematic reviews and meta-analyses*
2. *Methodology checklist 2: Randomised controlled trials*
3. *Methodology checklist 3: Cohort studies*
4. *Methodology checklist 4: Case-control studies*

Se obtuvieron las plantillas y las hojas de aclaraciones para cada uno de los anteriores diseños de la web sign.ac.uk/methodology/checklist.html y se pusieron a disposición del grupo elaborador de la guía. Una vez clasificados los artículos por su diseño, cada artículo fue evaluado por dos miembros que rellenaron su correspondiente plantilla. Un tercer evaluador comprobó la sintonía entre los evaluadores para cada artículo y se discutieron los puntos de discrepancia entre todos.

6. SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Cada una de los cuatro miembros del grupo principal de trabajo resumió los datos relevantes de cada artículo, agrupados por las preguntas en formato PICO a través de una tabla de evidencia¹².

¹² Autor y nombre del estudio / Año estudio / Tipo de estudio / Población / – Muestra: n, rango edad / Criterios inclusión / Intervención: Intervención / grupo control y Duración estudio / Variables resultados/ Resultados/ Conclusiones: Resumen, Calidad, Aplicabilidad / Comentarios / Calidad (valoración general del estudio (++, +, -)).

7. FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

7.1. *Valoración de la importancia de las variables de resultado por clínicos*

Además de a los cuatro miembros del grupo elaborador de la guía, se solicitó a dos expertos en estrabología que hicieran una valoración personal de cada una de las variables resultados seleccionadas para las preguntas en formato PICO. Siguiendo las instrucciones del sistema GRADE para la elaboración de recomendaciones, se le pidió a cada experto que “valorase la importancia de cada variable del 1 al 9 para tomar una decisión clínica a la hora de elegir tratar con toxina botulínica frente a otras alternativas (desde la observación a la cirugía)”. Se recomendó clasificar la importancia mediante la siguiente escala de 9 puntos:

- 1-3: Variable de resultado no importante. No incluir en la tabla de evaluación de la calidad o de resultados. Estas variables de resultado no jugarán un papel importante en la formulación de recomendaciones.
- 4-6: Variable de resultado importante pero no clave para la toma de decisiones.
- 7-9: Variable de resultado clave para la toma de decisiones.

La mayoría de las variables obtuvieron una valoración media “clave” y algunas “importante”. Ninguna fue clasificada como “no importante” al realizar las medias de las valoraciones asignadas por cada evaluador.

7.2. *Elaboración de las recomendaciones con el sistema GRADE*

- Representación de la calidad de la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones:

CALIDAD DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA		
Alta	++++	A
Moderada	+++	B
Baja	++	C
Muy baja	+	D
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN		
Fuerte a favor de utilizar la intervención	↑↑	1
Débil a favor de utilizar una intervención	↑?	2
Débil en contra de utilizar una intervención	↓?	2
Fuerte en contra de utilizar una intervención	↓↓	1

7.3. Expertos

Una vez elaboradas las recomendaciones en base a la evidencia científica disponible, se consultó:

- El manual elaborado por la Academia Americana de Oftalmología (*American Academy of Ophthalmology*) y revisado por el subcomité de Oftalmología de la Comisión Europea (*European Board of Ophthalmology Subcommittee*): *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, revisado en el curso 2014-2015.
- Se solicitó a cuatro expertos nacionales (Dra. A Galán, Dra. P Gómez de Liaño, Dra. R Gómez de Liaño, Dr. JM Rodríguez Sánchez) que completasen un cuestionario sobre aplicación clínica de la TBA en la práctica diaria.

8. REVISIÓN POR COLABORADORES EXTERNOS

9. RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

PREGUNTAS PARA RESPONDER

PREGUNTA PICO 1: P1

EN CASOS DE ENDOTROPIA CONGÉNITA,
¿INYECTAMOS TOXINA BOTULÍNICA O REALIZAMOS UNA INTERVENCIÓN
QUIRÚRGICA SOBRE LOS MÚSCULOS EXTRAOCULARES?

1) Clasificación de la importancia relativa de las variables resultado:

VARIABLES RESULTADO	MEDIA Y RANGO	CLASIFICACIÓN POR CONSENSO
Porcentaje final de éxito desviación (< 10 DP)	8 (7-9)	Variable de resultado clave
Número de intervenciones totales	7,5 (5-8)	Variable de resultado clave
Momento óptimo de indicación	8 (7-9)	Variable de resultado clave
Complicaciones	7 (2-9)	Variable de resultado clave
Eficiencia	6,5 (5-8)	Variable de resultado importante
Tiempo de estabilidad	8 (5-9)	Variable de resultado clave
FR: patología neurológica/síndromes asociados	6 (5-9)	Variable de resultado importante

2) Evaluación de la calidad de la evidencia científica según el tipo de diseño de los estudios:

Del total de artículos sobre toxina botulínica en endotropía, se han seleccionado 21 por su diseño y por haber acotado la edad de aparición a menores de 1 año: 2 revisiones sistemáticas (7, 8), 10 estudios de cohortes prospectivos (9-18), de los cuales 2 están randomizados (9, 11) y 9 estudios retrospectivos (19-27). Se

han tenido en cuenta datos de los análisis por subgrupo de edad de los estudios referentes a la subpoblación de endotropía congénita (28-32). Se han excluido las series de casos y las cartas al director.

VARIABLES RESULTADO	CALIDAD EVIDENCIA
Porcentaje final de éxito desviación (< 10 DP)	Moderada
Número de intervenciones totales	Moderada
Momento óptimo de indicación	Moderada
Complicaciones	Moderada
Eficiencia	No existe
Tiempo de estabilidad	Moderada
Factores de riesgo (patología neurológica/síndromes asociados)	Baja

- Porcentaje de éxito (< 10 DP): Oscila entre el 30% y 89% (9, 16).
 - En comparación con la cirugía, De Alba Campomanes et al encontraron una superioridad de la cirugía frente a la TBA, en ET de más de 30 DP (69% versus 36%) (13). Sin embargo no hubo diferencias en desviaciones de menos de 30 DP, concluyendo que la TBA puede ser una buena alternativa a la cirugía en ET pequeñas y moderadas. Otro estudio retrospectivo realizado en 2012 por Gursoy Huseyin et al en un grupo de 51 niños con ET congénita y tratados antes de los 24 meses no encuentra diferencia entre el tratamiento con TB o cirugía (19).
 - La toxina botulínica también ha demostrado una eficacia comparable a la cirugía en el retratamiento de ET persistentes tras una cirugía previa, con la ventaja de no producir nuevas cicatrices (11, 31) .
 - Asimismo puede usarse como coadyuvante a la cirugía en ET de gran ángulo (33), aunque estos resultados deben tomarse con cautela, ya que se trata de estudios retrospectivos y no controlados (20).
- Número de intervenciones totales:
En aproximadamente el 50% de los casos es necesario reinyectar una segunda dosis de TBA. La media de inyecciones oscila entre 1-2 y el rango más frecuente es entre 1-3 inyecciones (16).

- **Momento óptimo de indicación:**
Mc Neer et al estudiaron prospectivamente una cohorte de 57 niños con ET congénita dividida en dos grupos en función de si el tratamiento se realizaba antes o después de los 12 meses (15). Concluyeron que, aunque los resultados motores fueron similares entre los dos grupos, los niños tratados precozmente presentaron mejores resultados electrofisiológicos de visión binocular. El mismo autor, en un estudio de seguimiento a 5 años de 30 niños con ET congénita tratados con TBA antes de los 12 meses, describió desarrollo de estereopsis en dos de cada tres niños; resultados similares a los de la cirugía precoz (17). En contraposición, un estudio retrospectivo realizado por Ruiz MF et al en niños con ET congénita con nistagmus en abducción mostró un mayor riesgo de aparición de DVD en niños tratados antes de los 18 meses (21).
- **Complicaciones:**
En general, la inyección de TBA es una técnica segura y tiene pocas complicaciones, siendo la mayoría de ellas transitorias. La frecuencia de ptosis transitoria oscila entre el 7 al 70 % (18, 23). Las desviaciones verticales ocurren en torno a un 30%, incluyendo síndromes alfabéticos y DVD (23, 24, 32). En un estudio retrospectivo en 25 niños con ET congénita realizado por Ruiz MF et al observaron que la anisotropía en A aumenta en el curso de las ET congénitas y que la administración de toxina antes de los 18 meses aumenta el riesgo de DVD (22). La hiper-corrección o exotropía consecutiva permanente es menos frecuente que en la cirugía (6%) según el estudio retrospectivo realizado por Gómez de Liaño R et al con uso de TBA en estrabismos convergentes, de los cuales el 47% eran ET congénitas (32). Debido a la baja frecuencia de esta complicación, los estudios realizados en pacientes con XT consecutiva permanente tras toxina botulínica son series de casos no específicas de ET congénitas. Esta complicación es más frecuente en pacientes con alteraciones neurológicas asociadas donde el porcentaje aumenta al 14-25% (12, 14).
- **Eficiencia:** No existen estudios específicos.
- **Tiempo de estabilidad:**
Una de las principales críticas al uso de la toxina botulínica en ET congénita es el mayor tiempo hasta conseguir la estabilidad motora con respecto a la cirugía (de 1 semana a varias semanas) en un momento crítico

para el desarrollo de la visión binocular (10, 25). Sin embargo los estudios que comparan la cirugía con la inyección de TBA como tratamiento de la ET congénita no encuentran diferencias en la visión binocular alcanzada (13, 19).

- Factores de riesgo (patología neurológica/síndromes asociados):
En un estudio de cohortes de 44 pacientes con parálisis cerebral y esotropía tratada con toxina botulínica Ahmad Ameri Arash et al comunicaron un porcentaje de éxito del 61% al año (12); sin embargo, Arroyo-Yllanes en otro estudio prospectivo de niños con retraso psicomotor solo obtuvo buenos resultados en 10 de 32 niños (31%) (26). A pesar de que los resultados son peores que en los niños sin patología neurológica asociada, hay que tener en cuenta que la cirugía tiene también efectos menos predecibles y que la inyección de TBA constituye una alternativa menos invasiva, requiere menor anestesia e induce menos cicatrices (27).
- *American Academy of Ophthalmology and the European Board of Ophthalmology Subcommittee:*
 - Como con el tratamiento quirúrgico, los resultados son mejores cuando existe capacidad de fusión que estabilice la alineación ocular.
 - El tiempo para lograr la alineación ocular es más largo (17 meses) que con la cirugía (2 meses).

3) Graduación de la fuerza de las recomendaciones:

Balance entre beneficios y riesgos: La evidencia científica disponible avala el uso de TBA como alternativa a la cirugía para la ET congénita con un bajo riesgo de complicaciones.

- Recomendación fuerte a favor:
 - Los estudios revelan resultados motores similares a la cirugía en esotropías de pequeño o moderado ángulo (<40 DP) (20, 33) sin diferencias en el desarrollo de la visión binocular (8).
 - Los resultados son similares a la cirugía en estrabismos residuales postquirúrgicos (8, 11, 31, 33).
- Recomendación fuerte en contra:
 - NO es efectiva para los patrones en V, A, o la DVD (33).
- Calidad de la evidencia científica: moderada.

4) Calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones:

Recomendación fuerte a favor del uso de toxina botulínica en ET congénitas con una calidad de la evidencia moderada B1.

Puntualizaciones prácticas de los expertos nacionales:

Dra. P Gómez de Liaño, Dra. R Gómez de Liaño
y Dr. JM Rodríguez Sánchez

-
- Consenso:
 - ✓ La inyección de 2,5 a 5 UI en 0,1 ml TBA en cada músculo recto medio es la primera opción de tratamiento hasta los 2 años de edad (salvo ángulos pequeños y quizás en niños con parálisis cerebrales). Normalmente inyectan una sola vez, y solo a veces 2 dependiendo del efecto de la primera inyección.
 - ✓ Utilidad de la TBA tras hipocorrección quirúrgica: Tras emplear medidas como modificaciones en la refracción, sectores nasales y/o oclusiones alternas; con desviaciones residuales estables y a partir de al menos 2 meses tras la intervención.
 - ✓ Utilidad de la TBA tras hipercorrección quirúrgica: Más precozmente, incluso no más tarde de 2 meses tras la intervención; para desviaciones que no mejoran por sí solas o tras bajar el defecto hipermetrópico y sin limitación de la aducción significativa que sugiera deslizamiento muscular.

 - Discrepancias:
 - ✓ Cuando existe desviación vertical asociada o hiperfunción de oblicuos, pues estos componentes probablemente requieran una cirugía y se pueden resolver todos los componentes en el mismo acto quirúrgico. Sin embargo, el Dr. JMRS considera que eliminar el componente horizontal con TBA permite caracterizar mejor el componente vertical asociado.

- ✓ Cuando la endotropía es de gran ángulo: La cirugía es inevitable, por lo que se puede considerar directamente intervenir como la primera opción terapéutica. Sin embargo, inyectar primero TBA podría ser útil en altos hipermétropes o para simplificar la cirugía. Ninguno de los expertos inyecta la TBA en el mismo acto quirúrgico en que se retroinsertan los rectos medios.

5) Recomendaciones de investigación futura:

- Estudios prospectivos y randomizados en una muestra amplia de niños menores de 3 años, en los que se comparen los resultados motores y sensoriales del tratamiento quirúrgico frente a la TBA a largo plazo.
- Estudios de eficiencia frente a la cirugía como primera opción.

PREGUNTA PICO 2: P2

EN CASOS DE ENDOTROPIA ADQUIRIDA EN LA INFANCIA,
¿INYEAMOS TOXINA BOTULÍNICA O REALIZAMOS UNA INTERVENCIÓN
QUIRÚRGICA SOBRE LOS MÚSCULOS EXTRAOCULARES?

1) Clasificación de la importancia relativa de las variables resultado:

VARIABLES RESULTADO	MEDIA Y RANGO	CLASIFICACIÓN POR CONSENSO
Porcentaje final de éxito desviación (< 10 DP)	8 (7-9)	Variable de resultado clave
Número de intervenciones totales	8 (5-8)	Variable de resultado clave
Momento óptimo de indicación	8 (7-9)	Variable de resultado clave
Complicaciones	7 (2-9)	Variable de resultado clave
Eficiencia	6,5 (5-8)	Variable de resultado importante
Tiempo de estabilidad	8 (5-9)	Variable de resultado clave
FR: patología neurológica/síndromes asociados	7 (5-8)	Variable de resultado clave

2) Evaluación de la calidad de la evidencia científica según el tipo de diseño de los estudios:

Del total de artículos sobre TBA en ET, se han seleccionado 7 por su diseño y por haber acotado la edad de aparición a mayores de 1 año, es decir, a la endotropía adquirida en la infancia: 2 revisiones sistemáticas (7, 8), 3 estudios de cohortes prospectivos (34-36), de los cuales uno está randomizado (36), un estudio retrospectivo y una serie de casos. Se han matizado algunos resultados con datos de análisis para el subgrupo ET adquirida de varios estudios no específicos para este tipo de estrabismo (28-31).

VARIABLES RESULTADO	CALIDAD EVIDENCIA
Porcentaje final éxito desviación (< 10 DP)	Moderada
Número de intervenciones totales	Moderada
Momento óptimo de indicación	Moderada/Baja
Complicaciones	Moderada
Eficiencia	No existe
Tiempo de estabilidad	Moderada
Factores de riesgo (patología neurológica/síndromes asociados)	Baja

- Porcentaje de éxito (< 10 DP): 53% tras una sola inyección de TBA, que se incrementa a 71-88% tras inyecciones repetidas (34, 35).

La hipermetropía elevada, la ambliopía leve-moderada y un menor ángulo de ET se han asociado a mayor porcentaje de éxito motor y binocularidad (34). Gómez de Liaño R et al, en un estudio retrospectivo en 566 pacientes con ET, de los cuales 414 fueron tratados con toxina, encuentran mejores resultados en ET adquirida que en ET precoz (78% versus 70%) (32).

Con respecto a la visión binocular, Tejedor J et al arrojan resultados del 70% de fusión periférica y 47% de estereopsis de al menos 400" (34).

No existen estudios específicos que comparen la eficacia de la TBA respecto a la cirugía primaria.

Sí se ha demostrado una eficacia comparable a la cirugía en el retratamiento de ET persistentes tras una cirugía de ET adquirida previa (75% versus 70%), con la ventaja de no producir nuevas cicatrices y especialmente si se inyecta antes de los 3 meses de la cirugía inicial (34).

- Número de intervenciones totales:
En la mayoría de los estudios se emplea más de 1 inyección de TBA para incrementar la probabilidad de éxito (34). La media de inyecciones oscila entre 1-2 y el rango más habitual entre 1-3.
- Momento óptimo de indicación:
No existen estudios específicos. En un estudio realizado por Gómez de Liaño R et al sobre tratamiento del estrabismo convergente congénito

y adquirido con toxina o cirugía encuentran mejores resultados en menores de 3 años (32). En ET residuales tras cirugías de ET adquiridas, los resultados parecen ser mejores si se inyecta en los primeros 3 meses tras la cirugía inicial (36).

- **Complicaciones:**
En general, la inyección de toxina botulínica es una técnica segura y tiene pocas complicaciones, la mayoría de ellas transitorias. La frecuencia de ptosis transitoria es inferior al 30% (32, 35). La incidencia de DVD oscila entre el 21 y el 33% (28, 35). La hipercorrección o XT consecutiva permanente es menos frecuente que tras la cirugía (0,5% versus 6%) según el estudio retrospectivo realizado por Gómez de Liaño R et al en estrabismos convergentes (32).
- **Eficiencia:** No existen estudios específicos para esta cuestión.
- **Tiempo de estabilidad:**
Los resultados del uso de toxina botulínica en ET adquiridas son estables en el tiempo (34-36).
- **Factores de riesgo (patología neurológica/síndromes asociados):**
Ver conclusiones en el apartado dedicado a ET congénita (P1) pues los resultados expuestos no son específicos según la edad de aparición.
- *American Academy of Ophthalmology and the European Board of Ophthalmology Subcommittee:*
 - La inyección de toxina botulínica es una opción terapéutica válida y debe ser inyectada tan pronto como sea posible desde el comienzo de la desviación.

3) Graduación de la fuerza de las recomendaciones:

Balance entre beneficios y riesgos: La evidencia científica disponible avala el uso de TBA como alternativa a la cirugía para la ET adquirida con un bajo riesgo de complicaciones (8, 33).

- Recomendación fuerte a favor:
 - Los estudios revelan resultados motores buenos en la ET adquirida de la infancia; aunque suele ser necesario poner más de una dosis y en consecuencia comparado con la cirugía precoz el tiempo para una alineación ocular correcta es más largo en meses (33-35).

- Los resultados son similares a la cirugía en estrabismos residuales postquirúrgicos (8, 36).
- Recomendación fuerte en contra:
 - NO es efectiva para los patrones en V, A, o la DVD.
- Calidad de la evidencia científica: moderada.

4) Calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones:

Recomendación moderada a favor del uso de toxina botulínica en endotropias adquiridas en la infancia con una calidad de la evidencia moderada B/C1.

Puntualizaciones prácticas de los expertos nacionales:

Dra. P Gómez de Liaño, Dra. R Gómez de Liaño
y Dr. JM Rodríguez Sánchez

- Consenso:
 - ✓ Se puede considerar como primera opción hasta los 3 o 4 años de edad pero con más matices; en relación al ángulo de desviación (no más de 40 DP), la edad de aparición y el tiempo de evolución. Si existen posibilidades de recuperar la visión binocular, como en niños en los que el estrabismo haya aparecido después de los 2 o 3 años, la cirugía obtiene resultados en la alineación ocular más rápidos.
 - ✓ Inyectan en una, y excepcionalmente en dos ocasiones, entre 2,5 y 5 UI; empleando mayores dosis con desviaciones mayores, menor hipermetropía y mayor tiempo de evolución.
- Discrepancias:
 - ✓ Si la endotropía adquirida va asociada a hiperfunción de oblicuos inferiores o DVD, la primera opción puede ser directamente la cirugía o se puede valorar la inyección de TBA en los casos con hiper-

función de oblicuos inferiores leve o moderada y un ángulo de desviación horizontal medio o grande, pues muchos de estos casos se pueden resolver completamente solo corrigiendo el componente horizontal.

5) Recomendaciones de investigación futura:

- Estudios prospectivos y randomizados en una muestra amplia de pacientes con endotropía adquirida tratadas con cirugía o con TBA para comparar los resultados motores y sensoriales en ambos grupos. Son necesarios tiempos de seguimiento de años para valorar la estabilidad a medio y a largo plazo, y la necesidad de reintervenciones.
- Estudios prospectivos en los que la variable principal sea el efecto que la inyección de TBA en los músculos rectos tiene en los pacientes con endotropía adquirida con o sin hiperfunción de oblicuos inferiores y DVD.
- Estudios específicos en población de ET adquirida sobre el momento óptimo de inyección.
- Estudios de eficiencia frente a la cirugía como primera opción.

PREGUNTA PICO 3: P3

EN CASOS DE ADULTOS CON ESTRABISMOS NO TRATADOS
EN LA INFANCIA Y/O QUE SE HAN DESCOMPENSADO
EN LA EDAD ADULTA, ¿TIENE ALGUNA INDICACIÓN
LA INYECCIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA?

1) Clasificación de la importancia relativa de las variables resultado:

VARIABLES RESULTADO	MEDIA Y RANGO	CLASIFICACIÓN POR CONSENSO
Porcentaje final de éxito desviación (< 10 DP)	8 (4 - 9)	Variable de resultado clave
Porcentaje final de éxito de la tortícolis/diplopia	8,5 (4 - 9)	Variable de resultado clave
Número de intervenciones totales	7 (4 - 9)	Variable de resultado clave
Momento óptimo de indicación	7 (4 - 9)	Variable de resultado clave
Complicaciones	6 (2 - 8)	Variable de resultado importante
Eficiencia	6,5 (5 - 8)	Variable de resultado importante
Tiempo de estabilidad	8 (2 - 9)	Variable de resultado clave

2) Evaluación de la calidad de la evidencia científica según el tipo de diseño de los estudios:

Se han encontrado dos estudios, uno prospectivo randomizado (37) y otro estudio de cohortes (38), y siete series de casos. Como limitaciones adicionales, tres incluyeron pacientes menores de 18 años (38-40) y dos estrabismos paráliticos (38, 39).

VARIABLES RESULTADO	CALIDAD EVIDENCIA
Porcentaje final éxito desviación (< 10 DP)	Baja
Porcentaje final de éxito de la tortícolis/diplopia	Baja
Número intervenciones totales	Baja
Momento óptimo de indicación	No existe
Complicaciones	Baja
Eficiencia	Baja
Tiempo de estabilidad	Baja

- Porcentaje final de éxito desviación < 10 DP y porcentaje final de éxito de la desaparición de la tortícolis / diplopia:
 - Sólo un estudio (Bansal), en una serie de 96 pacientes con estrabismos descompensados tratados con TBA, aplica este criterio de éxito, alcanzado en un 29% de los casos (41). En otro 15% mejoraron los síntomas, pero un 49% requirieron cirugía. En un ensayo clínico aleatorizado el uso de la TBA intraoperatoria coadyuvante a la cirugía no mostró ventajas en la desviación postquirúrgica más allá del primer mes (37).
 - Se ha evaluado también el valor de la inyección de TBA como prueba predictiva del resultado quirúrgico. En una serie de 195 pacientes se evaluó el valor predictivo de la TBA para la diplopía postquirúrgica, obteniéndose un valor predictivo negativo del 100%, de modo que si no se había inducido diplopía con la TBA, ningún caso la presentó tras la cirugía. No se calculó el valor predictivo positivo, porque ninguno de los 9 pacientes con diplopía intolerable tras la TBA fue intervenido (42).
 - En el estudio sobre calidad de vida (QoL) evaluada mediante los cuestionarios AS-psicosocial y funcional, en pacientes con estrabismo no candidatos a cirugía y tratados con toxina la puntuación global fue de 79. La puntuación se comparó favorablemente con sujetos normales (84) y pacientes con estrabismo (50) (43).

- Número de intervenciones totales:
En un estudio de cohortes que analizó el uso de TBA durante un año en un hospital general, la media de inyecciones en adultos fue de 1,54 (38). Dawson et al evaluaron el tratamiento con TBA en ET de pequeño ángulo (< 20 DP). De un total de 68 pacientes, el 35% tuvieron buen resultado con 1-3 inyecciones, el 46% continuaron con inyecciones repetidas y un 15% necesitaron cirugía (40). Gardner et al evaluaron pacientes tratados con TBA a largo plazo. En aquellos con más de 25 inyecciones se observó una reducción del ángulo de desviación con el tiempo y del intervalo entre inyecciones. En el mismo estudio, para los pacientes que tuvieron menos de 25 inyecciones, la media fue de 3 inyecciones (39).
- No hay evidencia sobre el momento óptimo de la indicación.
- Complicaciones:
Ptosis (0-6,5%), hipofunción del oblicuo superior (1,5%), desviación vertical no especificada < 1%, hemorragia retrobulbar 0,02%, inyección en músculo equivocado 0,02%.
- Eficiencia:
En el estudio que evaluó el tratamiento con toxina a largo plazo, el coste del tratamiento con toxina era 2,5 veces superior al coste del tratamiento con una cirugía de estrabismo que fuese eficaz durante al menos 12 años. Si los pacientes necesitasen al menos dos cirugías en ese período de tiempo el coste de toxina y cirugía se igualarían (39).
Tiempo de estabilidad:
- Los pacientes que consiguen resultados estables en el tiempo lo logran con 3 inyecciones de media de TBA como máximo (39).
- *American Academy of Ophthalmology and the European Board of Ophthalmology Subcommittee:*
No existen referencias a esta indicación.

3) Graduación de la fuerza de las recomendaciones:

Balance entre beneficios y riesgos: Con la escasa evidencia científica disponible y sus resultados, la cirugía es la medida terapéutica de elección para los estrabismos infantiles no tratados que alcanzan la edad adulta y en la mayoría de casos descompensados recientemente.

- Se podría considerar, con una fuerza de recomendación débil:
 - Endotropias de pequeño ángulo descompensadas en la edad adulta; con buen control fusional previo, cuya ruptura provoca estrabismo manifiesto y diplopia. No hay datos respecto al tiempo de evolución de la descompensación.
 - Pacientes que no son candidatos a la cirugía o la rechazan.

4) Calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones:

Recomendación débil a favor del uso de TBA en casos individualizados de adultos con ET de pequeño ángulo descompensada en la edad adulta con una calidad de la evidencia baja: C2

Puntualizaciones prácticas de los expertos nacionales:

Dra. A Galán, Dra. P Gómez de Liaño, Dra. R Gómez de Liaño
y Dr. JM Rodríguez Sánchez

- Consenso:
 - ✓ En los estrabismos infantiles no tratados que alcanzan la edad adulta es preferible intervenir quirúrgicamente. Si se ha mantenido en ortotropía hasta la edad adulta y se descompensa, se podría considerar de forma individualizada la inyección de TBA antes de los 6 meses de evolución para desviaciones pequeñas y de reciente comienzo. La mayoría de los casos son quirúrgicos.
 - ✓ Individualizando cada caso, es preferible reservar la TBA para las endotropias descompensadas recientes (hasta 10-14 DP), especialmente si son pacientes hipermétropes. Los resultados son más pobres en las exotropias. Sí es una opción, sin embargo, en las desviaciones consecutivas o residuales tras cirugía muscular reciente.
 - ✓ Las dosis empleadas oscilan entre 2,5 y 5 UI. En el recto medio la dosis más habitual es de 2,5 UI y en el recto lateral de 5 UI.

5) Recomendaciones de investigación futura:

- Estudios prospectivos de pacientes con ET descompensada en la edad adulta en los que se compare la cirugía del estrabismo y la inyección de TBA con especial interés en la estabilidad a medio o largo plazo, la satisfacción de los pacientes con cada tipo de tratamiento y la necesidad de reintervenciones.
- Estudios centrados en determinar los factores que influyen en los resultados como el tiempo de evolución de la descompensación, el defecto refractivo, la edad, la desviación y el antecedente de ambliopía.
- Estudios centrados en la calidad de vida empleando cuestionarios como el QoL, antes y después de la inyección de TBA y comparando la inyección de toxina frente a la cirugía
- Realizar estudios independientes para población con endotropía y exotropía.

PREGUNTA PICO 4: P4
 EN NIÑOS CON EXOTROPIA,
 ¿ES ÚTIL LA INYECCIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA?

1) Clasificación de la importancia relativa de las variables resultado:

VARIABLES RESULTADO	MEDIA Y RANGO	CLASIFICACIÓN POR CONSENSO
Porcentaje final de éxito desviación (< 10 DP)	7,5 (3 - 9)	Variable de resultado clave
Estereopsis	8 (1 - 9)	Variable de resultado clave
Resultados según sea intermitente o constante	6,5 (3 - 8)	Variable de resultado importante
Número de intervenciones totales	7 (3 - 8)	Variable de resultado clave
Tiempo de estabilidad	8 (3 - 8)	Variable de resultado clave
Momento óptimo de indicación	7 (3 - 8)	Variable de resultado clave
Complicaciones	7 (3 - 9)	Variable de resultado clave
FR: patología neurológica, síndromes asociados	5,5 (5 - 8)	Variable de resultado importante
Eficiencia	5,5 (3 - 8)	Variable de resultado importante

2) Evaluación de la calidad de la evidencia científica según el tipo de diseño de los estudios:

Se encontraron nueve artículos sobre la aplicación de TBA en XT, pero solo cuatro consideran la edad como criterio de inclusión y permiten extraer conclu-

siones sobre la utilidad en la XT infantil. Se trata de una revisión sistemática (44) sobre la efectividad de los tratamientos para alterar la historia natural de la XT intermitente, en la que se incluyen 11 ensayos clínicos, estudios cuasiexperimentales o de cohortes; y dos de ellos abordan el papel de la TBA; dos series de casos prospectivas (45, 46) y una retrospectiva de TBA asociada a cirugía (47). Todos los estudios se limitan a la XT intermitente.

VARIABLES RESULTADO	CALIDAD EVIDENCIA
Porcentaje final de éxito desviación (< 10 DP)	Baja
Estereopsis	Baja
Resultados según sea intermitente o constante	No existe
Número de intervenciones totales	No existe
Tiempo de estabilidad	No existe
Momento óptimo de indicación	Baja
Complicaciones	Baja
FR: patología neurológica, síndromes asociados	Muy baja
Eficiencia	No existe

- Porcentaje de éxito (< 10 DP):
A los seis meses de seguimiento, el porcentaje de éxito con una sola inyección alcanza el 77%; aunque se reduce al 38% de lejos si se tiene en cuenta la discordancia lejos –cerca (44). En la serie de casos prospectiva de Spencer et al, con un seguimiento de entre 1 y 4 años, el porcentaje de éxito fue del 69% con una media de 1,7 inyecciones por paciente (46).
- Estereopsis:
En una serie de casos prospectiva se describe una mejoría de la fusión del 10% pre- al 60% postinyección de TBA, lo que supondría un efecto positivo sobre la visión binocular al menos en los primeros 6 meses (45).
- Momento óptimo de indicación:
Ningún estudio aborda el momento óptimo de indicación como variable resultado. Se pueden tener en cuenta como orientación los criterios de

inclusión empleados en cada estudio: Razavi et al indican la inyección de TBA ante un empeoramiento de al menos tres puntos de la escala de Newcastle en pacientes entre 5 y 18 años (45) y Spencer et al cuando la desviación es superior a 15 DP entre los 3 y los 12 años (46).

- Número de intervenciones totales:
La mayoría de los estudios presentan los resultados a los seis meses tras una inyección. En el estudio con mayor seguimiento, de 1 a 4 años, la media fue de 1,7 inyecciones indicando la reinyección con desviaciones de más de 10 DP (46).
- Complicaciones:
La ptosis palpebral transitoria fue la complicación descrita más frecuente (44). Un caso de hipercorrección fue tratado con TBA en los músculos rectos medios (46).
- Factores de riesgo (patología neurológica) / síndromes asociados):
Se han descrito buenos resultados (reducción de un 80% de la desviación) en la mitad de los niños con daño cerebral y XT tratados con TBA. Aunque los resultados fueron peores en niños menores de 11 años (48).
- *American Academy of Ophthalmology and the European Board of Ophthalmology Subcommittee:*
 - Exotropía intermitente de pequeño o moderado ángulo (< 40 DP), aunque suelen ser necesarias múltiples inyecciones.
 - Endotropía consecutiva o XT residual postquirúrgicas (2 a 8 semanas después de la cirugía).
 - Como suplemento a la retroinserción de los rectos laterales en XT de gran ángulo.
 - Como con el tratamiento quirúrgico, los resultados son mejores cuando existe capacidad de fusión que establezca la alineación ocular.
 - No es efectiva para los patrones en V o en A o para la DVD.

3) Graduación de la fuerza de las recomendaciones:

Balance entre beneficios y riesgos: La toxina botulínica parece ser eficaz en el control de las exotropías intermitentes en niños solo a corto plazo, disminuyendo el porcentaje de éxito con el tiempo de seguimiento de los pacientes. Los riesgos asociados a la inyección de TBA son bajos y la intervención es poco agresiva.

- Recomendación débil a favor:
 - Opción terapéutica intermedia previa a la cirugía.
 - Primera opción en inyecciones múltiples para niños de alto riesgo.
- Recomendación débil en contra:
 - Uso de la toxina como adyuvante a la cirugía.

4) Calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones:

Recomendación débil a favor del uso de TBA en casos individualizados de exotropías intermitentes en niños: C/D2

Puntualizaciones prácticas de los expertos nacionales:

Dra. P Gómez de Liaño, Dra. R Gómez de Liaño
y Dr. JM Rodríguez Sánchez

- Consenso:
 - ✓ La intervención quirúrgica es la medida terapéutica indicada en todos los casos de exotropía en la infancia
 - ✓ La inyección de TBA puede considerarse en niños menores de 3 años con XT intermitente que sufren descompensaciones tan frecuentes, a pesar de las medidas refractivas y anti-supresión, que se presupone o se constata que tienen reducida la estereopsis. En estos casos debemos advertir que la medida es temporal en un intento no demostrado de mejorar la estereopsis y retrasar la cirugía hasta los 4-6 años. En los que alcanzan los 4 años con descompensaciones frecuentes ya no se contempla la inyección de TBA y se opta por la cirugía. En los niños con exotropía constante la primera opción es la quirúrgica, incluso antes de los 4 años.
 - ✓ Es excepcional que se emplee la inyección de TBA para hipocorrecciones quirúrgicas y deben haber transcurrido menos de 3 meses desde la cirugía.

- Discrepancias:
 - ✓ Dosis de toxina botulínica: Hay expertos que optan por emplear dosis pequeñas de 1,5 a 2,5 UI por recto lateral para evitar las hiper-correcciones y quien emplea 5 UI en todos los casos.
 - ✓ Número de veces que se emplea la toxina: Desde probar su eficacia una sola vez hasta repetirla tres veces, como paso previo a indicar la corrección quirúrgica.
 - ✓ En los casos intervenidos de XT quirúrgicamente con ET consecuti-va se puede emplear la TBA en los rectos medios, pero no existe con-senso sobre el momento óptimo ni sobre su utilidad en los músculos desplazados con limitación de la abducción.
- 5) Recomendaciones de investigación futura:
- Estudio observacional sobre la evolución espontánea de la visión binocu-lar en niños ortotrópicos frente a la evolución en niños con exotropia tratados con oclusiones o TBA.
 - Estudio prospectivo con el objetivo de determinar el momento óptimo de la cirugía en cuanto a la edad y a la situación motora y sensorial del niño, comparando la inyección de TBA con el tratamiento convencional de oclusiones alternas o la mera observación.
 - Análisis por subgrupos diferenciando la exotropia básica, el exceso de divergencia y la insuficiencia de convergencia.

PREGUNTA PICO 5: P5

EN PACIENTES CON DESCOMPENSACIÓN
DE UN IV PAR CRANEAL CONGÉNITO,
¿ES ÚTIL LA INYECCIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA,
TANTO EN NIÑOS COMO ADULTOS?

1) Clasificación de la importancia relativa de las variables resultado:

VARIABLES RESULTADO	MEDIA Y RANGO	CLASIFICACIÓN POR CONSENSO
Porcentaje final de éxito desviación (< 10 DP)	7 (3 - 9)	Variable de resultado clave
Porcentaje final de éxito de la tortícolis	8 (2 - 9)	Variable de resultado clave
Según el músculo inyectado: <ul style="list-style-type: none"> • RI contralateral • OI ipsilateral 	6 (1 - 8) 6 (3 - 8)	Variables de resultado importantes
Según la edad: <ul style="list-style-type: none"> • Niños (< 14 años) • Adultos (> 14 años) 	4,5 (1 - 7) 6 (2 - 7)	Variables de resultado importantes
Número de intervenciones totales	7 (3 - 7)	Variable de resultado clave
Momento óptimo de indicación	7,5 (2 - 8)	Variable de resultado clave
Complicaciones	7 (1 - 9)	Variable de resultado clave
Eficiencia	5,5 (2 - 8)	Variable de resultado importante

2) Evaluación de la calidad de la evidencia científica según el tipo de diseño de los estudios:

Se han encontrado seis estudios sobre TBA en la paresia del IV par craneal, todos en pacientes adultos. Sin embargo, solo una serie de casos retrospectiva incluye un 60% de pacientes con paresias de IV par craneales unilaterales congénitas descompensadas (49).

VARIABLES RESULTADO	CALIDAD EVIDENCIA
Porcentaje final de éxito desviación (< 10 DP)	Muy baja
Porcentaje final de éxito de la tortícolis	No existe
Según el músculo inyectado: <ul style="list-style-type: none"> • RI contralateral • OI ipsilateral 	Muy baja Muy baja
Según la edad: <ul style="list-style-type: none"> • Niños (< 14 años) • Adultos (> 14 años) 	No existe Muy baja
Número de intervenciones totales	Muy baja
Momento óptimo de indicación	No existe
Complicaciones	Muy baja
Eficiencia	No existe

Nos dirigiremos, por tanto, al tratamiento con TBA de la descompensación de la paresia del IV par craneal unilateral en adultos:

- Porcentaje de éxito (< 10 DP): Seis de los 7 casos en los que se inyectó TBA en el recto inferior o el oblicuo inferior como primer tratamiento tuvieron que ser intervenidos posteriormente, por lo que el porcentaje de éxito fue del 14%.
- Momento óptimo de indicación: No existen estudios específicos.

- Número de intervenciones totales:
Un 86% de los pacientes precisaron cirugía y por tanto, procedimientos múltiples.
- Complicaciones: No fueron descritas complicaciones permanentes.
- *American Academy of Ophthalmology and the European Board of Ophthalmology Subcommittee*: No existen referencias a esta indicación.

3) Graduación de la fuerza de las recomendaciones:

Balance entre beneficios y riesgos: La escasa literatura científica encontrada señala malos resultados con TBA en la descompensación de paresias del IV par craneal congénitas. A pesar de su seguridad, no se recomienda la toxina en estos casos por su baja eficacia.

- Recomendación débil en contra.

4) Calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones:

Recomendación débil en contra del uso de TBA en la parálisis del IV nervio craneal congénitas descompensadas en adultos con una calidad de la evidencia muy baja: D2

Puntualizaciones prácticas de los expertos nacionales:

Dra. A Galán, Dra. P Gómez de Liaño, Dra. R Gómez de Liaño
y Dr. JM Rodríguez Sánchez

- Consenso:
 - ✓ La primera opción no es para ningún experto la inyección de TBA, aunque se puede considerar en casos excepcionales con desviaciones pequeñas, residuales tras cirugía o en el oblicuo inferior para casos leves con un componente torsional que dificulte la adaptación de

prismas. Aunque el componente torsional suele predominar en los casos adquiridos y no tanto en los congénitos descompensados.

- ✓ Es difícil precisar el momento en que comenzó a descompensarse la paresia, pero si se considera indicada la toxina en algún caso debe ser inyectada precozmente y, salvo a petición del paciente, una sola vez.

- Discrepancias:

- ✓ Músculos donde inyectar: Realmente para los expertos los casos de IV descompensados en los que optan por la inyección de TBA son raros, pero hay quien emplea 5 UI en el recto inferior para desviaciones verticales pequeñas y quien solo la inyecta (2-3 UI) en el oblicuo inferior y si existe componente torsional.

5) Recomendaciones de investigación futura:

- Estudios prospectivos en pacientes con paresia del IV par congénita intervenidos pero hipocorregidos, sobre el efecto de la inyección de TBA frente a la reintervención en la desviación residual sintomática.
- Estudios sobre su utilidad en las parálisis del IV par congénitas en niños.

PREGUNTA PICO 6: P6

EN NIÑOS CON PARÁLISIS DE PAR CRANEAL,
¿ES ÚTIL LA INYECCIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA?

1) Clasificación de la importancia relativa de las variables resultado:

VARIABLES RESULTADO	MEDIA Y RANGO	CLASIFICACIÓN POR CONSENSO
Porcentaje final de éxito desviación (< 10 DP)	7 (4-9)	Variable de resultado clave
Según el par craneal afectado: <ul style="list-style-type: none"> • VI nervio craneal • III nervio craneal • IV nervio craneal 	7 (6-8) 6,5 (3-8) 6,5 (2-8)	Variable de resultado clave Variable de resultado importante Variable de resultado importante
Según la etiología: <ul style="list-style-type: none"> • TCE • Vascular • Tumoral • Otras 	7 (3-7) 7 (5-7) 7 (2-7) 7 (4-8)	Variables de resultado claves
Número total de intervenciones	6,5 (5-8)	Variable de resultado importante
Tiempo hasta resolución	7 (6-8)	Variable de resultado clave
Momento óptimo de indicación	7,5 (6-9)	Variable de resultado clave
Complicaciones	7 (3-9)	Variable de resultado clave
Eficiencia	6,5 (5-8)	Variable de resultado importante

2) Evaluación de la calidad de la evidencia científica según el tipo de diseño de los estudios:

Tan solo se han encontrado tres artículos que hayan incluido solo a niños, de los que se puedan extraer conclusiones específicas para este grupo de edad: un estudio de casos y controles (50), una serie de casos retrospectiva (51) y una carta al editor (52).

VARIABLES RESULTADO	CALIDAD EVIDENCIA
Porcentaje final de éxito desviación (< 10 DP)	Muy baja
Según el par craneal afectado: <ul style="list-style-type: none"> • VI nervio craneal • III nervio craneal • IV nervio craneal 	No existe No existe Baja
Según la etiología: <ul style="list-style-type: none"> • TCE • Vascular • Tumoral • Otras 	No existe No existe Baja No existe
Número total de intervenciones	Muy baja
Tiempo hasta resolución	No existe
Momento óptimo de indicación	No existe
Complicaciones	Baja
Eficiencia	No existe

La escasa evidencia científica que hay publicada específicamente en la población pediátrica hace referencia exclusivamente a la parálisis del VI par craneal.

- Porcentaje de éxito (< 10 DP): Oscila entre 22 al 70%, pero no se ha podido demostrar con un diseño adecuado la superioridad sobre la observación (50, 51).

- Según la etiología:
En la serie de casos retrospectiva no se pudo realizar análisis por subgrupos según las causas (51). En la serie retrospectiva de causa tumoral no hubo diferencias entre los niños tratados y los no tratados para ningún parámetro (50).
- Número total de intervenciones:
Con la escasa evidencia disponible, parece que una inyección de TBA sería suficiente. Los casos en los que se inyectó toxina más tardíamente y los tumorales podrían tener más probabilidades de necesitar una intervención quirúrgica adicional (50, 51).
- Momento óptimo de indicación:
No existen estudios específicos. Merino et al indican la inyección de TBA en el momento del diagnóstico si las causa de la parálisis es tumoral o traumática, mientras esperan al menos 3 meses en casos infecciosos o inflamatorios porque consideran que la probabilidad de resolución espontánea es mayor. Todos los casos que finalmente necesitaron cirugía muscular recibieron la TBA tras 8 a 18 meses de la presentación clínica (51). En la carta al editor se destaca la necesidad de aplicarla precozmente (52).
- Complicaciones:
No se han descrito complicaciones permanentes en estas series (50, 51).
- *American Academy of Ophthalmology and the European Board of Ophthalmology Subcommittee:*
No existen referencias concretas al grupo de edad infantil.

3) Graduación de la fuerza de las recomendaciones:

Balance entre beneficios y riesgos: Los riesgos asociados a la inyección de TBA son bajos. Un argumento que se repite en las discusiones de los artículos y paneles de expertos a favor de la inyección de TBA en las parálisis del VI par en niños es que favorece una recuperación más precoz, evitando así el desarrollo de ambliopía en niños menores de 8 años. Aunque a medio plazo no demuestre ser superior la tasa de recuperación que la observación espontánea. En niños algo mayores, podría contribuir a reducir el tiempo con tortícolis secundaria, pero este es un aspecto que tampoco se ha estudiado específicamente.

- Recomendación débil a favor:
 - Parálisis del VI par craneal adquirida en niños.

4) Calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones:

Recomendación débil a favor del uso de toxina botulínica en la parálisis del VI nervio craneal en niños con una calidad de la evidencia muy baja: D2.

Puntualizaciones prácticas de los expertos nacionales

Dra. A Galán, Dra. P Gómez de Liaño, Dra. R Gómez de Liaño
y Dr. JM Rodríguez Sánchez

-
- Consenso:
 - ✓ La inyección de TBA es la primera opción en las paresias – parálisis agudas del III y VI par craneal en niños que no se resuelven espontáneamente, en el recto medio y recto lateral respectivamente.
 - ✓ El momento óptimo para la inyección es transcurridos entre uno a seis meses desde el evento agudo, si la situación general del paciente lo permite.
 - ✓ Entre 2,5 UI y 5 UI. A dosis de 2,5 UI por músculo, o en casos más evolucionados o severos, 5 UI.
 - Discrepancias:
 - ✓ Número de veces que se inyecta: Hay expertos que optan por hacerlo solo 1 a 2 veces; y otros que repiten las inyecciones periódicamente si persiste la paresia hasta que haya finalizado el tratamiento sistémico.
 - ✓ En el papel de la TBA como complemento a la cirugía, previamente o en el mismo acto quirúrgico, aunque sí es una opción mayoritaria para las hipocorrecciones residuales tras cirugía.
- 5) Recomendaciones de investigación futura:
- Estudios prospectivos y multicéntricos que valoren los beneficios de la inyección de la TBA frente a la observación, especialmente sobre su capacidad de prevenir la ambliopía o sobre la técnica quirúrgica que pueda ser necesaria a medio plazo.
 - Análisis por subgrupos según las causas que han provocado las parálisis.

PREGUNTA PICO 7: P7

EN ADULTOS CON PARÁLISIS DE PAR CRANEAL,
¿ES ÚTIL LA INYECCIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA?

1) Clasificación de la importancia relativa de las variables resultado:

VARIABLES RESULTADO	MEDIA Y RANGO	CLASIFICACIÓN POR CONSENSO
Porcentaje final de éxito desviación (< 10 DP)	8 (6-9)	Variable de resultado clave
Porcentaje final de éxito de la tortícolis/diplopia	8,5 (6-9)	Variable de resultado clave
Según el par craneal afectado: <ul style="list-style-type: none"> • VI nervio craneal • III nervio craneal • IV nervio craneal 	7 (4-9) 6,5 (3-9) 6,5 (2-9)	Variable de resultado clave Variable de resultado importante Variable de resultado importante
Según la etiología: <ul style="list-style-type: none"> • TCE • Vascular • Tumoral • Otras 	7 (3-7) 7 (7-9) 7 (3-7) 7 (5-7)	Variables de resultado claves
Número total de intervenciones	7 (5-8)	Variable de resultado clave
Tiempo hasta resolución	7,5 (6-8)	Variable de resultado clave
Momento óptimo de indicación	8 (7-9)	Variable de resultado clave
Complicaciones	7 (2-9)	Variable de resultado clave
Eficiencia	7 (6-8)	Variable de resultado clave

2) Evaluación de la calidad de la evidencia científica según el tipo de diseño de los estudios:

Se han encontrado un total de 32 estudios en relación con la aplicación de la TBA en adultos con parálisis de par craneal: 2 estudios prospectivos randomizados (53, 54), 3 estudios prospectivos no randomizados (55-57), un estudio retrospectivo comparativo (58), un estudio de casos y controles y 25 series de casos (57, 59-77).

Del total revisado, 22 estudios están relacionados con la parálisis del VI nervio aislada, 7 estudios son relativos a la parálisis del IV nervio adquirida (3 de los cuales incluyen pacientes con etiología congénita), 2 a la parálisis del III nervio, uno analiza conjuntamente III y VI nervio.

VARIABLES RESULTADO	CALIDAD EVIDENCIA
Porcentaje final de éxito desviación (< 10 DP)	Baja
Porcentaje final de éxito de la tortícolis/diplopia	Baja
Según el músculo inyectado: <ul style="list-style-type: none"> • VI nervio craneal • III nervio craneal • IV nervio craneal 	Moderada Baja Baja
Según la etiología: <ul style="list-style-type: none"> • TCE • Vascular • Tumoral • Otras 	Moderada Moderada Baja Baja
Número total de intervenciones	Baja
Tiempo hasta la resolución	Baja
Momento óptimo de indicación	Baja
Complicaciones	Baja
Eficiencia	No existe

- Porcentaje final de éxito desviación (< 10 DP) y porcentaje final de éxito de la tortícolis/diplopía.
 - VI par craneal:
 - Porcentajes de éxito para la parálisis del VI aguda (< 6-12 semanas, según los autores) parcial o total, y en función de la etiología:
 - Vascular o idiopática: 86-100%.
 - Traumática: 38-73%.
 - Tumoral: 38-57%.
 - Porcentajes de éxito para la parálisis del VI crónica (> 6-24 semanas, según los autores) y completa: 10-43%

En los escasos estudios con grupo control, los porcentajes de recuperación espontánea fueron del 71-91% para las parálisis del VI agudas (< 6-12 semanas) y del 15% para las crónicas (> 24 semanas). En un estudio con parálisis traumáticas completas (69), el porcentaje de recuperación espontánea dentro de las primeras 24 semanas fue de 26% frente al 64% de éxito en los pacientes tratados con toxina dentro de las 12 primeras semanas (69).

- III par craneal:

Solo un estudio analiza la parálisis del III aguda de origen traumático y su tratamiento mediante TBA en el recto lateral, con un porcentaje de éxito para la desviación horizontal del 78% (70). No hay estudios con grupo control.
- IV par craneal:

Un estudio en parálisis del IV de menos de 2 años de evolución y origen traumático obtiene un porcentaje de éxito con toxina en el oblicuo inferior del 62% (57). No hay estudios con grupo control.

Otros factores analizados:

- Prevención de la contractura del músculo antagonista
No hay evidencia respecto al papel de la toxina en la prevención de la contractura del músculo antagonista. Sin embargo, hay estudios que in-

dican su utilidad como método de evaluación de la función del recto lateral en aquellos casos en que se haya establecido algún grado de contractura del recto medio. En un estudio no controlado, con parálisis del VI de más de 6 meses de evolución, el tratamiento con toxina previo a la cirugía permitió evitar la cirugía del recto medio en el 67% de las parálisis unilaterales y en el 40% de las bilaterales con recuperación parcial en el ojo menos afectado (64).

– Coadyuvante de la cirugía

La toxina asociada a la cirugía parece simplificar la intervención quirúrgica necesaria en las parálisis del VI no recuperadas. No hay evidencia suficiente respecto del momento óptimo de la inyección: preoperatoria, intraoperatoria o postoperatoria.

También se ha descrito su uso aislado o asociado a cirugía en las parálisis del IV unilaterales y bilaterales, en oblicuo inferior con más frecuencia que en recto inferior. Se ha descrito como tratamiento inicial en el oblicuo inferior, en las parálisis del IV unilaterales con mayor componente torsional (77). Una serie de casos describe el uso de toxina en las hipercorrecciones quirúrgicas de las parálisis del IV nervio, sola o como coadyuvante de la cirugía.

– Factores de mal pronóstico

Se han descrito como factores de mal pronóstico para las parálisis del VI tras el tratamiento con TBA: tiempo de evolución superior a 3 meses, desviación superior a 60 DP, limitación abducción -5 , además de la etiología tumoral y traumática (75). En otro estudio los factores de riesgo de mal pronóstico en la recuperación de las parálisis del VI de origen traumático son la parálisis total, parálisis bilateral y el género femenino, aunque no hay base biológica para la asociación de género (67).

• Número de intervenciones totales:

La mayoría de los estudios refieren una media de entre 1 y 2 inyecciones de TBA.

• Tiempo hasta resolución:

Un estudio define el éxito del tratamiento con toxina como resolución de los síntomas antes de los 30 días, y la recuperación espontánea en el grupo control entre 30-60 días (Martín 2006).

- Momento óptimo de la indicación:
En la mayoría de los estudios se considera el tratamiento con toxina en las parálisis agudas definidas como < 6-12 semanas.
- Complicaciones:
Las incidencias de las complicaciones más frecuentemente descritas son: 5-55% de ptosis palpebral, 16-42% de desviación vertical, 13-16% de hemorragias subconjuntivales. No se han encontrado datos de hipercorrecciones horizontales permanentes, ni de perforación escleral. Tampoco se ha encontrado ningún dato de reacción sistémica.

– Eficiencia: No hay estudios al respecto.

3) Graduación de la fuerza de las recomendaciones:

Los riesgos asociados a la inyección de toxina botulínica son bajos. Las indicaciones descritas, independientemente de la etiología, para el tratamiento especialmente de las parálisis del VI y del IV par y a veces del III (solo para la parálisis del recto medio) adquiridas, serían (33):

- Recomendación fuerte a favor:
 - Tratamiento de las parálisis del VI par craneal agudas < 6-12 semanas de evolución.

La mayoría de los autores están de acuerdo en el uso de la TBA como tratamiento que permite la recuperación precoz de la sintomatología mejorando la calidad de vida, con aumento del campo visual binocular libre de diplopía y corrección del tortícolis compensador, aunque a largo plazo la tasa de recuperación es similar con observación (33).

- Recomendación débil a favor:
 - Tratamiento de las parálisis del III y IV par craneal agudas < 6-12 semanas de evolución.
 - Tratamiento crónico paliativo en pacientes que no son buenos candidatos a la cirugía de estrabismo y/o con lesiones tumorales intratables.
 - Tratamiento coadyuvante a la cirugía de trasposición muscular para las parálisis crónicas.

- Recomendación fuerte en contra:
 - Tratamiento de las parálisis crónicas.

No se puede considerar efectiva en estrabismos paralíticos crónicos, de modo que, si a los seis meses no se ha resuelto, está indicado el tratamiento quirúrgico (33). Sin embargo, puede tener un papel diagnóstico diferenciando la parálisis total de la parcial, lo cual permitiría orientar la indicación quirúrgica (cirugía clásica de retroinserción – resección frente a transposiciones musculares).

4) Calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones:

Recomendación fuerte a favor del uso de TBA para la parálisis aguda del VI par craneal con una calidad de la evidencia moderada B1 y débil para el resto de las parálisis agudas con calidad de la evidencia baja o muy baja C/D 2.

Puntualizaciones prácticas de los expertos nacionales:

Dra. A Galán, Dra. P Gómez de Liaño, Dra. R Gómez de Liaño
y Dr. JM Rodríguez Sánchez

- Consenso:
 - ✓ La inyección de TBA es considerada una excelente primera opción en las paresias adquiridas recientes del VI par oculomotor; y con más matices, en las paresias del IV y III incompleto sin ptosis palpebral.
 - ✓ Tener en cuenta la repercusión sobre la capacidad de vida del paciente que sufre diplopia para inyectarla o hacerlo más precozmente.
 - ✓ En los casos traumáticos, tumorales y bilaterales que no mejoran espontáneamente hay consenso en inyectar la toxina botulínica precozmente, desde el primer mes de evolución.
 - ✓ La indicación de toxina botulínica se reduce considerablemente tras el año de evolución, salvo en el VI par craneal que puede emplearse como complemento previo a la cirugía de suplencia muscular.

- ✓ Dosis de 2,5 UI a 5 UI, mayor en las causas traumáticas o tumorales, con mayor contractura o mayor ángulo de desviación.
 - ✓ Hay expertos que consideran que la inyección de TBA incrementa la probabilidad de resolución respecto a la evolución espontánea (efecto curativo) y otros que simplemente acelera la recuperación o que simplifica la cirugía posterior al reducir las contracturas secundarias, especialmente en casos severos. En los casos microvasculares, se emplea especialmente para mejorar la calidad de vida del paciente al acelerar la resolución espontánea que se produciría igualmente a medio plazo. Lamentablemente, a veces se emplea de forma compasiva en pacientes a los que no se les puede proporcionar otra solución por su estado general o su expectativa de vida.
 - Discrepancias:
 - ✓ En los casos de origen idiopático, vascular o inflamatorio, hay quien opta por esperar la resolución espontánea hasta 6 meses y quien la pone si no ha mejorado al mes de evolución.
 - ✓ Número de veces que se inyecta: Hay expertos que optan por hacerlo solo 1 a 2 veces; y otros que repiten las inyecciones periódicamente si persiste la paresia hasta que se pueda realizar la cirugía.
 - ✓ En el papel de la TBA como complemento a la cirugía, previamente o en el mismo acto quirúrgico, aunque sí es una opción mayoritaria para las hipocorrecciones residuales tras cirugía.
- 5) Recomendaciones de investigación futura:
- Ensayos clínicos aleatorizados para el tratamiento de las parálisis del III y IV par craneales con TBA frente a la observación.
 - Estudios sobre si la inyección de TBA acelera el tiempo de resolución y si esto tiene efectos sobre la calidad de vida.
 - Estudios que establezcan si es útil el uso coadyuvante a la cirugía y el momento óptimo de inyección (preoperatoria, intraoperatoria o postoperatoria).

PREGUNTA PICO 8: P8
EN NIÑOS CON NISTAGMUS CONGÉNITO,
¿ES ÚTIL LA INYECCIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA?

1) Clasificación de la importancia relativa de las variables resultado:

VARIABLES RESULTADO	MEDIA Y RANGO	CLASIFICACIÓN POR CONSENSO
Mejoría de la agudeza visual	7,5 (6 - 9)	Variable de resultado clave
Resultados sobre el tortícolis	8,5 (6 - 9)	Variable de resultado clave
Momento óptimo de indicación	7,5 (4 - 9)	Variable de resultado clave
Complicaciones	7 (2 - 9)	Variable de resultado clave
Eficiencia	6,5 (3 - 7)	Variable de resultado importante

2) Evaluación de la calidad de la evidencia científica según el tipo de diseño de los estudios:

Tan solo se han encontrado cuatro artículos publicados y se trata de dos series de casos clínicos (78, 79) y dos casos clínicos (80, 81). En ninguno de estos artículos se hace referencia al efecto sobre el tortícolis, el momento óptimo de indicación o la eficiencia.

Respecto a la mejoría de la agudeza visual, se describe una mejoría transitoria en 7 de 10 casos clínicos, por la que la inyección de TBA en varios casos se valoró como una herramienta de predicción de la utilidad de la cirugía sobre los músculos, que finalmente se llevó a cabo en 3 de estos 10 casos. Otros 3 adultos solicitaron inyecciones de TBA repetidas. Estos 10 casos fueron tratados con inyección de TBA entre los 6 y 67 años de edad. No se describen complicaciones en ninguno de los casos clínicos.

- *American Academy of Ophthalmology and the European Board of Ophthalmology Subcommittee:*

No existen referencias para esta indicación.

3) Graduación de la fuerza de las recomendaciones:

No se puede establecer una recomendación en el momento actual dada la escasa evidencia científica disponible en la actualidad.

4) Calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones:

Con el nivel de evidencia actual (D), no existen argumentos a favor ni en contra para poder establecer un nivel de recomendación en el uso de TBA para el nistagmus congénito.

Puntualizaciones prácticas de los expertos nacionales:

Dra. P Gómez de Liaño, Dra. R Gómez de Liaño
y Dr. JM Rodríguez Sánchez

- **Consenso:**
 - ✓ Aquellos que indican la inyección de toxina botulínica lo hacen al espacio retrobulbar por vía subtenoniana (5 – 10 UI) cuando no hay posición de bloqueo; e intramuscular (media de 2,5 UI) cuando hay estrabismo asociado o un tortícolis compensatorio buscando la posición de bloqueo.
- **Discrepancias:**
 - ✓ En la utilidad de la toxina botulínica en el nistagmus congénito.
 - La opinión más extendida es que no tiene utilidad como tratamiento definitivo del tortícolis compensatorio, aunque ocasionalmente se puede emplear con fines predictivos del resultado quirúrgico.

- Se dividen las opiniones, sin embargo, respecto a sus efectos sobre la visión, entre quien cree que no se ha demostrado su eficacia y no la indica, y quien cree que puede tener un efecto beneficioso inyectada antes del año o año y medio de edad.

5) Recomendaciones de investigación futura:

- Ensayo clínico aleatorizado en niños menores de 2 años con nistagmus congénito en los que no se observe una mejoría espontánea de la agudeza visual, con esta como principal variable resultado.
- Ensayo clínico aleatorizado en niños con nistagmus congénito y tortícolis en los que se compare la inyección al espacio retrobulbar, con la inyección sobre los músculos implicados en la posición de bloqueo y la observación.

PREGUNTA PICO 9: P9

¿CUÁL ES LA TÉCNICA DE INYECCIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA Y DOSIS MÁS EFICACES Y SEGURAS?

1) Clasificación de la importancia relativa de las variables resultado:

VARIABLES RESULTADO	MEDIA Y RANGO	CLASIFICACIÓN POR CONSENSO
Resultados y seguridad con el uso de EMG frente a no	7 (3 - 8)	Variable de resultado clave
Resultados y seguridad con inyección con músculo expuesto o transconjuntival	7 (7 - 8)	Variable de resultado clave
Dosis óptima de toxina botulínica	8 (7 - 9)	Variable de resultado clave
Perfil de seguridad sistémico	8,5 (6 - 9)	Variable de resultado clave

2) Evaluación de la calidad de la evidencia científica según el tipo de diseño de los estudios:

Se han encontrado siete estudios sobre técnica de inyección, dosis y seguridad: un ensayo clínico aleatorizado (9), un estudio prospectivo de cohortes (82), una serie de casos prospectiva (28), tres retrospectivos (68, 83, 84) y un estudio experimental transversal (85).

- Resultados y seguridad con el uso de EMG:
No se dispone de ningún estudio que haya comparado los resultados y la seguridad de la inyección de TBA con y sin EMG. Kao et al concluyeron que la inyección en el músculo recto medio en pacientes con paresia del VI par craneal sin EMG era una técnica segura, eficaz y coste-efectiva,

pero sin contar con grupo control (68). Chen et al realizaron un ensayo clínico comparando la inyección de toxina botulínica aislada con su asociación con hialuronato sódico, sin emplear EMG. Los resultados fueron buenos y equivalentes, excepto en la incidencia de ptosis complicada postinyección, que fue mayor en el grupo de toxina aislada (9). Rowe et al evaluaron los resultados de la inyección de TBA según la intensidad de la señal del EMG, y no encontraron relación entre la calidad de la señal y la eficacia de la inyección, aunque el seguimiento fue de tan solo dos semanas (82).

- Resultados y seguridad con inyección con músculo expuesto o transconjuntival:

No se ha encontrado ningún estudio que compare ambas técnicas.

- Dosis óptima de toxina botulínica:

Moguel et al estudiaron histopatológicamente músculos de conejos a los que se les había inyectado dosis crecientes de TBA, llegando a la conclusión de que dosis altas (20-50 U) producen más daño muscular y que las reinyecciones evitan la regeneración muscular (85).

Çener trató exo y endotropias con dosis crecientes de TBA, concluyendo que con dosis < 10 UI se obtienen resultados equiparables que con dosis superiores, con las que además aumentan las complicaciones (ptosis y desviaciones verticales) (83). Abbasoglu et al también estudiaron los resultados tras inyecciones de dosis crecientes de TBA y observaron que las ET son más dosis-dependientes y los resultados postinyección son más predecibles que en las XT (84).

- Perfil de seguridad sistémico:

No se han encontrado estudios sobre la seguridad sistémica de la TBA, aunque en ninguno de los estudios evaluados se refieren complicaciones sistémicas. Chipont publicó un serie de 40 casos prospectiva en la que la anestesia se realizó con sevoflurano sin complicaciones (28).

3) Graduación de la fuerza de las recomendaciones:

La toxina botulínica es un tratamiento útil con pocas complicaciones sistémicas. Se recomiendan dosis bajas, que son eficaces y provocan menos complicaciones locales.

- Recomendación débil a favor:
 - Emplear dosis < 10 UI, que son eficaces y generan menos complicaciones que dosis superiores. Aunque las desviaciones sean grandes son preferibles las dosis bajas y, en caso de recidiva, las reinyecciones.
 - La asociación de hialuronato a la TBA para evitar ptosis palpebral, aunque en el ensayo citado la incidencia de esta complicación con toxina botulínica aislada es superior a la publicada en otros artículos.
- No existen evidencias científicas que permitan dilucidar las ventajas del uso del EMG.

4) Calidad de la evidencia científica:

Moderada / Baja (B/C2).

Puntualizaciones prácticas de los expertos nacionales:

Dra. A Galán, Dra. P Gómez de Liaño, Dra. R Gómez de Liaño
y Dr. JM Rodríguez Sánchez

-
- Consenso:
 - ✓ Todos los expertos suelen inyectar la TBA con asistencia electromiográfica, pero no lo consideran imprescindible para los rectos horizontales. Sí para los rectos verticales o los oblicuos.
 - ✓ Para aquellos que no dispongan de EMG, aconsejan la localización e inyección transconjuntival. Salvo en la inyección simultánea a la cirugía muscular que se puede aprovechar tener los músculos expuestos.
 - ✓ Todos consideran la inyección de toxina botulínica de bajo riesgo de complicaciones.
 - ✓ Existe poca experiencia en el uso adyuvante de ácido hialurónico.
 - Discrepancias:
 - ✓ En el tiempo entre inyecciones en caso de hipocorrección y en si en las consiguientes inyecciones suben la dosis o no.

5) Recomendaciones de investigación futura:

- Estudios prospectivos y randomizados de una muestra amplia y homogénea para la edad, número de músculos, dosis de TBA, tipo de patología, y tipo de anestesia utilizada, que comparen los resultados conseguidos con la TBA según sea inyectada o no bajo control electromiográfico.
- Realizar estudios que comparen la inyección transconjuntival, la subtenoniana y la inyección con visualización directa del músculo.
- Realizar ensayos clínicos para evaluar la dosis óptima de TBA en las distintas patologías y grupos de edad.

DIFUSIÓN E IMPLEMENTACIÓN DE LA GCP

El término implementación es el más aceptado para referirse a la introducción de la evidencia científica en la práctica en un entorno clínico. Según Grol et al, la implementación corresponde a un proceso planificado para la introducción de manera sistemática de una innovación o de cambios de valor probado, para ser llevados a cabo en un entorno concreto a distintos niveles de decisión (servicio clínico, organización o sistema sanitario) (86).

1) Análisis de facilitadores y dificultades

FACILITADORES	DIFICULTADES
Disponibilidad de la red de difusión de la SEEOP a todos sus socios e interesados	Ausencia de asociaciones de pacientes con estrabismo
Origen de la GPC en las demandas de los profesionales	Cultura en el uso de toxina botulínica según “escuelas”
Disponibilidad de la TBA en los centros sanitarios	Uso fuera de indicación
Difusión entre la población general de la existencia de la TBA como opción terapéutica	Múltiples interrogantes sin evidencia científica de calidad
Amplia experiencia en el uso de TBA	Variabilidad clínica
Red de expertos colaboradores	

2) Indicadores

- Creación en la página web de la SEEOP de un notificador de complicaciones clasificadas como “eventos centinela” (proceso o resultado grave o indeseable) de forma anónima: perforación del globo ocular, hematoma retrobulbar, pérdida visual... Recordatorios a los socios a través de notificaciones sobre su disponibilidad e interés general.
- Encuestas a los profesionales usuarios de toxina botulínica sobre los cambios en la práctica clínica.
- Ofrecimiento de la web de la SEEOP como punto de encuentro para estudios multicéntricos sobre toxina botulínica.
- Registro de proyectos de investigación sobre toxina botulínica.

3) Plan de difusión general

- Presentación de la GPC en los congresos de la Sociedad Española de Oftalmología y de la Sociedad Española de Estrabología y Oftalmología Pediátrica.
- Envío de una copia electrónica de la GPC completa a cada uno de los socios de la SEEOP.
- Acceso libre y gratuito a la GPC desde la web oficial de la SEEOP, con publicidad en la web y la revista de la SEO para que cualquier profesional de la oftalmología tenga conocimiento de su disponibilidad.
- Difusión de la disponibilidad de la GPC en las sociedades científicas de oftalmología de cada Comunidad Autónoma.
- Puesta en conocimiento de la existencia de la guía a otras sociedades científicas a las que les pueda resultar de interés como la Sociedad Española de Pediatría o la Sociedad Española de Neurología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arnesto MG. 14.1 Calidad asistencial: Concepto, dimensiones y desarrollo operativo. 1-35.
2. Conde Olasagasti J. 14.2 Retos de racionalidad en la práctica clínica. 2014.
3. Gómez de Liaño R, Gómez De Liaño P, Guadilla Borrás A, Merino P. Toxina botulínica en el estrabismo. Estado actual del tratamiento del estrabismo. 2012. p. 35-56.
4. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol*. 1973 Dec [cited 2014 Jan 22]; 12(12): 924-7.
5. Food and Drug Administration. FDA Botox. *J Chem Inf Model*. 2013; 53: 1689-99.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Botox. 2014.
7. Elliott S, Shafiq A. Interventions for infantile esotropia (Review). 2013; (7).
8. Fj R, Cp N. Botulinum toxin for the treatment of strabismus (Review). 2012; (2).
9. Chen J, Deng D, Zhong H, Lin X, Kang Y, Wu H, et al. Botulinum toxin injections combined with or without sodium hyaluronate in the absence of electromyography for the treatment of infantile esotropia: a pilot study. *Eye (Lond)*. 2013; 27(3): 382-6.
10. Ing MR. Botulinum alignment for congenital esotropia. *Ophthalmology*. 1993; 100: 318-22.
11. Tejedor J, Rodríguez JM. Early retreatment of infantile esotropia: comparison of reoperation and botulinum toxin. *Br J Ophthalmol*. 1999; 83 (February 2008): 783-7.
12. Ameri A, Mirmohammadsadeghi A, Makateb A, Bazvand F, Hosseini S. Clinical outcomes of botulinum toxin injection in patients with cerebral palsy and esotropia. *Strabismus*. 2015; 23(1): 8-13.
13. de Alba Campomanes AG, Binenbaum G, Campomanes Eguiarte G. Comparison of botulinum toxin with surgery as primary treatment for infantile esotropia. *J AAPOS*. 2010 Apr [cited 2014 Jan 13]; 14(2): 111-6.
14. Arroyo-Yllanes ME, Pérez-Pérez JF, Murillo-Murillo L. Results with botulinum toxin in patients with esotropia and psychomotor deficit. *Cir Cir*. Jan [cited 2014 Jan 27]; 77(1): 9-12.
15. McNeer KW, Spencer RF, Tucker MG. Observations on bilateral simultaneous botulinum toxin injection in infantile esotropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1994; 31(4): 214-9.

16. McNeer KW, Tucker MG, Spencer RF. Botulinum toxin management of essential infantile esotropia in children. *Arch Ophthalmol*. 1997 Nov [cited 2014 Jan 13]; 115(11): 1411-8.
17. McNeer KW, Tucker MG, Guerry CH, Spencer RF. Incidence of stereopsis after treatment of infantile esotropia with botulinum toxin A. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. Jan [cited 2014 Jan 13]; 40(5): 288-92.
18. Baggesen K, Arnljot HM. Treatment of congenital esotropia with botulinum toxin type A. *Acta Ophthalmol*. 2011 Aug [cited 2014 Jan 13]; 89(5): 484-8.
19. 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*. American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; 2012 Jun [cited 2014 Jan 13]; 16(3): 269-73.
20. 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 Mar [cited 2014 Jan 13]; 153(3): 560-3.
21. Ruiz MF, Moreno M, Sánchez-Garrido CM, Rodríguez JM. Botulinum treatment of infantile esotropia with abduction nystagmus. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 2000. p. 196-205.
22. Ruiz Guerrero MF, Moreno López M, Álvarez García M, García de Arribas S, Núñez Sánchez A, Rodríguez Sánchez J. Desviaciones verticales y síndromes alfabéticos en la endotropía congénital tratada precozmente con toxina botulínica. *Acta Estrabológica*. 1997. p. 73-9.
23. Estevez-Jorge B, García-González M, Ramos-Ramos J, Boza-Chirino J. Tratamiento de la endotropía de aparición precoz con toxina botulínica. 2004; 3: 119-25.
24. McNeer KW, Tucker MG, Spencer RF. Botulinum toxin management of essential infantile esotropia in children. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115 (November): 1411-8.
25. Ing M. Outcome of surgical alignment before 6 months of age for congenital esotropia. *Ophthalmology*. 1995; 102: 2041-5.
26. Arroyo-Yllanes ME, Pérez-Pérez JF, Murillo-Murillo L. Resultados con la aplicación de toxina botulínica en pacientes con endotropía y retraso psicomotor. 2009; (1): 9-12.
27. Habot-Wilner Z, Spierer A, Glovinsky J, Wygnanski-Jaffe T. Bilateral medial rectus muscle recession: results in children with developmental delay compared with normally developed children. *J AAPOS*. 2006; 10: 150-4.
28. Benabent EC, García Hermosa P, Arrazola MT, Alió y Sanz JL. Botulinum toxin injection without electromyographic assistance. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. Jan [cited 2014 Jan 22]; 39(4): 231-4.
29. Scott A, Magoon E, McNeer K, Stager M. Botulinum treatment of childhood strabismus. *Ophthalmology*. 1990; 97: 1434-8.

30. Scott AB, Magoon EH, McNeer KW, Stager DR. Botulinum treatment of strabismus in children. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1989; 87: 174-80.
31. Tejedor J, Gutiérrez C, Rodríguez J. Eficacia de la toxina botulínica tras cirugía de la esotropía en niños. *Acta estrabológica.* 1998; 27: 97-102.
32. Gómez de Liaño R, Rodríguez J, De Andrés M, Gómez de Liaño Sánchez P. Tratamiento del estrabismo convergente con cirugía o con toxina botulínica. *Acta estrabológica.* 1996; (25): 147-53.
33. Melorose J, Perroy R, Careas S. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus.* American Academy of Ophthalmology, Subcommittee European Board of Ophthalmology, editors.
34. Tejedor J, Rodríguez JM. Long-term outcome and predictor variables in the treatment of acquired esotropia with botulinum toxin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001 Oct; 42(11): 2542-6.
35. Flores-Reyes EM, Castillo-López MG, Toledo-Silva R, Vargas-Ortega J, Murillo-Correa CE, Aguilar-Ruiz A. Uso de toxina botulínica A en el tratamiento de las endotropías parcialmente acomodativas. *Arch Soc Esp Oftalmol. SEGO;* 2016; 91(3): 120-4.
36. Tejedor J, Rodríguez JM. Retreatment of children after surgery for acquired esotropia : reoperation versus botulinum injection. 1998; 110-4.
37. Minguini N, de Carvalho KMM, Bosso FLS, Hirata FE, Kara-José N. Surgery with intraoperative botulinum toxin-A injection for the treatment of large-angle horizontal strabismus: a pilot study. *Clinics (São Paulo).* 2012; 67(3): 279-82.
38. Jarrín E, Arranz Márquez E, Yebra González L, García Gil de Bernabé J. Aplicaciones clínicas de la toxina botulínica en el estrabismo: estudio de las inyecciones realizadas durante un año en un hospital general. *Arch Soc Esp Oftalmol. SEGO;* 2016; 91(3): 114-9.
39. Gardner R, Dawson EL, Adams GG, Lee JP. Long-term management of strabismus with multiple repeated injections of botulinum toxin. *J AAPOS. American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus;* 2008; 12(6): 569-75.
40. Dawson ELM, Lee JP. Does Botulinum toxin have a role in the treatment of small-angle esotropia? *Strabismus.* 2004 Dec [cited 2014 Apr 21]; 12(4): 257-60.
41. Bansal S, Khan J, Marsh IB. The role of botulinum toxin in decompensated strabismus. *Strabismus.* 2008 [cited 2014 Jan 20]; 16(3): 107-11.
42. Khan J, Kumar I, Marsh IB. Botulinum toxin injection for postoperative diplopia testing in adult strabismus. *J AAPOS.* 2008; 12(1): 46-8.
43. Hancox J, Sharma S, MacKenzie K, Adams G. The effect on quality of life of long-term botulinum toxin A injections to maintain ocular alignment in adult patients with strabismus. *Br J Ophthalmol.* 2012 Jun [cited 2014 Apr 21]; 96(6): 838-40.
44. Joyce KE, Beyer F, Thomson RG, Clarke MP. A systematic review of the effectiveness of treatments in altering the natural history of intermittent exotropia. *Br J Ophthalmol.* 2014; 99(4): 440-50.

45. Etezad Razavi M, Sharifi M, Armanfar F. Efficacy of botulinum toxin in the treatment of intermittent exotropia. *Strabismus*. 2014; 22(4): 176-81.
46. Spencer RF, Tucker MG, Choi RY, McNeer KW. Botulinum toxin management of childhood intermittent exotropia. *Ophthalmology*. 1997 Nov [cited 2014 Jan 20]; 104(11): 1762-7.
47. Owens PL, Strominger MB, Rubin PA, Veronneau-Troutman S. Large-angle exotropia corrected by intraoperative botulinum toxin A and monocular recession resection surgery. *J AAPOS*. 1998; 2(3): 144-6.
48. Moguel S, Martínez-Oropeza S, Orozco L. [Treatment of strabismus associated with psychomotor impairment using botulinum toxin]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2004 Sep [cited 2014 Jan 27]; 79(9): 443-8.
49. Garnham L, Lawson JM, O'Neill D, Lee JP. Botulinum toxin in fourth nerve palsies. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1997 Feb [cited 2014 Apr 21]; 25(1): 31-5.
50. Kerr NC, Hoehn MB. Botulinum toxin for sixth nerve palsies in children with brain tumors. *J AAPOS*. 2001 Feb [cited 2014 Jan 27]; 5(1): 21-5.
51. Merino P, Gómez de Liaño P, Villalobo JMC, Franco G, Gómez de Liaño R. Etiology and treatment of pediatric sixth nerve palsy. *J AAPOS*. 2010 Dec [cited 2014 Jan 27]; 14(6): 502-5.
52. Mittal V, Sachdeva V, Kekunnaya R, Gupta A, Rao B. Etiology and treatment of pediatric sixth nerve palsy. Letter to the editor. *J AAPOS*. 2011; 15: 507-8.
53. Lee J, Harris S, Cohen J, Cooper K, MacEwen C, Jones S. Results of a prospective randomized trial of botulinum toxin therapy in acute unilateral sixth nerve palsy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1994; 31(5): 283-6.
54. Sanjari MS, Falavarjani KG, Kashkouli MB, Aghai GH, Nojomi M, Rostami H. Botulinum toxin injection with and without electromyographic assistance for treatment of abducens nerve palsy: a pilot study. *J AAPOS*. 2008 Jun [cited 2014 Jan 22]; 12(3): 259-62.
55. Holmes JM, Beck RW, Kip KE, Droste PJ, Leske DA. Botulinum toxin treatment versus conservative management in acute traumatic sixth nerve palsy or paresis. *J AAPOS*. 2000 Jun [cited 2014 Apr 21]; 4(3): 145-9.
56. Holmes JM, Leske D a, Christiansen SP. Initial treatment outcomes in chronic sixth nerve palsy. *J AAPOS*. 2001; 5(6): 370-6.
57. Bagheri A, Eshaghi M. Botulinum Toxin Injection of the Inferior Oblique Muscle for the Treatment of Superior Oblique Muscle Palsy. *J AAPOS*. 2006; 10(5): 385-8.
58. Bagheri A, Babsharif B, Abrishami M, Salour H, Aletaha M. Outcomes of surgical and non-surgical treatment for sixth nerve palsy. *J Ophthalmic Vis Res*. 2010; 5(1): 32-7.
59. Elston JS, Lee JP. Paralytic strabismus: the role of botulinum toxin. *Br J Ophthalmol*. 1985; 69(12): 891-6.
60. Fitzsimons R, Lee J, Elston J. The role of botulinum toxin in the management of sixth nerve palsy. *Eye (Lond)*. 1989 Jan [cited 2014 Apr 21]; 3 (Pt 4): 391-400.

61. Wagner RS, Frohman LP. Long-term results: botulinum for sixth nerve palsy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. Jan [cited 2014 Apr 21]; 26(3): 106-8.
62. Murray AD. Early botulinum toxin treatment of acute sixth nerve palsy. *Eye*. 1991; 5 (Pt 1): 45-7.
63. Saad N, Lee J. The role of botulinum toxin in third nerve palsy. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1992; 20: 121-7.
64. Riordan-Eva P, Lee JP. Management of VIth nerve palsy—avoiding unnecessary surgery. *Eye (Lond)*. 1992; 6 (Pt 4): 386-90.
65. Aroichane M, Repka MX. Outcome of sixth nerve palsy or paresis in young children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. Jan [cited 2014 Jan 27]; 32(3): 152-6.
66. Quah BL, Ling YLF, Cheong PYY, Balakrishnan V. A review of 5 years' experience in the use of botulinum toxin A in the treatment of sixth cranial nerve palsy at the Singapore National Eye Centre. *Singapore Medical Journal*. 1999. p. 405-9.
67. Holmes JM, Beck RW, Kip KE, Droste PJ, Leske DA. Predictors of nonrecovery in acute traumatic sixth nerve palsy and paresis. The authors have no financial interests in the products or devices mentioned herein. *Ophthalmology*. 2001; 108(8): 1457-60.
68. Kao LY, Chao AN. Subtenon injection of botulinum toxin for treatment of traumatic sixth nerve palsy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2003; 40(1): 27-30.
69. Hung H-L, Kao L-Y, Sun M-H. Botulinum toxin treatment for acute traumatic complete sixth nerve palsy. *Eye (Lond)*. 2005 Mar [cited 2014 Apr 21]; 19(3): 337-41.
70. Talebnejad MR, Sharifi M, Nowroozzadeh MH. The role of Botulinum toxin in management of acute traumatic third-nerve palsy. *J AAPOS*. 2008 Oct [cited 2014 Apr 21]; 12(5): 510-3.
71. Merino P, Gómez De Liaño P, García C, Bartolomé G, Rodríguez C, De Juan L. Parálisis bilateral del IV par y toxina botulínica. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2004; 79.
72. Martínez-Gómez MG, Galán-Terraza A, Díaz-Cascajosa J, Fernández-Martínez E, Puig Galy J. Transposición de los rectos verticales y toxina botulínica intraoperatoria en la parálisis crónica del sexto par. *Acta Estrabológica*. 2001; 1: 7-11.
73. Torres A, Gutiérrez C, Reyes M, Fernández C, Rodríguez-Sánchez J. Parálisis adquirida del IV par. Tratamiento precoz con toxina botulínica. *Acta Estrabológica*. 1997; 26: 91-3.
74. Cabrera-López F, Garabito-Cociña I, Rodríguez-Sánchez, JM. Tratamiento precoz de las parálisis totales del sexto par con toxina botulínica. *Acta estrabológica*. 1996; 25: 127-131.
75. Amorós-García S, González-Manrique M, Cabrera-López F, Fernández-Escámez C, Nuñez-Sánchez A, Rodríguez-Sánchez J. Parálisis del sexto par: Factores influyentes en la eficacia del tratamiento con toxina botulínica. *Acta Estrabológica*. 1997; 26: 43-50.

76. Martín-Nalda S, Galán-Terraza A, Zapata-Victori M, Fonollosa-Calduch A, Bisbe-López L. Toxina botulínica en el tratamiento de la parálisis aguda y aislada del sexto nervio craneal de origen vascular. *Acta Estrabológica*. 2006; 2: 61-7.
77. Contreras I, Noval S, Rodríguez Sánchez JM. Toxina botulínica en el oblicuo inferior en parálisis del IV par craneal. *Acta Estrabológica*. 2016; 3: 121-126.
78. Liu C, Gresty M, Lee J. Management of symptomatic latent nystagmus. *Eye*. 1993; 550-3.
79. Carruthers J. The treatment of congenital nystagmus with Botox. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. Jan [cited 2014 Feb 3]; 32(5): 306-8.
80. Hernández-García E, Gómez-De-Liaño-Sánchez R. [Use of botulinum toxin in a patient with pendular congenital nystagmus]. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2012 Oct [cited 2014 Feb 3]; 87(10): 330-2.
81. Thomas R, Mathai A, Braganza A, Billson F. Periodic alternating nystagmus treated with retrobulbar botulinum toxin and large horizontal muscle recession. *Indian J Ophthalmol*. 1996 Sep [cited 2014 Feb 3]; 44(3): 170-2.
82. Rowe FJ, Noonan CP, Batra R. Dose effect of botulinum toxin a in heterotropia and heterophoria. *Strabismus*. 2010; 18(1): 3-7.
83. Sener EC, Sanac AS. Efficacy and complications of dose increments of botulinum toxin-A in the treatment of horizontal comitant strabismus. *Eye*. 2000; 14 (Pt 6): 873-8.
84. Abbasoglu OE, Sener EC, Sanac AS. Dose-effect relation of botulinum a treatment. 1996; 385-91.
85. Moguel-Ancheita S, Valdés-Barrena A, Rodríguez-Rivera R. Efecto de diferentes dosis de toxina botulínica en músculos extraoculares de conejos Nueva Zelanda. *Acta Estrabológica*. 2014; 1: 39-46.
86. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SN.

ANEXO 1: ACRÓNIMOS

DP:	Dioptrias prismáticas
DVD:	Desviación vertical disociada
EMG:	Electromiograma
ET:	Endotropia
GPC:	Guía de práctica clínica
PICO:	<i>patient, population, intervention, comparator, outcome</i>
SEEOP:	Sociedad Española de Estrabología y Oftalmología Pediátrica
TBA:	Toxina botulínica tipo A
XT:	Exotropia

