

17234



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda G.
División de Oftalmología

62

USO DE LA TOXINA BOTULINICA TIPO A EN EL BLEFAROSPASMO Y EN EL ESPASMO HEMIFACIAL

2001

TESIS DE POSTGRADO
Que para obtener el título de
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGIA

Presenta:

Dr. Luis Alonso Rodríguez Villarreal



IMSS

TUTOR: Dr. Francisco Aguilar Rebolledo
Investigador Asociado "C" Unidad de Investigación en
Epidemiología Clínica y Servicio de Neurología
Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

México, D. F.

Junio ~~1999~~

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Niels H. Wachter Rodarte
Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital de Especialidades
Dr. Bernardo Sepúlveda G.
Centro Médico Nacional Siglo XXI

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
JUN. 24 1999
SECIATURA DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

Dr. Francisco Aguilar Rebolledo
Investigador Asociado Unidad de Investigación en
Epidemiología Clínica y Servicio de Neurología
Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. Rita Rios Prado
Médico adscrito al Departamento de Oftalmología
Hospital de Especialidades
Dr. Bernardo Sepúlveda G.
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Enrique Garza Ruiz
Jefe de la División de Oftalmología
Hospital de Especialidades
Dr. Bernardo Sepúlveda G.
Centro Médico Nacional Siglo XXI

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
SET. 5 2000
Unidad de Enseñanza e Investigación

**USO DE LA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A EN EL
BLEFAROESPASMO Y EN EL ESPASMO HEMIFACIAL.**

AUTOR: DR. LUIS ALONSO RODRIGUEZ VILLARREAL.

División de oftalmología
Hospital de especialidades
Dr. Bernardo Sepúlveda G.
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social.

TUTOR: DR. FRANCISCO AGUILAR REBOLLEDO.

Investigador Asociado "C" Unidad de Investigación en
Epidemiología Clínica y Servicio de Neurología.
Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social.

ASESORA: DRA. RITA RÍOS PRADO

Médico adscrito al departamento de Oftalmología
Hospital de Especialidades
Dr. Bernardo Sepúlveda G.
Centro Médico Nacional Siglo XXI

INDICE

INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION.....	26
HIPOTESIS.....	27
OBJETIVOS.....	28
MATERIAL Y METODOS.....	29
PACIENTES.....	29
ASPECTOS ETICOS.....	30
INVESTIGACION CLINICA.....	30
MEDICAMENTO.....	30
GRAFICA DE GANT.....	31
RESULTADOS.....	32
DISCUSION.....	39
CONCLUSIONES.....	42
BIBLIOGRAFIA.....	44

INTRODUCCION:

Antecedentes históricos.

En años recientes la neurotoxina tipo A del *Clostridium botulinum* ha sido usada con éxito en tratamientos, para los padecimientos que causen hipercontracción focal en el músculo esquelético, tal como (el estrabismo, espasmo hemifacial, distonias focales, y espasticidad del músculo liso como la acalasia).

El pionero de la quimiodenervación como terapéutica sintomática fue Alan B. Scott. Sorprendentemente la idea de la terapéutica con toxina botulinica se desarrolló 160 años antes que Scott, por un médico y poeta Alemán Justinus Kerner (1786-1862).

Kerner publicó la descripción más temprana sistemática de los rasgos clínicos del botulismo en 1817, en el *Tubinger de ciencias naturales y farmacología*.

Subsiguientemente, Kerner publicó dos monografías acerca del botulismo en 1820 y 1822. Su monografía del segundo repaso fueron 155 casos, y se tituló (*El veneno de la gordura o del ácido graso y su efecto en el organismo del animal, una contribución de la substancia tóxica de la salchicha*). Kerner consideró que una substancia tóxica en las salchichas, que llamó "ácido graso", era responsable de la parálisis neuromuscular. Se tituló un capítulo (*Acerca del ácido graso como una droga, como posible terapéutica*).

En este capítulo escribió (pag. 337-50); (*El ácido graso administrado en tales dosis puede restringir la acción de la esfera del sistema nervioso simpático, podría estar en beneficio de las enfermedades que originan hiperexcitación del sistema*). Kerner consideró que el baile de San Vito era una indicación para esta terapéutica. Más tarde en la monografía que Kerner escribió; (*Acerca del ácido graso, es una droga terapéutica*

que pertenece al reino de la hipótesis y se confirmará o se refutará por observación en el futuro). Afortunadamente la visión temprana de Kerner, ha sido realizada por el trabajo de Alan B. Scott y por la investigación subsecuente y continua clínica, en las terapéuticas usando la toxina botulinica en desórdenes neurológicos.

En 1973 Scott publicó los resultados de un estudio en el efecto de la toxina botulinica tipo A, que inyectó en los músculos extraoculares del mono.

Demostraron que la toxina botulinica tipo A produjo parálisis en estos músculos, que revirtieron el efecto despues de 1 a 3 meses. En 1980 Scott informó el uso de toxina botulinica tipo A en humanos como una alternativa para el estrabismo. En estos estudios afirman que la toxina botulinica tipo A que han llamado “el veneno más venenoso” se puede usar efectivamente y seguramente en el tratamiento de desordenes que involucran el músculo afectado. Muchos estudios subsecuentes por Scott y otros han confirmado y extendido estas observaciones originales.

Además de sus estudios en el uso de la toxina botulinica tipo A por desordenes en la función del músculo extraocular, Scott comenzó en el estudio del tratamiento de distonias faciales como el blefaroespasma esencial leve. Esto llevo al uso de la toxina botulinica tipo A en otras distonias faciales y la torticolis espasmódica, subsecuentemente otros grupos han estudiado otras condiciones de función anormal del músculo estriado, incluso temblores clonicos y anomalidades que involucran a esfinteres. Finalmente se ha estudiado en condiciones que involucran el músculo liso y el efecto de la toxina botulinica tipo A en efectos cosméticos.⁽¹⁻³⁾

ANTECEDENTES:

BLEFAROESPASMO;

El blefaroespasma es una distonía craneocervical, progresiva y debilitante caracterizado por un espasmo crónico. Es una contracción involuntaria, persistente y fuerte del músculo Orbicular oculi, causa un cierre firme del párpado y puede durar de un segundo a horas, y la incapacidad puede ser tan severa y hacer al paciente funcionalmente ciego. Hay una predominancia de mujer a hombre de 3 a 1. Con una edad promedio de ataque de 56 años, y las tres cuartas partes de los casos son después de los 50 años. El ataque es precedido por un aumento frecuente del pestañear, ese progreso es sostenido y culmina en un fuerte cierre del párpado e incontrolable, y presenta remisiones y exacerbaciones espontáneas. Los síntomas generalmente progresan por varios años con una meseta de 5 a 7 años después del primer ataque.

La etiología es desconocida, las lesiones corticales y de nervios periféricos, las alteraciones psicogenicas, psicomotoras, histéricas, seniles, y las causas arterioescleroticas, ninguna se ha comprobado, pero el factor psicogenico es muy importante.

En el blefaroespasma las quejas iniciales son, fotofobia, ojo seco, u otra causa ocasionada por el cierre incontrolable del párpado. Solo despues de la progresión de la condición, sin otra señal de patología se hace el diagnostico correcto de distonía facial,(blefaroespasma).

Se ha clasificado de muchas maneras, pero hay dos categorías principales basadas en manifestaciones clínicas; 1.- *Sintomático* y 2.- *Esencial*.

El blefaroespasma sintomático incluye el espasmo del reflejo del músculo Orbicularis oculi, hay irritación corneal y conjuntival, un tipo raro de blefaroespasma es el tónico que se halla en el parkinson y alteraciones similares postencefálicas.

El blefaroespasma esencial no tiene conexión con el ojo mismo y no hay ninguna causa obvia orgánica. Usualmente es bilateral y es clónica o tónica. Varía en severidad, de ocasional e involuntario pestañeo a cierre casi completo y permanente de los párpados. Este es el tipo de blefaroespasma que tratamos aquí.

En algunos pacientes ocasionalmente se percibe como un espasmo del párpado unilateral. Lo más común es que sea bilateral y simétrico. Cuando se presenta unilateral, el realizar un buen examen oftalmológico es importante para asegurar un diagnóstico y que el cierre del párpado no es por un blefaroespasma secundario, por reflejo de enfermedad ocular como una uveítis, enfermedad corneal, enfermedad macular, o por cataratas. La enfermedad ocular por ojo seco frecuentemente exagera el blefaroespasma esencial.

El espasmo en el párpado remite temporalmente cuando el paciente duerme. Estos factores fluctúan en el curso de la enfermedad, la falta de otras enfermedades orgánicas, y la contestación emocional a la enfermedad a menudo da por resultado una interpretación de la condición como psicogena.

Estudios y perfiles psicológicos de los pacientes con blefaroespasmio esencial han apuntado a la alta incidencia de depresión en pacientes con este desorden y un posible eslabón, de otros rasgos de personalidad y de conducta obsesiva-compulsiva.

El tratamiento ocular en condiciones de coexistencia con blefaroespasmio esencial, es reducir el espasmo a un nivel tolerable, los “trucos” como el silbar, el cantar, el dar masaje en el punto de presión controlan temporalmente el espasmo en algunos pacientes, con blefaroespasmio ocasional y leve. En cuanto a los blefaroespasmios severos, Duke-Elder dice “el tratamiento del blefaroespasmio de todos modos en sus grados más severos, es algo que no satisface”, y agrega, “es siempre difícil y frecuentemente defrauda”. Realmente la dificultad de tratar el blefaroespasmio esencial es tan grande como el mismo misterio de su etiología.

Ya desde 1843 Gerolde en un consejo de desesperación sugería para el blefaroespasmio rebelde, un tratamiento de abandonar el blefaroespasmio y realizar un agujero en el párpado superior a nivel de la pupila, por donde el infortunado paciente podía ver.

Nadie a querido usar la sugerencia heroica y desesperada de Gerolde, pero la tentación a sido fuerte.

Otros tipos de tratamiento sugeridos hasta antes de la toxina botulinica son;

La inyección de alcohol introducida por Fumagalli y Benedecict, ha sido probablemente el más popular y frecuentemente utilizado.

(Talko, Gurdjian y Guillemos) sugirieron la neurotomía o neurectomía, (Donovak y Nemoc) sugirieron la electrocoagulación, (Safar y Stitzmuller) sugirieron la cantotomía, (Pochisou) sugirió la miectomía más neurectomía (Fryede y Callahan) sugirieron el estímulo galvánico, (Yelland) sugirió la psicoterapia y la hipnosis, también se han utilizado hormonas, antiespásticos, sedantes, tranquilizantes. Dichos métodos no proveen beneficios significativos a la mayoría de los pacientes, aun que en algunos pueden ser de utilidad. Las alternativas farmacológicas (anticolinérgicos, relajantes musculares, sedantes, baclofeno, etc.) benefician únicamente a un número limitado de pacientes. Así se ha reportado en la mayoría de series, que únicamente el 20 % de pacientes presenta un beneficio sostenido por un periodo de dos meses. Además es importante mencionar, que los efectos colaterales con la terapia son muy comunes; las dosis de medicamentos para reducir significativamente el espasmo disminuyen tanto las funciones mentales superiores que en ocasiones es necesario discontinuar el tratamiento. El manejo quirúrgico incluye miomectomía y sección diferencial del séptimo nervio craneal. La miomectomía es el procedimiento quirúrgico de elección y se han reportado mejorías significativas del blefaroespasmo hasta el 85% de los casos tratados. Los efectos colaterales en estos casos incluyen queratitis por exposición ptosis, ectropión, necrosis de la piel de los párpados, pérdida de pestañas, linfedema y edema postquirúrgicos, etc. Actualmente el tratamiento quirúrgico del blefaroespasmo está indicado cuando hay falla para responder a la toxina botulínica. (4-7)

ESPASMO HEMIFACIAL;

El espasmo hemifacial es un trastorno crónico del movimiento del rostro, molesto y embarazoso, descrito por Schulze en 1875 y elaborado por Gowers. Esta condición se caracteriza por espasmos paroxísticos involuntarios, de contracciones tónico o clónicas y sincinesias de los músculos inervados por el nervio facial.

La edad promedio de ataque es de 45 años, y la relación de mujer a hombre es de 3 a 2. Esta condición típicamente empieza con un intermitente movimiento brusco del párpado que progresa ipsilateral en meses o años, e involucra a otras áreas de la inervación del nervio facial. La tensión y la fatiga son factores que agravan mucho el espasmo, y este continúa aun cuando el paciente duerme.

Los hallazgos asociados incluyen debilidad facial, pérdida de la audición ipsilateral y ocasionalmente vértigo.

El examen clínico solamente separa el espasmo hemifacial de otros desórdenes unilaterales. La electromiografía de los músculos faciales y la comprobación del reflejo distinguen el espasmo hemifacial de otras condiciones de una apariencia similar, aunque generalmente se puede hacer un diagnóstico clínico.

Condiciones con una apariencia similar al espasmo hemifacial incluyen a la sinquinesis facial, y contractura hemifacial en el que movimiento de la masa del músculo facial resulta de la regeneración aberrante del nervio después de una parálisis facial.

La miokimia es una condición frecuente que se caracteriza por una ondulación rápida y una reducción fluctuante de los fascículos individuales del músculo facial.

Se piensa que la etiología del espasmo hemifacial resulta de una compresión que cruza el nervio facial, generalmente como una anomalía a la entrada de la raíz del cerebro. Esta compresión da por resultado un daño en la despolarización (aberrante). Se han tratado de proponer una variedad de teorías y dar una respuesta para la terapia del espasmo hemifacial.

La transmisión efática “habla - cruzada” propuesta y popularizada por Gardner, que postula un daño en la vaina del axon mielinizado, que deja una despolarización directa y adyacente a los axones. Moller y Janetta han apoyado un “encendido” de la teoría que propone un estímulo retrogrado de las neuronas motoras, en el cruce compresivo periférico vascular, que da por resultado la alteración del núcleo facial, y una excitabilidad de las neuronas motoras.

Observaciones recientes de la electrofisiología sugieren la interconexión axonal unidireccional y bidireccional con un mismo sostén. Ocurre una excitación axonal repetitiva de ambos en el sitio del cruce compresivo en el núcleo motor.

Cirujanos informan que un 92% de la incidencia quirúrgica demostrable, de un cruce compresivo vascular es la causa del espasmo hemifacial, la arteria cerebrosiliar anteroinferior implica un 34%, la arteria posterior un 18%, y la arteria audio acústica o inferior un 7%.

El contacto arterial con el nervio facial en la raíz terminal se halla en un 69% de las autopsias realizadas y no hay espasmo hemifacial, y es usualmente la arteria cerebrosilar anteroinferior o una de sus ramas. Muchas otras pueden ser las causas del espasmo hemifacial como malformaciones vasculares, colesteatomas, meningiomas y gliomas del tallo cerebral.

El realizar un estudio de TAC o IRM se ha recomendado en la evaluación de rutina de pacientes con espasmo hemifacial, a causa del hallazgo radiológico frecuente de dicoectacia del sistema vertebrobasilar. Ocasionalmente esta asociado el espasmo hemifacial con tumores cerebrales. Sprik y Wirtschafter, refieren la incidencia baja del diagnóstico inespecífico de las lesiones intracraneales.

En cuanto al tratamiento los métodos de rehabilitación, incluyendo los físicos con calor local, masajes, neuroestimulación y otros como acupuntura no han dado los beneficios terapéuticos esperados. El uso alterno de farmacoterapia con anticonvulsivos estabilizadores de membrana y el clonazepam han dado resultados variables de mejoría en algunos pacientes, aunque la mayoría de las series reportadas no tienen un seguimiento adecuado. La terapia quirúrgica a través de inyecciones del nervio facial utilizando alcohol, fenol o bloqueo físico reportan una respuesta favorable en un porcentaje mayor del 50% aunque el procedimiento es doloroso y el objetivo con este procedimiento será reemplazar el espasmo por paresia, lo cual a menudo produce una parálisis facial muy severa, con todas las complicaciones que esto conlleva.

El uso de la termolisis percutánea puede también ser eficaz y con menores efectos adversos. En pacientes bien seleccionados, la descompresión microvascular del nervio facial puede llegar a curar el espasmo hemifacial, sobre todo cuando se realiza por neurocirujanos expertos con gran experiencia como sucede en el grupo de P. Jannetha y otros grupos de trabajo europeos, sin embargo, por tratarse de una cirugía muy importante de la fosa posterior del cerebro, las complicaciones, quirúrgicas y postquirúrgicas pueden ser de consideración. El requisito fundamental en este procedimiento es que exista una asa arterial o venosa que comprima el nervio facial y por lo tanto, antes de proponer la cirugía se realizaran varios estudios de neuroimagen con medios de contraste entre ellos el aire, para determinar con precisión la compresión del nervio facial en el ángulo pontocerebeloso por lo general.

Algunos otros procedimientos, como los utilizados para tratar el blefaroespasma (miomectomía y sección selectiva del séptimo nervio) pueden ser efectivos para tratar el espasmo hemifacial.

El tratamiento con toxina botulínica es seguro y eficaz y puede ofrecerse como terapia de primera elección. Se ha informado por varios investigadores clínicos que el tratamiento consigue mejorar satisfactoriamente los síntomas en más del 90 % de los pacientes con una duración promedio de cuatro meses. (2,6,10,13,14,17)

TOXINA BOTULINICA

La toxina botulínica es una proteína compleja producida por la bacteria anaeróbica *Clostridium botulinum*. Anteriormente se conocía solamente como la causante de una parálisis seria y a menudo fatal que se adquiría a través de la ingestión de alimentos contaminados, esta toxina causa parálisis muscular generalizada al bloquear la liberación presináptica de acetilcolina en la unión neuromuscular. La ventaja que se obtiene de este efecto bloqueador neuromuscular radica en aliviar el espasmo muscular debido a una actividad neural excesiva de origen central o periférico dando como resultado la debilidad de los músculos inyectados con propósitos terapéuticos. De esta manera las aplicaciones terapéuticas de la toxina botulínica se obtienen al inyectarla directamente dentro de los músculos seleccionados.

La toxina botulínica es una proteína de alto peso molecular, aproximadamente 150 000 Daltons que se extrae de la fermentación del *Clostridium botulinum*.

Existen varios subtipos siendo los principales el A,B,C1,D,E,F,y G de los cuales el tipo A es una de las toxinas biológicas más letales y la que ha demostrado tener efectos terapéuticos en el tratamiento de una gran variedad de trastornos oftalmológicos y neurológicos.

En la década de los 80s se aprobó el uso clínico de la toxina botulínica como agente terapéutico en pacientes con estrabismo, blefaroespasmos y otros trastornos del nervio facial incluyendo el espasmo hemifacial, en años muy recientes se ha extendido su uso a enfermedades neurológicas caracterizadas principalmente por contracciones musculares sostenidas, irregulares y focales como es el caso de las distonias focales y segmentarias y aún más recientemente en la espasticidad tanto del niño como el adulto.

La toxina botulínica tipo A es una forma liofilizada estéril producida a partir de un cultivo del tipo Hall de *Clostridium botulinum*, cultivado en un medio con amina N-Z y extracto de levadura. Es purificado de la solución de cultivo por una serie de precipitaciones ácidas a un complejo cristalino consistente en una proteína tóxica activa de alto peso molecular y una proteína hemaglutinina asociada. El complejo cristalino es vuelto a disolver en una solución salina con albúmina y filtrado estéril (0.2 micrones) antes de la liofilización. (2,12,38)

MECANISMO DE ACCION:

La toxina botulínica puede administrarse tanto subcutánea como intramuscular y los mecanismos de acción más importantes incluyen un procedimiento de cuatro pasos: primero la fijación, esto es que la toxina se une fuertemente y rápidamente a las terminales nerviosas colinérgicas presinápticas. Esta unión a nervios centrales o periféricos es selectiva y saturable.

En estudios *in vitro* con preparaciones de sinaptosomas sugieren heterogeneidad de los sitios de unión tanto de alta como de baja afinidad y además se reconoce alguna especificidad para los distintos tipos de toxina. La cadena pesada determina la especificidad colinérgica y es responsable de la fijación, la cadena ligera es la molécula intracelular tóxica. El tiempo requerido para la fijación de la toxina botulínica se ha estimado usando como modelo el nervio frenico del hemidiafragma en el ratón. En este estudio el tiempo se estimó entre 32 y 64 minutos. *In vivo* la fijación tarda por lo menos 30 minutos.

Una vez que ocurre esta primera parte, el segundo paso es dependiente de energía, envuelve la internalización, la toxina atraviesa la membrana plasmática introduciéndose a la terminal nerviosa para entonces expresar su efecto tóxico. Tanto los datos morfológicos como los farmacológicos sugieren que la internalización es vía del mecanismo de endocitosis mediada por receptores. El proceso es independiente de la concentración de calcio o de la estimulación nerviosa, pero es dependiente de energía.

En sistemas experimentales, la internalización es aumentada por el medio ácido y retardada en un medio frío.

En el tercer paso, la vesícula es lisada y la toxina entra al citoplasma. Ya que la toxina es internalizada dentro de un endosoma y posteriormente la cadena ligera sale del endosoma por un mecanismo dependiente de ácido.

Después la toxina por una acción del ácido milleux se transforma en su estructura y como consecuencia, una pared hidrofóbica oculta es expuesta. A continuación la pared oculta se inserta dentro de la membrana y por traslocación cruza la pared endosomal.

La membrana de la pared permanece intacta a pesar que la cadena ligera se inserta, penetra y cruza la pared endosomal.

El cuarto paso, aquí finalmente la toxina inhibe la liberación de las vesículas llenas de acetilcolina (exocitosis de acetilcolina) a través de la disminución de la frecuencia de liberación de la misma. El mecanismo específico de acción intracelular para bloquear la liberación de acetilcolina no es totalmente conocido, aunque se han estudiado alternativas posibles que incluyen:

- 1) Bloqueo de los canales de calcio.
- 2) Alteraciones en el metabolismo citosólico del calcio.
- 3) Cambios en la función mitocondrial.
- 4) Bloqueo para que las vesículas no alcancen las membranas plasmáticas.
- 5) Bloqueo de poros para la exocitosis del transmisor.

Ninguna de éstas ideas tiene un apoyo experimental sólido. El consenso actual es que la toxina es una enzima que actuando como metaloendoproteasa dependiente de zinc, que inactiva componentes específicos del mecanismo neuroexocítico por clivaje enzimático, modifica la liberación de sinaptosomas del subsistema microtubular.

Hay además evidencia preliminar de que la sinaptobrevina, una proteína importante en la motilidad intracelular de la vesícula, puede ser el sustrato. Sin embargo, existen también trabajos serios que han intentado explicar a través de otros mecanismos la acción de la toxina botulínica. Por ejemplo Das Gupta sugiere que la toxina de alguna manera antagoniza el transporte del ion calcio por la serotonina.

Después de la depleción del ion calcio, la placa terminal no libera acetilcolina y la fibra muscular falla para contraerse. Esta hipótesis es apoyada por el hallazgo de que el potencial de la placa terminal puede ser restaurado temporalmente cuando se aumenta la concentración del ion calcio bañando la preparación de la terminal muscular intoxicada. Trabajos en vivo de músculo esquelético intoxicado por botulismo indican también que el mecanismo de liberación del transmisor se encuentra intacto, pero que requiere un nivel más alto que el usual de calcio. Por otro lado se ha demostrado que la toxina botulínica no bloquea la propagación del impulso nervioso: ni el músculo ni el nervio sufren deterioro de la excitabilidad o conductividad eléctrica. Un examen postmortem del aparato neuromuscular humano posterior a muerte por intoxicación botulínica demostró nervios, terminales nerviosas, placas terminales y músculos normales.^(2,3,12,38)

Así mismo, la exposición prolongada a la toxina puede invariablemente causar atrofia muscular.

Los cambios en los músculos esqueléticos tratados por botulismo son consistentes en clase y grado con los efectos de la denervación. Los signos y síntomas clínicos son congruentes con la teoría de la toxina botulínica como un agente bloqueador presináptico de la unión colinérgica y el bloqueo neuromuscular de fibras eferentes a los músculos esqueléticos. Los cambios de atrofia del músculo y variaciones de la fibra muscular individual aparecen dos semanas después, y la atrofia se estabiliza después de cuatro semanas. La actividad de la acetilcolinesterasa está presente normalmente solo en las uniones neuromusculares, después de la exposición a la toxina botulínica la actividad de la acetilcolinesterasa se halla por fuera del sarcolema.

Esta actividad le vuelve a la unión neuromuscular después de cuatro a cinco meses después de la exposición. Cuando la toxina es inyectada existe cierto retardo en el inicio de la respuesta clínica, la debilidad del músculo afectado empieza de 6 a 36 horas después de la exposición con la toxina (esto depende de la dosis), lo cual probablemente se deba a la liberación espontánea de acetilcolina. Después de la terapéutica con toxina botulínica se observa un ataque de debilidad muscular, temprano a las 24 horas, pero es más común después de las 48 a 72 horas. La debilidad será máxima hasta los 7 a 14 días después de la exposición.

También es probable que este retardo típico, entre la administración y el inicio del efecto clínico se deba a un retardo en el efecto sobre el metabolismo intra-axonal,

a la diseminación proximal de la toxina o a un retardo secundario en el tiempo necesario para que la toxina interrumpa enzimáticamente el proceso de liberación sinaptosómica, como se ha notado en estudios experimentales. Posteriormente el músculo se denerva funcionalmente, se atrofia y desarrolla receptores extra-unionales para acetilcolina. Dos días después de la exposición muscular a la toxina, los axones terminales empiezan a crecer y a formar nuevas ramificaciones terminales y nuevos contactos sinápticos en las fibras musculares adyacentes. En la observación clínica por otra parte, se ha apreciado en un sólo estudio en humanos, que la exposición a largo plazo causa fibrosis y atrofia en los músculos orbiculares de los párpados. En otro estudio sin embargo, no se demostró necrosis o inflamación. De cualquier modo el retorno de la función del músculo ocurre por lo normal en un proceso de reparación.

Estos nuevos brotes axonales y de uniones neuromusculares llegan a ser función después de 3 a 6 meses, asociado con un retorno de la función del músculo. La reabsorción y remodelación de las uniones neuromusculares ocurre despacio y los cambios histológicos se ven 3 años después de la exposición, la importancia clínica de esta anomalía histológica persistente es desconocida, por que los músculos tienen impulso normal, conducción normal y responden normalmente.

Aun que el efecto clínico de la toxina botulínica sea primeramente debido a su acción en la unión neuromuscular, después de la administración periférica puede entrar al sistema nervioso central. Si es aplicada directamente a la células nerviosas (preparación especial) la toxina botulínica se une a sinaptosomas cerebrales e inespecíficamente inhibe la liberación de neurotransmisores. Cuando es inyectada dentro del músculo gastrocnemius de mamíferos, es transportada a la médula espinal por transporte axonal retrógrado y puede ser detectada tardíamente en los segmentos espinales apropiados. La transferencia inraespinal se evidencia por la aparición subsecuente de la toxina botulínica en la mitad del segmento contralateral. En la médula espinal la toxina parece bloquear la inhibición recurrente mediada por las células de Renshaw. (2,12,16,18)

INMUNOLOGIA:

La toxina botulínica es una proteína inmunológica capaz de inducir la formación de anticuerpos bajo condiciones apropiadas.

La importancia de la inmunogenicidad en el contexto de la toxina botulínica en la terapia, es que unos individuos han desarrollado anticuerpos después del tratamiento con toxina botulínica.

Estos anticuerpos serían los responsables de un tercio o más de los fracasos del tratamiento con toxina botulínica. En estudios de pacientes con distonía cervical (la dosis promedio de toxina botulínica administrada por sesión es de 100 a 1200 U), la incidencia de formación de anticuerpos era del 3% al 5%. De cualquier modo el desarrollo de anticuerpos contra la toxina botulínica en individuos tratados con 100 U o menos por sesión (como en el blefaroespasma, espasmo hemifacial, o en propósitos estéticos) no se ha informado la formación de anticuerpos.

Los anticuerpos que neutralizan son sumamente efectivos, por lo que serán acompañados por una falta de respuesta a la exposición de la toxina botulínica. En esta situación se cambia a toxina botulínica tipo B o toxina botulínica tipo F, y se ha demostrado ser efectivos por que no hay una reactividad cruzada entre estas toxinas.

En la actualidad no se conocen todos los factores que controlan el desarrollo de anticuerpos y como pueden controlarse. Así como, porque la mayoría de pacientes no desarrollan anticuerpos no esta claro, de la misma manera por que sólo algunos pacientes desarrollan ocasionalmente anticuerpos o tienen resistencia clínica a la terapia.

Pero las situaciones clínicas que se han asociado con un aumento del desarrollo de anticuerpos incluye; (1) inyecciones de más de 100 unidades de toxina por sesión y (2) inyecciones que se aplican antes de pasar un mes de la inyección inicial. (3,23,33,38)

PRECAUCIONES, CONTRAINDICACIONES Y USO EN EL EMBARAZO:

Aunque la toxina botulínica se ha utilizado terapéuticamente en humanos desde 1980, sin evidencia de efecto directo de la misma sobre músculos no inyectados, las consecuencias a largo plazo de inyecciones crónicas no se conocen. No se ha detectado cambios electromiográficos en los músculos distales a los sitios de inyección con el protocolo tradicional, sólo la utilización de fibra única ha demostrado anomalías, aunque su trascendencia clínica es mínima.

En relación con el embarazo, en un reporte de nueve pacientes tratadas una de ellas tuvo parto prematuro, por lo que en la actualidad no se recomienda inyectar a pacientes embarazadas o que estén lactando.

También se recomienda proceder con precaución cuando se intente inyectar a pacientes con patología de la unión neuromuscular como en miastenia gravis, síndrome de Eaton-Lambert y enfermedad de neurona motora; sobre todo cuando se requieran dosis grandes de medicamento. En relación con medicamentos y dado que los aminoglucósidos interfieren con la transmisión neuromuscular no se debe utilizar en asociación con la toxina botulínica e inclusive pueden potenciar el efecto de la toxina botulínica, se recomienda no inyectar a pacientes en tratamiento aminoglucósico.

Finalmente toda la información con la que se cuenta actualmente se aplica a la utilización de la toxina en el adulto. Aun que su eficacia en niños debe ser similar, los márgenes de seguridad en estos no se han estudiado en detalle. Los estudios preliminares en niños no revelan mayores efectos adversos que los conocidos, pero dada la falta de información en relación a la exposición crónica, se considera que los niños sólo deben recibir inyecciones crónicas cuando las terapéuticas alternas han fallado y cuando la severidad de los síntomas justifican el riesgo desconocido. (2,16,38)

PREPARACION DE LA TOXINA BOTULINICA:

Los cultivos del *Clostridium botulinum* se estabilizan en fermentación, después crecen y se separan por centrifugación y acidificación. La toxina cruda y precipitada es solubilizada y purificada. Una cantidad apropiada de toxina para una potencia deseada se añade a un diluyente que contiene albúmina humana sérica, después se deposita en viales y se mantiene seca a bajas temperaturas. A los viales se les checa la integridad, esterilidad, contenido del material protéico y potencia. La cantidad de toxina activa se expresa en unidades, donde una unidad es la dosis letal (DL50) en un ratón. Esto quiere decir que una unidad de toxina botulínica es la cantidad que da muerte al 50% de un grupo de 18 a 20 ratones Swiss-Webster.

En humanos se ha calculado que la DL50 se estima estar aproximadamente entre 2500 a 3000 unidades, en un humano de 70 Kg, (aprox. 40 U/Kg).

La toxina botulínica utilizada en México es manufacturada por Allergan, Inc y con nombre de BOTOX. Más que utilizar una unidad de peso para medición, la unidad de medición del producto es una unidad de bioactividad o potencia (unidad ratón). Esta unidad uniforme de medición, cuando se determina de acuerdo a las especificaciones publicadas, tiene la ventaja de que es estandarizada por los médicos tratantes, pacientes y comunicaciones científicas.

Un vial estándar de toxina botulínica contiene 100 unidades de toxina. La toxina debe ser transportada en hielo seco y depositada en un refrigerados a -80 grados centígrados desde el laboratorio hasta su utilización. La toxina liofilizada en frío es reconstruida con solución salina estéril a diferentes concentraciones, dependiendo de la indicación médica.

La toxina, es muy inestable e solución salina estéril, en diluciones altas en uso clínico. Y en el proceso de dilución, si se produce significativamente espuma puede dar por resultado una pérdida de potencia hasta de un 80%. Allergan recomienda que cada vial se use dentro de las primeras 4 horas. Aunque Gartland y Hoffman usando la DL50 en el ensayo con ratones, mostraron que no hay ninguna pérdida significativa de la potencia después de 6 horas, pero después de 12 horas se pierde un 43.9% .

Despues de diluirlo y mantenerlo en refrigeración mostró una perdida de potencia de aproximadamente 70% despues de 1 a 2 semanas, presumiblemente como un resultado de enfriamiento y desenfriamiento. De cualquier modo las observaciones clínicas no han confirmado esto, probablemente por que el efecto clínico de la toxina botulinica, no es fácilmente cuantificable, como en el laboratorio.

Las diluciones más utilizadas actualmente son de 2.5 U, 5.0 U, y 10 U por 0.1 ml.

DILUCIONES DE LA TOXINA BOTULINICA

DILUCION FINAL	SOL. SALINA AGREGADA
2.5 U/ 0.1 ml	4 ml
5.0 U/ 0.1 ml	2 ml
10 U / 0.1 ml	1 ml

Cada vial contiene 100 unidades de toxina botulinica.

CONSIDERACIONES TECNICAS:

Para tratar a pacientes con toxina botulínica, se necesitan ciertos implementos técnicos:

- 1.- Toxina botulínica
 - 2.- Un recipiente que mantenga frío a temperaturas de hasta -5 grados centígrados.
 - 3.- Solución salina sin preservadores.
 - 4.- Jeringas de insulina No 27.
 - 5.- Torundas de alcohol.
 - 6.- Gasas.
 - 7.- Guantes estériles.
 - 8.- En la mayoría de las circunstancias también se requiere de un aparato de electromiografía.
- Una jeringa de insulina es equipada con una aguja de insulina No 27 para obtener la toxina del vial. Una vez que la aguja es introducida en el músculo deseado, se aspira la jeringa para evitar puncionar un vaso y después la cantidad de toxina elegida es inyectada. (2,3,18,37,38)
- Se debe tener en cuenta, que para evaluar la efectividad del tratamiento es importante investigar la severidad de la distonía lo más cuantitativamente posible.

Existen algunas escalas de clasificación usadas en investigación clínica, originalmente para protocolos de investigación y no son apropiadas para la práctica diaria. Existen sin embargo, algunas escalas internacionales de uso común que pueden ayudar a estadificar a los pacientes de protocolo.

La escala del espasmo es;

0 = Nulo.

1 = Espasmo causado o desencadenado por estímulo externo.

2 = Bajo, parpadeo notable pero no incapacitante.

3 = Moderado, espasmo muy notable, moderadamente incapacitante.

4 = Severo, incapacidad severa, que incapacita para, manejar, leer, etc.

La escala de fuerza del párpado es;

- 2 = Flacidez incapas de cerrar el párpado.

- 1 = Baja actividad al parpadear para cerrar el párpado.

0 = Cierre normal del ojo.

+1 = Baja actividad y dificultad para abrir el párpado.

+2 = Moderada actividad y mucha dificultad para separar los párpados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION

La realización de este trabajo, es con el fin de llevar a cabo un seguimiento permanente de una patología (blefaroespasmó y espasmó hemifacial) que puede desarrollar una discapacidad, social, laboral y psicológica, y demostrar su beneficio, del uso de la toxina botulínica tipo A, en pacientes con blefaroespasmó y espasmó hemifacial.

HIPOTESIS

1.- Ho; La toxina botulínica no tiene efecto sobre el blefaroespasmó y el espasmó hemifacial.

Hi; La toxina botulínica si tiene efecto sobre el blefaroespasmó y el espasmó hemifacial.

2.- Ho; El uso prolongado de la toxina botulínica disminuye el efecto terapéutico del medicamento, sobre el blefaroespasmó y el espasmó hemifacial.

Hi; El uso prolongado de la toxina botulínica no disminuye el efecto terapéutico del medicamento, sobre el blefaroespasmó y el espasmó hemifacial.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

- 1.- Valorar el beneficio de la toxina botulínica tipo A, en el blefaroespasmó y el espasmó hemifacial.
- 2.- Valorar el beneficio a largo plazo del medicamento, es decir, la efectividad en el tratamiento del blefaroespasmó y en el espasmó hemifacial.

MATERIAL Y METODOS

A) PACIENTES

Para la realización del presente estudio se tomaron un numero determinado de 12 pacientes con diagnostico clínico compatible con blefaroespasmio ó espasmo hemifacial, en cualquiera de sus etapas leve, moderada o severa.

Los pacientes incluidos en el presente estudio fueron seleccionados bajo los siguientes criterios.

Criterios de Inclusión:

Pacientes adultos, mayores de 21 años.

Criterios de Exclusión:

Pacientes embarazadas.

Pacientes con hipersensibilidad al medicamento.

Pacientes con hipertensión arterial sistémica.

Criterios de eliminación:

Pacientes que ya no asisten a las citas establecidas.

Pacientes con TAC, con lesiones cerebrales, en el ángulo pontocerebeloso, o en el tallo cerebral.

ASPECTOS ETICOS:

En todos los casos se obtuvo una carta de consentimiento por parte del paciente para ser estudiado.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

En cada uno de los casos se realizó una historia clínica general, que incluyó: Alteraciones metabólicas, cardíacas, neurológicas, oftalmológicas, musculares, alérgicas, y quirúrgicas. Y todos los pacientes se estratificaron en una escala de discapacidad.

B) MEDICAMENTO

Toxina Botulínica Tipo A: (BOTOX).

Se valorará su uso, la dosis, la zona de aplicación, la frecuencia de aplicación, la eficacia y las complicaciones.

GRAFICA DE GANT ; TIEMPO DE DESARROLLO DEL ESTUDIO.

	May.	Jun.	Jul.	Ago.	Sep.	Oct.	Nov.	Dic.	Ene.	Feb.	Mar.
Valoración Inicial.		X									
Aplicación		X									
Seguimiento.			X								
Concentración y Análisis de la Información.										X	
Reporte de la Investigación.											X

RESULTADOS:

La toxina botulínica tipo A, (Botox), se aplicó a un total de 12 pacientes, mayores de 21 años de edad, con un rango de entre 31 a 74 años, de los cuales 10 eran mujeres y 2 eran hombres. (tabla No 1).

SEXO	PACIENTES	%
MUJERES	10	83.3
HOMBRES	2	16.6
TOTAL	12	100

TABLA No 1.

Se evaluaron de acuerdo a la mejoría del espasmo en porcentajes comparado con el porcentaje de discapacidad antes de la mejoría.

A todos los pacientes se le realizó estudio de gabinete topográfico, (TAC).

Escalas que se utilizaron para evaluar la intensidad del blefaroespasmio y del espasmio hemifacial, antes y despues de la aplicación de la toxina botulínica tipo A.

La escala de intensidad del espasmio es;

0= Nulo.

1= Espasmo causado o desencadenado por estimulo externo.

2= Bajo, parpadeo notable pero no incapacitante.

3= Moderado, espasmo muy notable, moderadamente incapacitante.

4= Severo, incapacidad severa, que incapacita para, manejar, leer, etc.

La escala de fuerza del párpado es;

-2= Flacidez incapaz de cerrar el párpado.

-1= Baja actividad al parpadear para cerrar el párpado.

0= Cierre normal del ojo.

+1= Baja actividad y dificultad para abrir el párpado.

+2= Moderada actividad y mucha dificultad para separar los parpados.

En cuanto a la relación de la alteración que presentaron los pacientes tratados con toxina botulínica (Botox), fueron 2 con blefaroespasma y 10 con espasmo hemifacial. (tabla No 2).

ALTERACION	PACIENTES	%
BLEFAROESPASMO	2	16.6
ESPASMO HEMIFACIAL	10	83.3
TOTAL	12	100

TABLA No 2

En cuanto a la relación con la localización de la alteración fueron 7 del lado derecho y 5 del lado izquierdo. No hubo ninguna dificultad para la aplicación de la toxina botulínica (Botox), en ninguno de los lados. (tabla No 3).

LOCALIZACION	PACIENTES	%
DERECHA	7	58.4
IZQUIERDA	5	41.6
TOTAL	12	100

TABLA No 3

En cuanto a la relación de tratamiento previos que utilizaron los pacientes antes de ser tratados con toxina botulínica (Botox), fueron relajantes musculares, ansiolíticos, acupuntura, vitaminas. (tabla No 4).

TRATAMIENTO PREVIO	PACIENTES	%
RELAJANTES MUSCULARES	2	16.6
ANSIOLITICOS	4	33.3
ACUPUNTURA	1	8.4
VITAMINAS	1	8.4
SIN TRATAMIENTO	4	33.3
TOTAL	12	100

TABLA No 4

En cuanto a las complicaciones que se presentaron, fueron de leve a moderado, de una duración corta , transitoria y tolerable.
(tabla No 5)

DOSIS	N	PTOSIS	LAGRIMEO	OJO SECO	DEBILIDAD MUSCULAR	HEMATOMA LOCALIZADO	CONTINUA C/ESPASMO	DURACION
10.0 U	1							
10.0 U	2						LEVE	
11.0 U	3		LEVE					12 DIAS
12.0 U	4			LEVE				
13.0 U	5				LEVE. ELS.	LEVE	LEVE	30y10DiS
15.0 U	6		LEVE					19 DIAS
16.5 U	7		LEVE					16 DIAS
17.0 U	8		LEVE					20 DIAS
17.0 U	9			LEVE				18 DIAS
17.0 U	10	LEVE			LEVE.EP.OP			25 DIAS
19.0 U	11			MOD.				20 DIAS
24.5 U	12				LEVE.OL.			27 DIAS
		8.3%	33.3%	25.0%	25.0%	8.3%	16.6%	

TABLA No 5

(ELS) Elevador del labio superior. (EP) Elevador del párpado.
(OP) Orbicular del párpado. (OL) Orbicular del labio.

Los resultados clínicos en los pacientes con blefaroespasma y espasmo hemifacial, tratados con toxina botulínica tipo A (Botox), se le realizaron pruebas pariadas y se utilizó la prueba de Wilcoxon la cual fue altamente significativa. (tabla No 6).

Pre-inyección			Post-inyección			Duración de la mejoría			
ESCALA	NÚMERO	%	ESCALA	NÚMERO	%	MESES	NÚMERO	%	WILCOXON
4	2	16.6	2	1	8.3	6 - 7	8	66.6	P< .0001
3	5	41.6	1	1	8.3	5 - 6	2	16.6	P< .0001
2	5	41.6	0	10	83.3	4 - 5	2	16.6	P< .0001

TABLA No 6

Escala de intensidad del espasmo:

0= Nulo

1= Espasmo causado o desencadenado por estímulo externo.

2= Bajo, parpadeo notable pero no incapacitante.

3= Moderado, espasmo muy notable, moderadamente incapacitante.

4= Severo, incapacidad severa que incapacita para leer, manejar, etc.

DISCUSIÓN:

La terapia con la toxina botulínica se ha condensado en varias publicaciones reportando más de 800 pacientes. Un beneficio clínico significativo se ha obtenido en 69 a 100 % de los casos, siendo el promedio de mejoría en todos los reportes del 90 % aproximadamente. La efectividad de las inyecciones es transitoria, de aproximadamente 4 meses en promedio. Los efectos adversos incluyen ptosis, queratitis de exposición, dolor en el sitio de la aplicación, ectropión, conjuntivitis, diplopia, aumento del lagrimeo y ojos secos. Estos habitualmente son transitorios, bien tolerables, y en casos necesarios tributarios de tratamiento. En pacientes con blefaroespasmos o con espasmo hemifacial no se han detectado anticuerpos contra la toxina botulínica con su aplicación.

En este estudio se valoraron y trataron con toxina botulínica tipo A (Botox), 12 Pacientes mayores de 21 años, con un rango de edad de entre 31 y 74 años, de los cuales 10 eran mujeres y 2 eran hombres. Se evaluaron de acuerdo a la mejoría del espasmo en porcentajes comparado con el porcentaje de discapacidad antes de la mejoría. Se utilizó una escala de intensidad del espasmo, y otra escala de la fuerza del párpado.

En todos los casos, la toxina se diluyó a concentraciones de 2.5U/0.1 ml. Las inyecciones se realizaron en cuatro lugares alrededor de cada órbita; en orbicularis oculi superior medio lateral y en orbicularis lateral inferior. Entre las inyecciones opcionales o de sustitución se incluyen las aplicadas al segmento tarsal del músculo orbicularis, el músculo corrugador, encima de las cejas media y lateral o en los músculos paranasales.

Músculos faciales



VII N. facial

Occipital	(20)
Auricular posterior	(21)
Digástrico posterior	(22)
Estilohioideo	(23)
Auricular superior	(24)
Auricular anterior	(25)
Frontal	(26)
Superciliar	(27)
Orbicular de los párpados	(28)
Elevador del labio superior	(29)
Cigomáticos mayor y menor	(30)
Buccinador	(31)

Risorio	(32)
Orbicular de los labios	(33)
Canino	(34)
Triangular de la nariz	(35)
Nasal	(36)
Depresor del tabique nasal	(37)
Borla de la barba	(38)
Cuadrado de la barba	(39)
Triangular de los labios	(40)
Cutáneo del cuello	(41)

V Trigémino,
rama maxilar

Masetero	(17)
----------	------

Temporal	(18)
Digástrico anterior	(19)

X N. vago

XI N. accesorio espinal	
Esternocleidomastoideo	(44)
Trapezio	(48)

XII Inervación de otros nervios cervicales

Esternohioideo	(42)
Omoioideo	(43)
Escaleno medio	(45)
Angular de la escápula	(46)
Esplenio de la cabeza	(47)

No obstante, dado que los pacientes con espasmo hemifacial pueden ser más sensibles a la toxina (potencialmente debido al daño del nervio subyacente), solemos iniciar la terapia con la mitad de la dosis para el blefaroespasmo. Estos pacientes habitualmente necesitan una inyección en el músculo que eleva el labio, además de inyecciones alrededor de la fisura palpebral, esto puede causar una debilidad observable de la elevación del labio, pero en las primeras etapas del tratamiento esta debilidad se prefiere a la presencia del espasmo. Dado que el tratamiento del músculo orbicular puede provocar una disminución de la contracción del músculo cigomático, se aconseja en la primera serie de tratamiento no tratar la parte inferior del rostro hasta que sea evidente el efecto del producto en la parte superior.

De acuerdo a lo señalado en las publicaciones internacionales, nuestros resultados son acordes a sus observaciones. Ya que nuestros pacientes presentaron una mejoría clínica en un 83.3 %, y se les realizó una prueba de rangos con signo de Wilcoxon de $P < .0001$ que es altamente significativa.

Presentaron una duración de la mejoría de entre 4 a 7 meses. Las complicaciones que presentaron fueron; ptosis, lagrimeo, ojo seco, debilidad muscular, hematoma localizado, y continuar con el espasmo, estas complicaciones fueron transitorias de entre 10 a 30 días, fueron de leves a moderadas y los pacientes las toleraron bien.

Esta terapia incluso puede ser utilizada para otras formas de distonía y en aquellas con ciertos movimientos involuntarios repetitivos, por ejemplo el temblor, los tics, el mioclonus segmentario, además de otros trastornos del movimiento. La disfunción motora debido a un incremento del tono muscular, como la espasticidad, puede disminuirse con la aplicación de la toxina botulínica. La disinergia del esfínter-detrusor, el estreñimiento irritable, el dolor de espalda por espasmos de los músculos paravertebrales y el espasmo cricofaríngeo son otras aplicaciones de la toxina en casos bien seleccionados.

CONCLUSIONES:

1.- La denervación química producida por la toxina botulínica se considera actualmente como el tratamiento de elección para aliviar los espasmos incapacitantes de una serie de trastornos neurológicos como el blefaroespasma y el espasmo hemifacial.

2.- La terapia con toxina botulínica tiene un beneficio clínicamente significativo.

3.- La efectividad de las inyecciones es transitoria.

4.- No se ha detectado disminución del efecto a largo plazo.

5.- No hay contraindicaciones absolutas para la aplicación de la toxina botulínica excepto en el caso de la hipersensibilidad a la misma (aún no reportada) y en casos de infección en el sitio de la inyección. Además de excluir su aplicación a pacientes con enfermedad de la transmisión neuromuscular (por ejemplo, miastenia gravis, síndrome de Eaton-Lambert, esclerosis lateral amiotrófica y algunos casos de neuropatía periférica).

6.- Las complicaciones son transitorias y tolerables.

Es necesario enfatizar que las inyecciones de la toxina botulínica deben ser administradas solamente por médicos bien capacitados con un conocimiento amplio sobre los efectos fisiológicos y anatómicos así como los efectos clínicos de la toxina, se debe estar familiarizado con la anatomía local esto es necesario para que la administración sea lo más segura posible. Además se requiere de habilidad en la técnica de administración, independientemente de la capacidad del médico para reconocer los trastornos en los cuales el tratamiento con este medicamento es seguro y eficaz. Finalmente es prudente en la práctica clínica informar a los pacientes acerca de las terapias alternativas, la duración del efecto benéfico, las posibilidades de obtener una respuesta pobre, las complicaciones potenciales.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Frank J. Erbguth. Historical note on the therapeutic use of botulinum toxin in neurological disorders. *Lancet* 1998 Jun 13; 351 (9118): 1820.
- 2.- Francisco Aguilar Rebolledo. *Avances en la Restauración del Sistema Nervioso*. Edit. Vicova. México 1994.
- 3.- Carruthers A. Carruthers J. Cosmetics use of botulinum A exotoxin. *Adv. Dermatology* 1997; 12: 325-48.
- 4.- George L. Spaeth. *Ophthalmic Surgery Principles and Practice*. Essential Blepharospasm 1982 560-61.
- 5.- Roger Kohn. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. Essential Blepharospasm 1988 280-84.
- 6.- Stephen Bosniak. *Principles and Practice of Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. Essential blepharospasm and Hemifacial spasm. Vol. 1 cap. 45 :504-13.
- 7.- Ruusuvaara P, Setälä K. Use of botulinum toxin in blepharospasm and other facial spasm. *Acta Ophthalmology* 1987 Jun; 65 (3): 313-319.
- 8.- Adenis JP, et al. Treatment of blepharospasm by injections of botulinum toxin. *Fr. Ophthalmology* 1987 Jun; 87 (6-7): 761-762.
- 9.- Tsoy EA, Buckley EG, Dutton JJ. Treatment of blepharospasm with botulinum toxin. *Am J Ophthalmology* 1985 Feb; 99 (2): 176-179.
- 10.- Frueh BR, Musch DC. Treatment of facial spasm with botulinum toxin. *Ophthalmology* 1986 Jul; 93 (7): 917-923.
- 11.- Kennedy RH, Waller RR, Henderson JJ, Kesty KR, Department of ophthalmology Mayo clinic Rochester, Minnesota. Management of blpharospasm. *Ophthal Plast Reconstrsurg*. 1985;1 (4): 253-261.

- 12.- Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev.* 1981 Sep; 33 (3): 155-188.
- 13.- Sprik C, Wirtschafter JD. Hemifacial spasm due to intracranial tumor. An international survey of botulinum toxin investigators. *Ophthalmology* 1988 Aug; 95 (8): 1042-1045.
- 14.- Kraft SP, Lang AE. Botulinum toxin injections in the treatment of blepharospasm, hemifacial spasm, and eyelid fasciculations. *Can J Neurol Sci.* 1988 Aug; 15 (3): 276-280.
- 15.- Frue BR, Nelson CC, Kapustiak JF, Musch DC. The effect of omitting botulinum toxin from the lower eyelid in blepharospasm treatment. *Am J Ophthalmology* 1998 Jul 15; 106 (1): 45-47.
- 16.- Elston J, Lee J. Clinical use of botulinum toxin. *Lancet* 1998 Nov; 12 2(8620):1139.
- 17.- Ruusuvaara P, Setela K. Long-term treatment of involuntary facial spasm using botulinum toxin. *Acta Ophthalmology* 1990 Jun; 68 (3): 331-338.
- 18.- Lees AJ. Botulinum toxin. *BMJ* 1992 Nov; 14 305 (6863): 1169-1170.
- 19.- Burbaud P, Arnaud A, Burbaud A, Lagueney A. Clinical and psychological factors influencing the efficacy of botulinum toxin in the treatment of hemifacial spasm and blefarospasm. *J Fr Ophthalmology* 1995; 18 (12): 751-757.
- 20.- Cuevas C, Madrazo I, Magallon E, Zamorano C, Neri G, Reyes E. Botulinum toxin A for the treatment of hemifacial spasm. *Arch Med Res* 1995; 26 (4): 405-408.
- 21.-Carruthers J, Carruthers A, Bagaria D. Can ptosis incidence be reduced after lid injections of botulinum A exotoxin for blepharospasm and hemifacial spasm. *Can J Ophthalmology* 1995 Apr; 30 (3): 147.
- 22.- Grazko MA, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasm, and rigidity. *Neurology* 1995 Apr; 45 (4): 712-717.

- 23.- Borodic G, Johnson E, Goodnough M, Schantz E. Botulinum toxin therapy, immunologic resistance, and problems with available materials. *Neurology* 1996 Jan; 46 (1): 26-29.
- 24.- Ainsworth JR, Kraft SP. Long-term changes in duration of relief with botulinum toxin treatment of essential blepharospasm and hemifacial spasm. *Ophthalmology* 1995 Dec; 102 (12): 2036-2040.
- 25.- Tapeiro B, et al. Use botulinum toxin in ophthalmology: current concepts and problems. *J Fr Ophthalmology* 1997; 20 (2): 134-145.
- 26.- Carruthers JD, et al. Botulinum A exotoxin in clinical ophthalmology. *Can J Ophthalmol.* 1996 Dec; 31 (7): 389-400.
- 27.- Price J, Farish S, Taylor H, O'day J. Blepharospasm and hemifacial spasm. Randomized trial to determine the most appropriate location for botulinum toxin injections. *Ophthalmology* 1997 May; 104 (5): 865-868.
- 28.- Kowal L. Pretarsal injections of botulinum toxin improve blepharospasm in previously unresponsive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997 Oct; 63 (4): 556.
- 29.- Kessler KR, Benecke R. Botulinum toxin: from poison to remedy. *Neurotoxicology* 1997; 18 (3): 761-770.
- 30.- Bikhatzi NB, Maas CS. Refinement in the rehabilitation of the paralyzed face using botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997 Oct; 117 (4): 303-307.
- 31.- Jitpimolmard S, Tiampakao S, Laopaiboon M. Long-term results of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of hemifacial spasm: a report of 175 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 Jun; 64 (6): 751-757.
- 32.- Lu L, Atchabahian A, Mackinnon SE, Hunter DA. Nerve injection injury with botulinum toxin. *Plast Reconstr Surg* 1998 Jun; 101 (7): 1875-1880.

- 33.- Biglan AW, Gonnering R, Lockhart LB, et al. Absence of antibody production in patients treated with botulinum A toxin. *Am J Ophthalmology* 1986; 101: 232-235.
- 34.- Borodic GE, Cheney M, Mc Kenna M. Contralateral injections of botulinum A toxin for the treatment of hemifacial spasm to achieve increased facial symmetry. *Plast Reconstr Surg* 1992; 90: 972-977.
- 35.- Scott AB, Kennedy EG, Stubbs HA. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmology* 1985; 103: 347-350.
- 36.- Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT. Botulinum toxin treatment of craniocervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 633-639.
- 37.- Schantz EJ, Johnson EA. Preparation and characterization of botulinum toxin type A for human treatment. In Jankovic J, Hallett M. *Therapy with botulinum toxin* New York, Marcel Dekker, 1994; 41-49.
- 38.- Botox product information sheet. Allergan, Irvine, Calif. 1996.