

11233

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"Dr. Antonio Fraga Mouret"

TESIS DE POSTGRADO

TEMA:
**EFICACIA DE LA TOXINA BOTULÍNICA
EN EL TRATAMIENTO DEL
BLEFAROESPASMO, ESPASMO
HEMIFACIAL Y DISTONÍA CERVICAL.**

INVESTIGADORES.

TITULAR. Dr. Salvador José Santamaría Molina
Médico Residente de Neurología.

ASESOR: Dr. Luis Enrique Molina Carrión.
Médico Adscrito al Servicio de Neurología.
Módulo de Movimientos Anormales.

m 341690



Universidad Nacional
Autónoma de México




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. Jesús Arenas Osuna.
Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud.
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza".


Dr. Noé Saúl Barroso Rodríguez.
Profesor Titular del Curso de Neurología.
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza".


Dr. Luis Enrique Molina Carrión.
Asesor de Tesis.
Médico adscrito al servicio de Neurología
Módulo de Movimientos Anormales
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza".


Dr. Salvador José Santamaría Molina
Médico Residente de Neurología.
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza".



Numero definitivo de Protocolo: 2004-3501-003

A mi madre...
que con amor y disciplina forjo el camino de mi futuro.
A mis maestros...
que dieron a mi vida la luz del conocimiento.
A los enfermos...
que son el motivo de nuestra existencia como médicos
A Dios...
GRACIAS.

INDICE.

	Pag.
Resumen.....	1
Summary.....	2
Antecedentes.....	3
Usos Terapéuticos de la toxina botulinica.....	4
Usos de la toxina botulinica en distonías.....	5
Blefaroespasm.....	6
Espasmo Hemifacial.....	7
Distonia Cervical.....	8
Objetivo General.....	9
Objetivos Especificos.....	9
Material y Métodos.....	10
Resultados.....	14
Descripción general.....	14
Espasmo hemifacial.....	15
Distonia Cervical.....	16
Blefaroespasm y Síndrome de Meige.....	16
Discusión.....	17
Conclusiones.....	19
Bibliografía.....	20
Anexos.....	22

RESUMEN

EFICACIA DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN EL TRATAMIENTO DEL BLEFAROESPASMO, ESPASMO HEMIFACIAL Y DISTONÍA CERVICAL.

OBJETIVO.

Determinar el grado de beneficio, el tiempo máximo de duración de este y las complicaciones de pacientes con Espasmo Hemifacial, Distonía Cervical y Blefaroespasma, tratados con Toxina Botulínica Tipo A

MATERIAL Y METODOS.

Estudio de cohorte descriptivo, observacional, prospectivo y longitudinal.

Fueron incluidos 57 pacientes con diagnósticos de Espasmo Hemifacial (EH), Distonía Cervical (DC) y Blefaroespasma (BE) con o sin Distonía Oromandibular (Síndrome de Meige) adscritos al módulo de Movimientos Anormales del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" del Centro Médico Nacional "La Raza", evaluados del 1ero. de Noviembre del 2003 al 31 de Mayo del 2004. Se determinó de acuerdo a la escala de Jankovic el grado de severidad de la distonía previo a la aplicación de la Toxina Botulínica Tipo A; durante el seguimiento se evaluaron los Tiempos de Mejoría Máxima y el Tiempo de Mejoría Global así como las complicaciones de este tratamiento.

RESULTADOS

Se estudiaron 57 pacientes, 40 Espasmos Hemifaciales, 10 Distonías Cervicales y 7 Blefaroespasmos.

Espasmos Hemifaciales: 18 hombres (45%) y 22 mujeres (55%); promedio de edad de 57.55 años; 27 izquierdos (67.5%) y 13 derechos (32.5%). 37.5% alcanzaron resolución casi completa de los espasmos, y en 62.5% la mejoría fue moderada. El Tiempo de Mejoría Máxima fue de 8 a 12 semanas en 52.5% y de 4 a 8 sem. en 22.5% de los casos. 57% de los pacientes no tuvieron complicaciones, 27.5% presentaron ptosis palpebral y 12.5% debilidad hemifacial.

Distonía cervical: 6 hombres y 4 mujeres; promedio de edad: 47.8 años. 6 casos de Torticollis, 3 de Laterocollis y 1 Retrocollis. 7 casos tuvieron una mejoría moderada, y en los otros 3 fue leve. El tiempo de ésta fue de 8 a 12 semanas en 3 pacientes y de 4 a 8 semanas en los otros 7 casos. Solo un caso reportó disfagia como complicación.

Blefaroespasma: 3 pacientes con Blefaroespasma y 4 con Síndrome de Meige, todas mujeres; 6 casos tuvieron mejoría moderada y 1 caso presentó completa resolución del blefaroespasma. 4 casos con duración de efecto de 8 a 12 semanas, 2 casos de 4 a 8 semanas y 1 caso de 1 a 4 semanas. No hubo complicaciones en este grupo.

CONCLUSIONES.

El Tratamiento con toxina botulínica es seguro y efectivo para mejorar la severidad y la discapacidad de pacientes con Espasmo Hemifacial, Distonía Cervical y Blefaroespasma con o sin Distonía Oromandibular. La duración del efecto fue de 12 a 24 semanas con una máxima eficacia en los primeros 4 meses y con un mínimo de complicaciones

Palabras Clave: Toxina Botulínica, Espasmo Hemifacial, Distonía Cervical, Blefaroespasma.

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF BOTULINUM TOXIN IN THE TREATMENT OF THE BLEPHAROSPASM, HEMIFACIAL SPASM AND CERVICAL DYSTONIA.

OBJECTIVE.

To determine the degree of benefit, the maximum time of duration of the this and complications of patients with Hemifacial spasm, Cervical Dystonia and Blepharospasm, deal with botulinum toxin Type A

MATERIALS and METHODS.

Descriptive, observational, prospective and longitudinal study of cohort.

They were including 57 patients with diagnoses of Hemifacial spasm(HS), Cervical Dystonia(CD) and Blepharospasm(BE) with or without Oromandibular Dystonia (Meige Syndrome) assigned to the department of Abnormal Movements of the Service of Neurology of the Hospital of Specialties "Dr Antonio Fraga Mouret" of the National Medical Center "La Raza", evaluated between November 1st. 2003 and May 31 of 2004. The degree of severity of dystonia was determined according to the Jankovic's scale previous to the application of the botulinum toxin type A; during the pursuit the Time of Maximum Improvement and the Time of Global Improvement were evaluated as like the complications of this treatment.

RESULTS

We studied 57 patients, 40 Hemifacial spasms, 10 Cervical Dystonia and 7 Blepharospasm. *Hemifacial spasm*: 18 men (45%) and 22 female (55%); average of age of 57,55 years; 27 left (67.5%) and 13 rights (32.5%). 37,5% reached almost complete resolution of the hemifacial spasms, and 62,5% the improvement was moderate. The Time of Maximum Improvement went of 8 to 12 weeks in 52.5% and from 4 to 8 weeks in 22.5% of the cases. 57% of the patients did not have complications, 27,5% displayed palpebral ptosis and 12,5% hemifacial weakness.

Cervical Dystonia: 6 men and 4 female; average of age: 47,8 years. 6 cases of Torticollis, 3 of Laterocollis and 1 Retrocollis. 7 cases had a moderate improvement, and in the other 3 this one was slight. The time of this one went of 8 to 12 weeks in 3 patients. and of 4 to 8 weeks in the other 7 cases. Single a case I report dysfagia like complication.

Blepharospasm: 3 patients with Blepharospasm and 4 with Meige syndrome, all were female. 6 cases had moderate improvement and 1 case display complete resolution of blepharospasm. 4 cases with duration of effect of 8 to 12 weeks, 2 cases of 4 to 8 weeks and 1 case of 1 to 4 weeks. There were no complications in this group.

CONCLUSIONS.

The treatment with botulinum toxin is safe and effective to improve the severity and the disability of patients with Hemifacial spasm, Cervical Dystonia and Blepharospasm with or without Oromandibular Dystonia (Meige syndrome). The duration of the effect went of 12 to 24 weeks with a maximum effectiveness in the first 4 months and with a minimum of complications

Key words: Botulinum toxin, Hemifacial spasm, Cervical Dystonia, Blepharospam.

ANTECEDENTES.

El botulismo es una patología reconocida desde el siglo XVIII, pero los efectos directos de la toxina botulínica han sido reconocidos desde 1897, cuando von Emergen relacionó el botulismo a una toxina producida por el *Clostridium botulinum*, una bacteria anaerobia.^{1,2,3} La toxina botulínica es la neurotoxina biológica más potente que se conoce, y es así mismo la primera proteína de origen biológico usado en el tratamiento de enfermedades humanas.^{1,2,4} Desde su descubrimiento se han reconocido 7 serotipos: A, B, C1, C2, D, E, F y G, pero solo los subtipos A, B y E se han asociado al desarrollo de la enfermedad.^{1,2,4}

En 1973 el Dr. Alan Scott del Instituto de Ciencias Visuales Smith-Kettlewell en San Francisco usó la toxina botulínica para el tratamiento del estrabismo en primates, demostrando su acción a través del bloqueo de transmisión neuromuscular. Ocho años después reportó resultados de su inicial experiencia con esta toxina para corregir el estrabismo en humanos. Desde entonces su uso se ha difundido, encontrándose un uso terapéutico en trastornos neurológicos, oftalmológicos, y en años recientes en campos de la dermatología, gastroenterología y demás áreas de la medicina.^{1,2,3,4}

Mecanismo de Acción.

El componente neurotóxico de la toxina botulínica tiene un peso molecular de tan solo 150,000 daltons, esta constituida por 2 cadenas proteínicas unidas por un puente disulfuro. La toxina ejerce su acción paralizante a través de la rápida y potente unión a terminales colinérgicas presinápticas.³ Posteriormente es internalizada y finalmente inhibe la exocitosis de la acetilcolina hacia la hendidura sináptica disminuyendo la frecuencia de su liberación.

Después de su inyección intramuscular, la toxina botulínica se une a la terminal presináptica y entra a la célula a través de endocitosis. El puente disulfuro se rompe y libera las 2 cadenas que componen a la toxina, la cadena ligera es trasladada fuera de la vesícula pinocítica hacia el citoplasma donde ejerce su efecto. El proceso de exocitosis de la acetilcolina es muy complejo y comprende la participación de muchas proteínas y cada serotipo de toxina botulínica actúa mediante división enzimática de una o más de esas proteínas. Las toxinas botulínicas A, C y E dividen la proteína de asociación sináptica SNAP-25 de 25 kd; los subtipos B, D, F y G dividen la proteína de asociación vesículo-membranosa sinaptobrevina (VAMP); y el tipo C divide la sintaxina. El resultado final, cualquiera que sea la proteína afectada por cualquier subtipo de toxina botulínica es una parálisis muscular a través del bloqueo en la liberación de la Acetilcolina a la hendidura sináptica.^{2,4}

La parálisis y una caída en los potenciales de la placa terminal se presentan dentro de unas pocas horas posteriores a la inyección de la toxina botulínica. El músculo que entonces está funcionalmente denervado se atrofia y desarrolla receptores para acetilcolina extrañales. Dentro de los 2 días después de la exposición a la toxina el axón terminal empieza a crecer, con proliferación de nuevas ramas que entonces forma nuevos contactos sinápticos en las fibras musculares adyacentes.^{2,4}

USOS TERAPÉUTICOS DE LA TOXINA BOTULÍNICA.

En 1989 la Food and Drug Administration aprobó su uso en los Estados Unidos de Norteamérica para estrabismo, blefarospasmo y espasmo hemifacial y desde entonces su uso se ha aprobado en más de 60 países a lo largo del mundo.^{3,4,5} Sin embargo en algunos otros países se ha aprobado su uso para otras situaciones clínicas caracterizadas por una excesiva contracción muscular como en el tratamiento de la distonía cervical y la espasticidad de las extremidades inferiores en niños con parálisis cerebral infantil.³

Otros tipos de distonias focales como la disfonía espasmódica y las distonias de las extremidades incluyendo el "calambre del escribano" y el "calambre del músico" han sido manejadas con toxina botulínica tipo A (BOTOX). La toxina así mismo disminuye la espasticidad y ha probado ser útil en el tratamiento de los espasmos presentes en esclerosis múltiple, posterior a enfermedades vasculares cerebrales y/o lesiones medulares. En pacientes en estas condiciones la toxina botulínica reduce el tono muscular y mejora el grado de movilidad de estas, lo cual, facilita la rehabilitación y en general la movilización del paciente.^{2,6,7}

Se ha aplicado también en caso de hipertonia espástica de los músculos de la pantorrilla en niños con parálisis cerebral; en el temblor esencial palatino el cual se reduce mediante la inyección de la toxina botulínica dentro del músculo del tensor del velo del paladar.³

La disinergia del esfínter vesical y el detrusor que ocurre en pacientes con lesión medular mejora con la aplicación de toxina botulínica en el esfínter interno uretral. La inyección dentro del esfínter esofágico inferior genera mejoría en la disfagia en pacientes con acalasia.³

La aplicación endoscópica de toxina botulínica dentro de la papila de Vater genera mejoría a corto plazo en la mitad de los pacientes con síntomas de enfermedad biliar sin evidencia de obstrucción biliar, además de la respuesta clínica predice que pacientes mostraran beneficio a largo plazo con una esfinterectomía endoscópica a largo plazo.²

Se ha demostrado la utilidad de inyecciones de toxina botulínica tipo A en el tratamiento de fisuras anales crónicas siendo superior a la aplicación tópica de nitroglicerina, así mismo ha sido aplicada dentro del esfínter anal externo en el tratamiento del síndrome de relajación del músculo puborectal, causa de constipación crónica.²

Dentro de las indicaciones dermatológicas, las principales son en el campo de la estética; la eliminación de las arrugas faciales producidas por contracción de pequeñas fibras musculares en la cara pueden ser eliminadas mediante la aplicación de pequeñas cantidades de toxina botulínica. Los surcos glabellares, las líneas frontales y las líneas de los cantos laterales ("patas de gallo") son las que mejor responden al tratamiento. La toxina botulínica bloquea la activación colinérgica de las glándulas sudoríparas mostrando utilidad en pacientes con hiperhidrosis axilar y palmar severas.^{2,8,9}

Finalmente recientemente se ha considerado el uso de la toxina botulínica en el manejo de cefaleas tensionales así como migrañas mediante la aplicación de la toxina en los músculos pericraneales contracturados.^{2,10}

Los efectos colaterales locales a la aplicación de la toxina botulínica están generalmente limitados a debilidad en los músculos inyectados u otros grupos musculares cercanos. Los efectos sistémicos son muy raros y aunque los estudios electromiográficos de fibras únicas demuestran afectación de las uniones neuromusculares a lo largo del cuerpo, la debilidad generalizada es un síntoma raramente referido.^{1, 2, 3, 7}

Los efectos autonómicos demostrables pueden ser enlentecimiento de las respuestas pupilares, reducción variable del ritmo cardíaco y un vaciamiento incompleto de la vesícula biliar.³

Desde hace algunos años se ha considerado la posibilidad de la presencia de anticuerpos desarrollados para la toxina botulínica en pacientes con aplicaciones repetidas de esta, anticuerpos cuya presencia disminuyen la actividad de la toxina botulínica haciendo que los pacientes no respondan a esta.^{11,12,13} Se han realizado estudios para demostrar que tipo de métodos son más específicos para la detección de estos anticuerpos demostrando que inicialmente el estudio "standart" que ha sido la determinación del bioensayo de protección del ratón era superior al Western Blot¹⁴, sin embargo en años recientes ha sido superado por los estudios de inmunoprecipitación que si bien, ambos, son altamente específicos estos últimos han demostrado ser superiores.¹⁵

USOS DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN DISTONÍAS

La distonía se define como un síndrome caracterizado por contracciones musculares sostenidas que frecuentemente genera movimientos repetitivos o posturas anormales.¹⁶ La fenomenología de las contracciones es muy variada sin embargo ciertas características en común permiten diferenciarla de otros trastornos del movimiento: 1. La velocidad de las contracciones puede ser lenta o rápida pero durante el pico de la contracción esta suele ser sostenida. 2. Cualquiera que sea la velocidad que tengan las contracciones casi siempre tiene un patrón direccional consistente siendo predecibles los grupos musculares afectados. 3. Las contracciones distónicas suelen agravarse durante los movimientos voluntarios o pueden estar presentes solo en acciones específicas (escribir por ejemplo).^{16,17,18,19}

Una característica y casi hallazgo único de las distonias presente en muchos pacientes la presencia de un truco sensitivo o "gesto antagonista" que consiste en maniobras táctiles o propioceptivas que el paciente lleva a cabo para disminuir los movimientos distónicos, estando su base fisiológica aún desconocida.^{16, 17, 20, 21}

Las distonias se clasifican en: 1. Por edad de inicio, en tempranas (<21*) o tardias (>21*). 2. Por su distribución, en Focales (blefaroespasmos, espasmo hemifacial, tortícolis espasmódica etc.); segmentarias (afección de regiones corporales contiguas); multifocales (afección de regiones corporales no contiguas) y generalizadas. 3. Por sus causas, en Primarias (o idiopáticas) donde la distonía es el único signo y no hay causa identificable de su origen; Secundarias (o sintomáticas); Distonía-Plus (presencia de parkinsonismo o mioclonias) y por enfermedades degenerativas (Wilson, Hallervorden-Spatz etc.).^{16, 17, 18}

BLEFAROESPASMO.

El blefaroespasma es una distonía focal caracterizada por un excesivo cierre de los párpados, típicamente asociado a un espasmo del músculo orbicular de los ojos, sin embargo el cierre involuntario de los párpados causada por una falla en la contracción del elevador de los párpados es una condición llamada apraxia para la apertura palpebral entidad diferente y que en ciertas condiciones pueden coexistir, siendo importante determinar el grado de contribución de la apraxia en la apertura palpebral pues esta no responde a la toxina botulínica.^{22, 23, 24, 25, 26, 27.}

El blefaroespasma primario (esencial o benigno) no se asocia a etiología conocida, a diferencia del blefaroespasma secundario donde hay una causa neurológica identificable principalmente documentada en ganglios basales, tallo cerebral, y tálamo.^{22, 24, 25, 26} Antes de 1980 se consideraba que la mayoría de los, pacientes con blefaroespasma tenían alguna anomalía psiquiátrica, enfatizando la naturaleza emocional del cuadro, bajo la impresión basada en la observación clínica de que el blefaroespasma estaba influenciado por factores ambientales, exacerbados por condiciones emocionales, y que desaparecía durante el sueño.^{1, 26, 28, 29}

La mayoría de los estudios epidemiológicos sugieren un origen autosómico dominante en menos del 5% de los casos con un penetrancia muy baja.²⁹

Recientemente se ha demostrado una disminución de receptores D2 demostrada por PET en el putamen de algunos pacientes con distonías faciales, otros estudios basados en espectroscopia por IRM ha mostrado pérdidas neuronales también en ganglios basales en pacientes con blefaroespasma.^{30, 31, 32}

El blefaroespasma benigno se presenta espontáneamente, se agrava con luces brillantes o exposición a irritantes, y puede estar acompañada de distonías de la mitad inferior de la cara y mandíbula (síndrome de Meige) o otras distonías focales.^{24, 31}

Es un trastorno crónico aunque cerca de un 10% de los pacientes muestran remisión espontánea la mayoría dentro de los primeros 5 años.^{24, 29, 31} Es un padecimiento que reduce la calidad de vida del paciente y se asocia a depresión reactiva.³³

Las mujeres se ven afectadas 2.3 veces más que los hombres. Hay un incremento del riesgo con una historia familiar de distonías, temblor postural, antecedente de traumatismo craneoencefálico con pérdida de la conciencia, o enfermedades previas oculares (blefaritis, queratoconjuntivitis). Traumatismos cerca de los ojos, o incluso procedimientos dentales se sugiere que también están relacionados. Curiosamente la ingesta de tabaco parece reducir el riesgo.^{24, 29, 31}

A lo largo de muchos años se han ensayado múltiples formas de tratamiento para esta forma de distonía previas a la toxina botulínica que han ido desde hipnotismo, bio-feedback, métodos físicos como acupuntura no proveyendo de ningún beneficio al paciente, otras formas de tratamiento incluyeron farmacoterapia alternativa como anticolinérgicos, relajantes musculares, baclofen, en los cuales y después de varias series de estudios solo se ha demostrado un máximo de beneficio en un 20% de pacientes a un plazo máximo de 2 meses.

Otras formas de tratamiento incluyen los procedimientos quirúrgicos como la miectomía, siendo el de primera elección, los protractores del párpado superior o la aplicación de doxorrubicina

como una forma de quimiomiectomia pero con múltiples efectos colaterales.^{5,6,17} Recientemente se ha descrito la estimulación cerebral profunda a nivel del globo pálido interno como forma de tratamiento a blefaroespasmos y distonia oromandibular (síndrome de Meige), médicamente intratables.³⁴

La base de tratamiento actual es la aplicación a nivel del músculo orbicular de los párpados de toxina botulínica siendo la región pretarsal el mejor sitio de aplicación aunque se ha considerado recientemente la aplicación de esta en el músculo de Riolan. La mayoría de los reportes de estudios han mostrado una respuesta sostenida tanto sintomática como funcional en 70 al 90% de los pacientes con un tiempo promedio entre la aplicación de la toxina botulínica y el inicio de la mejoría clínica y funcional en 2 a 5 días con una duración máxima de beneficio de 3 y medio meses, no habiendo hasta el momento evidencia en otros estudios de pérdida de actividad de la toxina botulínica con aplicaciones repetidas.^{1, 2, 3, 4, 24, 35}

Los efectos adversos más comunes son limitados, incluyendo ptosis (más común, 20-40%), visión borrosa, diplopia, dolor local, entropión, y epífora.^{3, 4, 35} Los pacientes con poca respuesta a la toxina botulínica son generalmente aquellos que tiene de forma concomitante además del blefaroespaso una apraxia para la apertura palpebral y en ellos generalmente se recomienda el manejo con miectomia.^{3, 4, 35}

ESPASMO HEMIFACIAL.

El espasmo hemifacial esta caracterizado por contracciones, repetitivas e involuntarias de los músculos inervados por el séptimo nervio craneal. Los movimientos son unilaterales y usualmente inicial alrededor del ojo, lentamente se extienden a los músculos frontales, perinasales, peribucuales, peribucuales, platisma e incluso estapedios dando lugar a un incomodo tinnitus en forma de "chasquido". Los espasmos tienen duraciones que van de segundos a horas y pueden continuar incluso durante el sueño, afectando considerablemente la concentración y la visión.^{3, 4}

De forma general el espasmo hemifacial es secundario a una lesión estructural dentro del ángulo pontocerebeloso, siendo la mas causa más común una compresión del 7° nervio craneal por un asa anormalmente desplazada de la arteria cerebelosa posteroinferior, siendo la descompresión microvascular quirúrgica el procedimiento que se usa para su corrección aunque con una gran morbilidad.^{3, 4, 36}

Otras formas de tratamiento incluyen la lesión periférica del nervio facial como otro procedimiento invasivo o uso de fármacos como fenitoina, carbamacepina, clonazepam con también grandes efectos colaterales y pobres respuestas, así mismo métodos como aplicación de choques eléctricos, o terapia con irritantes han mostrado aun menor valor terapéutico.^{3, 4}

Actualmente el tratamiento ideal para el espasmo hemifacial esta basado en la aplicación de la toxina botulínica. Tratamiento en el que múltiples ensayos previos ha mostrado una efectividad del 90% en la reducción de la sintomatología con un promedio de duración de 4 a 5 meses, los efectos colaterales también son mínimos y muy semejantes a los presentados en blefaroespaso.^{4, 36}

DISTONIA CERVICAL.

La distonía cervical o torticollis espasmódica se refiere a una distonía que afecta los músculos de la nuca causando que la cabeza se desvie en cualquier dirección (por ejemplo rotatocollis, laterocollis, retrocollis, anterocollis). Los síntomas pueden ser moderados a severos con contracción muscular dolorosa de los músculos cervicales que resulta en una postura anormal de la cabeza. 1, 2, 3, 37 Aproximadamente el 10% de los pacientes con distonía cervical idiopática experimentan remisión espontánea dentro del primer año del inicio de los síntomas, pero 85 a 100% de estos recaen dentro del siguiente año. 3, 4, 38, 38

La terapéutica de esta forma de distonía ha incluido métodos, físicos y de biofeedback, con un muy limitado beneficio en los pacientes, el uso de farmacoterapia alternativa con el uso de trihexifenidilo, diazepam, lorazepam, carbamacepina etc., han mostrado un beneficio máximo en el 50% de los casos reduciendo los espasmos cervicales pero sin lograr una mejoría funcional sustancial. La terapia quirúrgica incluye la talamotomía estereotáxica, la miotomía selectiva, la denervación periférica y la estimulación de la medula espinal, siendo la denervación periférica la modalidad quirúrgica más aceptada actualmente. 3, 4, 37, 38

El primer reporte de uso de toxina botulínica para el tratamiento de la distonía cervical data de 1985 37, y desde entonces gran número de estudios han reportado beneficios significantes con su uso desde un 50 a 90% de los casos así mismo en la mayoría de los estudios la mejoría subjetiva del dolor inclusive ha superado la mejoría objetiva en la función, hasta en un 93%. 4, 37, 38

El promedio de latencia entre la inyección y el inicio de la mejoría es de 1 semana, con un promedio de duración máxima del efecto de 3 y medio meses, con un periodo máximo de acción de 6 semanas, requiriendo de reinyecciones cada 4 a 6 meses. 35, 37

Los pacientes con distonías de larga evolución, han respondido en menor medida en relación a los pacientes con una distonía de más temprana evolución, probablemente por el desarrollo de contracturas musculares secundarias a las contracciones prolongadas. 3

Las complicaciones al uso de la toxina botulínica se han reportado en un promedio de 28%, siendo la disfagia la complicación más común pero un mínimo porcentaje ha llegado a requerir un cambio en la consistencia de la dieta, así mismo la disfagia se asocia a inyecciones dentro de uno o ambos músculos esternocleidomastoideos, siendo las mujeres, probablemente por sus cuellos más delgados, las que tienen más riesgo de esta complicación. 3, 4, 35, 37, 38 Otros efectos colaterales reportados incluyen debilidad cervical, formación de anticuerpos, dolor en el sitio de inyección, fatiga, malestar general, aunque se acepta que todas estas complicaciones remiten espontáneamente 2 semanas después de la aplicación. 4, 35, 37, 38

OBJETIVO GENERAL.

- Determinar el grado de beneficio, el tiempo máximo de duración de este y las complicaciones de pacientes manejados con Blefaroespasma, Espasmo hemifacial y Dystonia Cervical con toxina botulínica del servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza".

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Determinar el periodo de Latencia, el cual corresponde al tiempo en días desde la aplicación del medicamento hasta el primer dato de mejoría de los síntomas.
- Determinar el tiempo durante el cual el paciente experimenta la mejoría máxima de su sintomatología.
- Determinar el tiempo durante el cual el paciente tras la aplicación del medicamento persiste con cualquier mejoría, es decir el tiempo máximo de efecto.
- Comparar los tiempos y los grados de mejoría de los pacientes que reciben aplicación de toxina botulínica por primera vez o con aquellos que la han recibido de manera subsecuente.
- Comparar la respuesta al tratamiento en pacientes con distonias primarias y secundarias.
- Determinar cual es la frecuencia de complicaciones tras la aplicación del fármaco de acuerdo a cada tipo de distonia estudiada.
- Determinar que porcentaje de pacientes presentan menor grado de respuesta.

MATERIAL Y METODOS.

1. LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO.

Pacientes con diagnóstico de Blefaroespasma, Espasmo Hemifacial y Distonia cervical que estén asignados al Modulo de Movimientos Anormales del servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza".

2. DISEÑO.

Estudio de Cohorte prospectiva.

2.1 TIPO DE ESTUDIO.

Por el control de la maniobra experimental por el investigador	Observacional.
Por la captación de la información	Prospectivo.
Por la medición del fenómeno en el tiempo	Longitudinal.
Por la ausencia de un grupo control	Descriptivo.
Por la dirección del análisis	Estudio de Cohortes
Por la ceguedad en la aplicación y evaluación de las maniobras.	Abierto

2.2 GRUPO DE ESTUDIO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes adscritos al servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza" que sean portadores de cualquiera de los siguientes trastornos:
 - a. Blefaroespasma simple.
 - b. Blefaroespasma mas distonia oromandibular (Síndrome de Meige)
 - c. Espasmo Hemifacial
 - d. Distonia Cervical.
2. Pacientes con distonias focales de origen primario o secundario
3. Pacientes con aplicación de primera vez así como subsecuentes de Toxina Botulínica.
4. Pacientes de cualquier edad.
5. Pacientes de cualquier género

CRITERIOS DE NO-INCLUSIÓN

1. Pacientes con distonias asociadas a alguna actividad específica (calambre del escribano).
2. Pacientes con distonias segmentarias.
3. Pacientes con distonias multifocales
4. Pacientes con distonias generalizadas.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que no completen el seguimiento a 6 meses.

2.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA.

En el año 2002 se vieron un total de 122 pacientes en total portadores de estas distonias focales por lo cual se calcula que el tamaño de muestra requerido para identificar la diferencia media entre estos pacientes es de 62 pacientes con un error tipo I de 0.05 y un error tipo II de 0.20, con una desviación estándar de ± 2 .

2.4 DEFINICION DE VARIABLES.

1.- VARIABLES INDEPENDIENTES.

1.- Intensidad del blefaroespasmus, el espasmo hemifacial y la distonía cervical

Definición operacional: Intensidad de la distonía y su implicación funcional.

Esta escala se evaluará al ingreso del paciente de manera personal, posteriormente a la semana de la aplicación y de manera subsecuente cada 2 semanas hasta completar los 6 meses.

Escala de Medición:

0. Sin espasmos.
1. Espasmo mínimo perceptible.
2. Espasmo leve sin implicación funcional.
3. Espasmo con moderada implicación funcional.
4. Espasmos severos incapacitantes.

Categoría: Ordinal

2.-VARIABLES DEPENDIENTES.

1.- Efecto del Medicamento.

Definición operacional: Nivel de Mejoría que percibe el paciente, el cual se registrará de forma diaria de acuerdo a la escala; requiere de capacitación al paciente para su registro de forma diaria. Los datos recabados por el paciente se recopilarán por el investigador a la semana de la aplicación y posteriormente cada 2 semanas hasta la semana 8, posteriormente cada mes hasta completar 6 meses. Corresponde al grado de efectividad del medicamento percibido por el paciente.

Escala de medición:

0. Ningún Efecto.
1. Mejoría Leve.
2. Mejoría Moderada SIN cambios en la funcionalidad.
3. Mejoría Moderada en función y severidad.
4. Mejoría Importante.

Categoría: Ordinal.

3.- Periodo de Latencia.

Definición operacional: Tiempo medido en días desde la aplicación del fármaco hasta la percepción por el paciente de cualquier grado de mejoría.

Escala de Medición:

Categoría: Ordinal.

0. Sin respuesta.
1. < 1 día
2. 1 a 2 días.
3. 2 a 7 días.
4. >7 días.

4.- Tiempo Máximo de Mejoría.

Definición operacional: Tiempo medido en semanas durante el cual el paciente experimenta la Máxima mejoría.

Escala de Medición:

0. Nula: sin respuesta.
1. Leve: 1 a 4 semanas.
2. Moderada: 4 a 8 semanas.
3. Buena: 8 a 12 semanas.
4. Excelente: > 12 semanas

Categoría: Ordinal.

5.- Tiempo Global de Mejoría.

Definición Operacional: Tiempo medido en semanas desde la aplicación del fármaco hasta que desaparece cualquier grado de mejoría.

Escala de Medición:

0. Nula: sin respuesta.
1. Leve: 1 a 4 semanas.
2. Moderada: 4 a 12 semanas (1 a 3 meses)
3. Buena: 12 a 24 semanas (3 a 6 meses)
4. Excelente: > 24 semanas (> 6 meses)

Categoría: Ordinal.

6.- Efectos Colaterales.

Definición operacional: Cualquier síntoma o signo percibidos por el paciente atribuible al tratamiento con la toxina Botulínica.

Se evaluará el tipo de efecto colateral, su frecuencia y tiempo de presentación.

Categoría: presente o ausente.

En caso de ser presente: ordinal.

2.5. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Los pacientes que completen los criterios de inclusión se distribuirán en 3 grupos básicos correspondientes a cada una de sus patologías: Blefaroespasmó, Espasmo Hemifacial y Distrofia Cervical. Se efectuará historia clínica y exploración neurológica general al ingreso al protocolo. Previo Consentimiento firmado se realizará la aplicación de toxina botulínica vía subcutánea a nivel de los músculos afectados los cuales se determinarán clínicamente y se registrarán en la hoja de toma de datos.

Se cuantificará y registrará la dosis de toxina botulínica aplicada por cada músculo en cada paciente, así mismo en aquellos con aplicaciones previas se registrará tiempo desde la última aplicación y número de aplicaciones previas.

El Paciente será evaluado por los investigadores de acuerdo a la escala de severidad al ingreso, a la 1era. Semana posterior a la aplicación y cada 2 semanas posteriormente hasta la semana 8 (2º. Mes), posteriormente cada 4 semanas hasta completar los 6 meses.

Se evaluarán el tiempo de Latencia, tiempo Máximo de mejoría y Tiempo de Mejoría global, para cada paciente, y el promedio de cada una de estas variables de acuerdo a cada una de las patologías estudiadas.

Se cuantificarán el tipo, la frecuencia y tiempo de presentación de las complicaciones asociadas al tratamiento con Toxina Botulínica.

Conforme se obtengan las determinaciones establecidas durante las visitas de seguimiento se efectuará la concentración y análisis de datos.

2.8 ANALISIS ESTADÍSTICO.

Análisis exploratorio de datos.

Análisis univariado: frecuencias simples, y relativas, medias, desviación estándar.

Análisis bivariado: Prueba de t de Student para muestras independientes evaluándose diferencias entre medias. Prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher para evaluar asociación entre variables.

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN GENERAL.

Fueron incluidos 57 pacientes con diagnóstico de Espasmo Hemifacial (EH), Distonía Cervical (DC) y Blefaroespasmo (BE) o Blefaroespasmo asociado a Distonía Oromandibular (Síndrome de Meige) adscritos al módulo de Movimientos Anormales del servicio de Neurología del Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" del Centro Médico Nacional "La Raza", que fueron evaluados durante un periodo de tiempo de 6 meses, del 1ero. de Noviembre del 2003 al 31 de Mayo del 2004.

Todos estos pacientes fueron sometidos a aplicación intramuscular o subcutánea de toxina botulínica tipo A previa realización de consentimiento informado, a dosis que iban de 20 a 40 UI para músculos faciales y hasta de 300 UI para músculos cervicales. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos básicos para el análisis: 1) Espasmos Hemifaciales (EH), 2) Distonías cervicales (DC), 3) Blefaroespasmos (BE) con o sin Distonía Oromandibular (Síndrome de Meige). En cada paciente se registraron su género, edad, y tipo de distonía, asignándose de acuerdo a ésta al grupo de estudio respectivo; al inicio del estudio se registro la severidad de la distonía de acuerdo a la escala de Jankovic, el tiempo de evolución con la distonía, y si habían o no recibido tratamientos previos con toxina botulínica, el número de aplicaciones previas de esta, así como la dosis aplicada de toxina al inicio del estudio. En el caso particular de los Espasmos Hemifaciales se registro el lado en el que se localiza, mientras que en el caso de las distonías cervicales se registro su tipo: Torticolis, Laterocollis, o Retrocollis.

El seguimiento posterior de los pacientes fue en forma prospectiva durante un promedio de 24 semanas posteriores a la aplicación de la toxina botulínica. Realizándose evaluaciones directas de los pacientes cada 2 semanas durante los primeros 2 meses, y cada 4 semanas hasta completar los 6 meses siguientes o el paciente requiriera una nueva aplicación de toxina antes de completarse estos. Se registraron el periodo de latencia, es decir el tiempo medido en días desde la aplicación del medicamento hasta que el paciente refiriera cualquier grado de mejoría. En cada evaluación se registraron los efectos adversos referidos por el paciente así como la intensidad de la distonía de acuerdo a la misma escala de Jankovic, y el grado de mejoría percibido por el paciente. Completado el seguimiento se realizó una cuantificación del número de semanas en el cual los pacientes presentaron el máximo grado de mejoría (Tiempo Máximo de Mejoría) así como el número total de semanas durante las cuales los pacientes presentaron cualquier grado de Mejoría o Tiempo Global de Mejoría.

Los resultados se evaluaron con análisis estadísticos simples por frecuencias y resultados porcentuales utilizando un programa SPSS 11.

RESULTADOS ESPECIFICOS.

57 Pacientes con distonias focales, distribuidos de la siguiente manera: 40 pacientes con Espasmo Hemifacial, 10 con Distonia Cervical y 3 pacientes con Blefaroespasmo simple y 4 con Síndrome de Meige.

Espasmos Hemifaciales.

Se estudio un grupo de 40 pacientes portadores de Espasmos Hemifaciales; 18 hombres (45%) y 22 mujeres (55%) con un promedio de edad de 57.55 años; 27 localizados en el lado izquierdo (67.5%) y 13 en el lado derecho (32.5%). El tiempo de evolución en promedio es de 5.19 años para los hombres y 6.6 años para las mujeres; 14 (35%) con una evolución de 6 a 10 años, 11 (27.5%) de 1 a 5 años, 11 (27.5%) de más de 10 años y solo 4 (10%) con una evolución menor a un año. 23 pacientes (57.5%) habian tenido aplicaciones previas de toxina botulinica, con un promedio de 2.3 aplicaciones para los hombres y 2 para las mujeres; mientras que para 17 (42.5%) fue su primera aplicación de toxina botulinica (Fig. 1). Al inicio del estudio 17 pacientes (42.5%) presentaban espasmos severos incapacitantes; 17 (42.5%) espasmos moderados con implicación funcional y 6 (15%) espasmos leves sin implicación funcional. (Figura 2).

La latencia fue de menos de 24 hrs. en 35 pacientes (87.5%) y de 1 a 2 días en 5 pacientes (12.5%). El seguimiento de los pacientes fue de un promedio de 20.37 semanas, 18.77 para los hombres y 21.68 para las mujeres.

Tras la aplicación de la toxina botulinica se encontró que 15 pacientes (37.5%) alcanzaron una mejoría significativa, casi con resolución completa de los espasmos, mientras que en 25 (62.5%) la mejoría fue moderada en función y severidad. (Fig. 3).

La figura 4 muestra el tiempo en semanas que los pacientes gozaron de la máxima mejoría con el uso de la toxina botulinica, la cual reveló una buena respuesta con un tiempo de 8 a 12 semanas en 21 pacientes (52.5%), seguido de 9 pacientes (22.5%) con una mejoría moderada de 4 a 8 semanas.

El tiempo global de mejoría se considero bueno es decir, de 12 a 24 semanas en 28 pacientes (70%), y excelente, de más de 24 semanas en 11 pacientes (27.5%).(Fig. 5)

El promedio de unidades aplicadas fue de <20 UI en 8 pacientes (20%), 20 a 30 unidades en 17 pacientes (42.5) y >30 UI en 15 pacientes (37.5%).

23 pacientes (57%) no presentaron ninguna complicación con el uso de la toxina botulinica, mientras que 11 (27.5%) refirieron ptosis palpebral y 5 (12.5%) debilidad facial manifestada por desviación de la comisura labial, todas estas alteraciones resueltas en menos de 3 semanas. (Fig. 6)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes variables en estudio.

Distonias Cervicales.

Se incluyeron en este grupo 10 pacientes: 6 hombres (60%) y 4 mujeres (40%), con un promedio de edad de 47.8 años, estando 5 de ellos entre los 40 y 50 años de edad. El tiempo de evolución del padecimiento fue de 8.3 años en promedio. La distribución de acuerdo al tipo de distonía fue: 6 casos (60%) de Torticollis, 3 (30%) Laterocollis y 1 (10%) Retrocollis. (Fig. 7).

En relación a aplicaciones previas 6 pacientes (60%) ya habían recibido toxina botulínica y en 4 casos (40%) fue la primera aplicación. 5 pacientes (50%) tenían una distonía severa con discapacidad funcional y los otros 5 (50%) presentaban una distonía moderada con moderada implicación funcional. Tras la aplicación de la toxina botulínica el tiempo de latencia fue de 1 a 2 días en 4 casos (40%) y fue de 2 a 7 días en los restantes 6 (60%). El seguimiento realizado en estos pacientes fue en promedio de 17.7 semanas. La máxima mejoría alcanzada fue moderada en función y severidad en 7 casos (70%), mientras que el restante 30% (3 pacientes) fue leve. Así mismo el tiempo que presentaron esta máxima mejoría fue considerado como buena es decir de 8 a 12 semanas en solo 30% de los casos y fue moderada de 4 a 8 semanas en el 70% restante (Fig. 8). El tiempo global de mejoría fue de 12 a 24 semanas en 8 casos (80%).

Las complicaciones referidas fueron mínimas y solo un paciente (10%) refirió disfagia en las primeras 2 semanas después de la aplicación del medicamento.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes variables en estudio.

Blefaroespasma y Distonía Oromandibular.

El presente estudio también incluyó 3 pacientes con Blefaroespasma y 4 Blefaroespasma asociado a Distonía Oromandibular o Síndrome de Meige, todos ellos del sexo femenino, con un promedio de edad de 61.6 años y 60.5 años respectivamente. El tiempo de evolución promedio para el Síndrome de Meige fue de 5.75 años y de 3.66 años para los casos de Blefaroespasma. Tres casos (75%) de Síndrome de Meige tenían antecedente de aplicaciones previas de toxina botulínica y 1 (25%) no lo tenía. A su vez 2 casos de blefaroespasma tenían antecedente de aplicaciones previas y 1 no tenía este antecedente. Cinco pacientes (71.4%) tenían distonías con severidad moderada con implicación funcional y 2 (28.6%) tenían casos severos discapacitantes, ambos blefaroespasmos.

Tras la aplicación de la toxina el periodo de latencia fue menor de 24 hrs. para el 100% de los casos. El seguimiento fue de menos de 12 semanas en 4 casos (57.1%) y de 12 a 24 semanas en los 3 casos restantes (42.9%). La máxima mejoría alcanzada fue moderada en función y severidad en 6 casos (85.7%) e importante con completa resolución de los espasmos en 1 caso (14.3%). El tiempo máximo de mejoría en 4 casos (57.1%) fue de 8 a 12 semanas; de 4 a 8 semanas en 2 casos (28.6%) y de 1 a 4 semanas en 1 caso (14.3%). (Fig. 9).

En relación al tiempo global de mejoría no pudo evaluarse apropiadamente en 4 casos pues no completaron al menos 12 semanas, los restantes 3 casos el tiempo fue de 12 a 24 semanas. Ninguno de los pacientes refirió complicaciones asociadas a la aplicación de la toxina botulínica.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes variables en estudio.

DISCUSIÓN.

Desde la aprobación del uso de la toxina botulínica por la Food and Drug Administration en 1989 para el tratamiento de el blefaroespasma y el espasmo hemifacial^{1,2,3} su uso se ha extendido a nivel mundial incluyéndose nuestro país. En el presente estudio se incluyeron un total de 57 pacientes, 40 con Espasmos Hemifaciales (EH), 10 Distonias Cervicales (DC), 3 Blefaroespasmos (BH) y 4 Blefaroespasmos asociados a Distonía Oromandibular o Síndrome de Meige a los cuales se les aplicó toxina botulínica como tratamiento y se evaluó la respuesta a este tratamiento.

En series anteriores donde se evalúa la respuesta en los EH se han encontrado resultados favorables que van del 85 al 92% de los casos^{3,4} con un promedio de duración del efecto de 15 a 19 semanas^{3,4,5}; mientras en nuestro estudio la respuesta se considero satisfactoria en el 100% de los casos, resolviendo completamente el EH en 37.5% de los casos y con una resolución importante en la función y la severidad en el restante 62.5% respuesta que se presento con una latencia de menos de 24hrs en el 87.5% de los casos, a diferencia de otros estudios donde la latencia se ha reportado en un promedio de 2 a 4 días^{7,29,37}. El tiempo durante el cual se obtuvo la máxima mejoría tras el tratamiento fue de 8 a 12 semanas en la mayoría de los casos, 52.5%, una mejoría de 4 a 8 semanas en 22.5% y un 12.5% con respuesta excelente, de mas de 12 semanas, resultados que se aproximan a estudios previos^{29,36,37} donde se reportan hasta 15 semanas de respuesta máxima, mientras que la respuesta global o total al medicamento fue de 19 semanas, en otras series^{35,36,37}, semejante a la nuestra en la cual la respuesta global fue de 12 a 24 semanas en 70% de los casos alcanzando una respuesta de hasta mas de 24 semanas en 27.5% de los casos.

Uno de los parámetros que se considero a estudiar era si existían diferencias en las respuestas a la toxina en pacientes con una primera aplicación en relación a aquellos con aplicaciones previas, con la finalidad de encontrar pacientes que con varias aplicaciones previas desarrollaran una menor respuesta al tratamiento y que hiciera sospechar el desarrollo de anticuerpos sin embargo no se encontraron diferencia estadísticas significativas en la respuesta al tratamiento entre pacientes con antecedentes de aplicaciones previas y aquellos sin ellas, esto probablemente explicado por el hecho de que el número de aplicaciones previas era pequeño, en promedio 2, y la dosis es menor lo cual hacia poco probable que hubieran desarrollado anticuerpos.

La presencia de complicaciones ha sido mayor en otros estudios^{3,4, 35,36,37} en relación al nuestro, en estos se han reportado: debilidad facial (40 a 60%) ptosis palpebral (35%) principalmente, mientras en nuestro estudio se encontró ptosis en 27.5% de los casos, y debilidad facial en 12.5%, mientras que 57.5% de los pacientes no reportaron ninguna complicación derivada de la aplicación del medicamento; solo hubo un caso que reporto disfagia. La posible explicación de esta diferencia en el número de las complicaciones entre nuestra serie y las previamente realizadas radica en la dosis de toxina empleada, en los estudios previos el promedio de dosis manejado en espasmos hemifaciales varia de 40 a 50 UI con un promedio de 46.7^{35,36,37}, mientras en nuestro estudio un 42.5% de los casos recibieron entre 20 y 30 UI, 37.5% entre 30 y 40UI y 20% < 20UI.

El tratamiento de la distonía cervical ha sido reportado desde 1985^{12,3,4,38} sin embargo las dosis han variado considerablemente así como los métodos de aplicación desde entonces, se han realizado muchos estudios con poblaciones diversas con distonías cervicales, nuestro estudio reúne 10 casos de distonías cervicales, 6 Torticolis, 3 Laterocolis y 1 caso de Retrocolis con un promedio de evolución de 8.3 años, resultado semejante a estudios previos donde se reportan de 6 a 10 años

de evolución; 5 series previas han mostrado en poblaciones mayores respuestas iniciales hasta en un 65% de los casos al tratamiento con toxina botulínica, en nuestro estudio con el agravante de un grupo más limitado de estudio, el 100% de los pacientes mostraron algún grado de mejoría, la cual y como se ha reportado también en estudios anteriores es limitada, tras una latencia de 2 a 7 días en 60% similar a la de otras series^{37,38}, la respuesta clínica se consideró moderada en función y severidad en 70% de los casos que además se asoció a una reducción considerable del dolor cervical, mientras que el tiempo máximo de duración del efecto fue de 4 a 8 semanas en el 70% de los casos con una respuesta global al medicamento considerada buena por ser de 12 a 24 semanas en el 80% de los casos, reportándose en series previas una respuesta promedio de 15 a 20 semanas.

Las complicaciones reportadas en nuestro estudio son mínimas, solo un paciente reportó disfagia (10%), mientras, en series previas, esta que es la complicación más frecuentemente asociada a la aplicación de toxina botulínica para distonía cervical se ha reportado de un 10 a un 20%^{37,38} de los casos aceptándose que es dosis dependiente, lo cual también queda justificado en nuestro estudio pues las dosis empleadas no exceden las 300UI en los pacientes, a diferencia de otros estudios donde se aplican en promedio al menos 400UI por paciente.

En relación al estudio de pacientes con blefaroespasmos y distonía oromandibular, la población estudiada es pequeña, 7 en total, 3 blefaroespasmos y 4 con síndrome de Meige en comparación con series anteriores, así mismo el seguimiento fue limitado pues 57% no completaron las 24 semanas, sin embargo tras la aplicación de la toxina la latencia fue menor a 24 hrs. en todos los casos, la mejoría máxima alcanzada fue moderada en función y severidad en 85% de los casos, lo que corresponde con lo reportado previamente en que la respuesta a la toxina botulínica en la distonía oromandibular es limitada hasta en un 80% de los casos. El tiempo de máxima mejoría fue de 8 a 12 semanas en 57.1% de los casos, 4 a 8 semanas en 28.6% y leve 1 a 4 semanas en el restante 14.3%. Las complicaciones son nulas en nuestro grupo de estudio probablemente también asociado a que se manejaron dosis más bajas de toxina botulínica, 20 a 40 UI en 42.9%, 20 a 30 UI en 28.6% y >40 UI en el restante 28.6%, que en otros estudios.

CONCLUSIONES.

El tratamiento con toxina botulínica es seguro y efectivo para mejorar la severidad y la discapacidad de los pacientes con Espasmo Hemifacial, la Distrofia cervical y el Blefaroespasma con o sin Distrofia Oromandibular (Síndrome de Meige). Generando una mejoría de aproximadamente 24 semanas (6 meses) en relación a series previas donde se reporta de 3 a 4 meses. Las complicaciones son mínimas y reversibles máximo a los dos semanas posteriores a la aplicación de la toxina.

La toxina botulínica en el manejo de las distonias cervicales muestra en nuestro grupo una eficacia menor en relación con otras distonías, con una respuesta moderada en relación a la función, pero considerable en relación al dolor, tal como se reporta en estudios previos sin embargo el nivel de complicaciones también es menor probablemente esto en relación al uso de dosis inferiores de toxina botulínica que las utilizadas en otras series.

No se encontraron diferencias en ninguno de los grupos en estudio en la respuesta a la toxina botulínica entre pacientes que recibieron el medicamento por primera vez y aquellos que ya tenían antecedente de aplicaciones previas, considerándose que esto es debido a que habían recibido solo dos o tres aplicaciones durante uno o dos años, lo que explicaría la ausencia de pacientes que no respondan a la toxina, seguramente porque aún no se han desarrollado anticuerpos, sin embargo se requerirá una vigilancia a largo plazo, para encontrar pacientes en nuestro medio que con más aplicaciones presenten resistencia a la toxina botulínica.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Clarke C.E. : *Therapeutic Potential of botulinum toxin in Neurological Disorders*. QJM 1992; 82(299), 197-205.
2. Hallet, Mark MD: *One Man's Poison: Clinical Applications of botulinum toxin*. New Eng J Med. 1999; 341(2), 118-120.
3. Jankovic J. MD; Brin M. MD: *Therapeutic uses of botulinum toxin*. New Eng J Med 1991; 324 (17), 1186-1193.
4. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: *The clinical usefulness of botulinum toxin-A in treating neurologic disorders*. Neurology 1993. 40, 1332-1336.
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: *Clinical use of botulinum toxin*. Arch Neurol. 1991; 48, 1294-1298.
6. Dunne J. MD; Heye N. MD; Dunne S. MD: *Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A*. J Neurol Neurosurg and Psychiatry. 1995; 58(2), 232-235.
7. Jankovic J. MD; Schwartz K. MD: *Clinical Correlates of response to Botulinum Toxin Injections*. Arch Neurol. 1991; 48, 1253-1256.
8. Heckmann M. MD; Ceballos-Baumann A. MD; Plewig G. MD: *Botulinum toxin A for Axillary Hyperhidrosis (Excessive Sweating)*. New Eng J Med. 2001; 344(7), 488-493.
9. Schinder P. MD; Binder M. MD; Kittler H. MD; et al: *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of botulinum A toxin for severe axillary hyperhidrosis*. J Dermatology. 1999, 140(4); 677-680.
10. Dodick D. MD: *Botulinum Neurotoxin for the treatment of migraine and other primary Headache Disorders: From Bench to Bedside*. Headache. 2003; 43(S1), S25-S33.
11. Jankovic J. MD; Schwartz K. PA: *Response and immunoresistance to botulinum injections*. Neurology. 1995; 45(9), 1743-1746.
12. Jankovic J. MD; Voung K. MA; Ahsan J. MD: *Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia*. Neurology. 2003; 60(7), 1186-1188.
13. Zuber M. MD; Sebald M. PhD; Bathien N. MD et al: *Botulinum antibodies in dystonic patients treated with type A botulinum toxin: frequency and significance*. Neurology 1993; 43. 1715-1718.
14. Hanna P. MD; Jankovic J. MD: *Mouse bioassay versus Western blot assay for botulinum toxin antibodies: Correlation with clinical response*. Neurology. 1998; 50(6), 1624-1629.
15. Hanna P. MD; Jankovic J. MD; Vincent A. MD: *Comparison of mouse bioassay and immunoprecipitation assay for botulinum toxin antibodies*. J Neurol Neurosurg and Psychiatry. 1999; 66(5), 612-616.
16. Hallet, Mark MD: *The Neurophysiology of Dystonia*. Arch Neurol. 1998; 55(5), 601-603.
17. Defazio G.; Berardelli A.; Abbruzzese G; et al: *Possible risk factors for primary adult onset dystonia: a case-control investigation by the Italian Movement Disorders Study Group*. J Neurol Neurosurg and Psychiatry. 1998; 64(1), 25-32.
18. Defazio G.; Berardelli A.; Abbruzzese G; et al: *Risk Factors for spread of primary adult onset blepharospasm: a multicenter investigation of the Italian Movement Disorders Group*. J Neurol Neurosurg and Psychiatry. 1999; 67(5), 613-619.
19. Tempel Lee W. MD; Perlmuter Joel S. MD: *Abnormal cortical responses in patients with writer's cramp*. Neurology 1993. 43, 2252-2257.
20. Hallet Mark MD: *Is Dystonia a Sensory Disorder?*. Ann Neurol. 1995; 38(3), 139-140.

21. Ceballos-Baumann A. MD; Passingham R. PhD; Warner, T. MD et al: *Overactive Prefrontal and Underactive Motor Cortical Areas in Idiopathic Dystonia*. Ann Neurol. 1995; 37, 363-372.
22. Aramideh M MD PhD; de Visser B. MD; Ongerboer W. MD; et al: *Blepharospasm in association with lower pontine lesion*. Neurology. 1996; 45(2), 476-478.
23. Boghen, Dan MD: *Apraxia of lid opening: A review*. Neurology. 1997; 48(6), 1491-1494.
24. Hallett, Mark MD: *Blepharospasm: Recent advances*. Neurology 2002; 59(9), 1306-1312.
25. Verghese J. MD; Milling C. MD; Rosenbaum D. MD: *Ptosis, blepharospasm, and apraxia of eyelid opening secondary to putaminal hemorrhage*. Neurology. 1999; 53(3), 652.
26. Chuke J. MD; Baker R. MD; Porter J. PhD: *Bell's palsy-associated Blepharospasm Relieved by Aiding Eyelid Closure*. Ann Neurol. 1996; 39, 263-268.
27. Baker R. MD; Sun W. MD; Hasan S. MD; et al: *Maladaptive neural compensatory mechanisms in Bell's palsy-induced blepharospasm*. Neurology. 1997; 49(1), 223-229.
28. Gomez-Wong E. MD; Marti M. MD; Tolosa E. MD; et al: *Sensory Modulation of the Blink Reflex in Patients With Blepharospasm*. Arch Neurol. 1998; 55, 1233-1237.
29. Hallet, Mark MD; Daroff, Robert MD: *Blepharospasm: report of a workshop*. Neurology. 1996; 46(5), 1213-1218.
30. Federico F. MD; Simone I. MD; Lucivero V. MD; et al: *Proton Magnetic Resonance spectroscopy in primary blepharospasm*. Neurology. 1998; 51(3), 892-895.
31. Hutchinson M. MD; Nakamura T. MD; Moller J. MD; et al: *The metabolic topography of essential blepharospasm: A focal dystonia with general implications*. Neurology. 2000; 55(5), 673-677.
32. Schmidt K. MD; Linden D. MD; Goebel R. PhD; et al: *Striatal activation during blepharospasm revealed by fMRI*. Neurology. 2003; 60(11), 1738-1743.
33. Tucha O. ; Naumann M.; Berg D. Et al: *Quality of life in patients with blepharospasm*. Acta Neurol Scand. 2001; 103, 49-52.
34. Capelle, Hans-Holger MD; Weigel R. MD; Krauss J. MD: *Bilateral pallidal stimulation for blepharospasm- oromandibular dystonia (Meige syndrome)*. Neurology. 2003; 60(12), 2017-2018
35. Jankovic J. MD; Schwartz K. PA: *Longitudinal experience with botulinum toxin injections for treatment of blepharospasm and cervical dystonia*. Neurology 1993. 43, 834-836.
36. Geller B. MD; Hallet M. MD; Ravits J. MD: *Botulinum toxin therapy in hemifacial spasm: Clinical and electrophysiologic studies*. Muscle and Nerve. 1989; 12, 716-722.
37. Jankovic J. MD; Schwartz K. PA; Donovan D. MD: *Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm*. J Neurol Neurosurg and Psychiatry 1990. 53, 633-639.
38. Blackie J. MD; Lees A. MD: *Botulinum toxin treatment in spasmodic torticollis*. J Neurol Neurosurg and Psychiatry 1990. 53, 640-643.

ANEXOS



Figura 1. Numero de aplicaciones previas de toxina botulinica en pacientes con Espasmos hemifaciales.

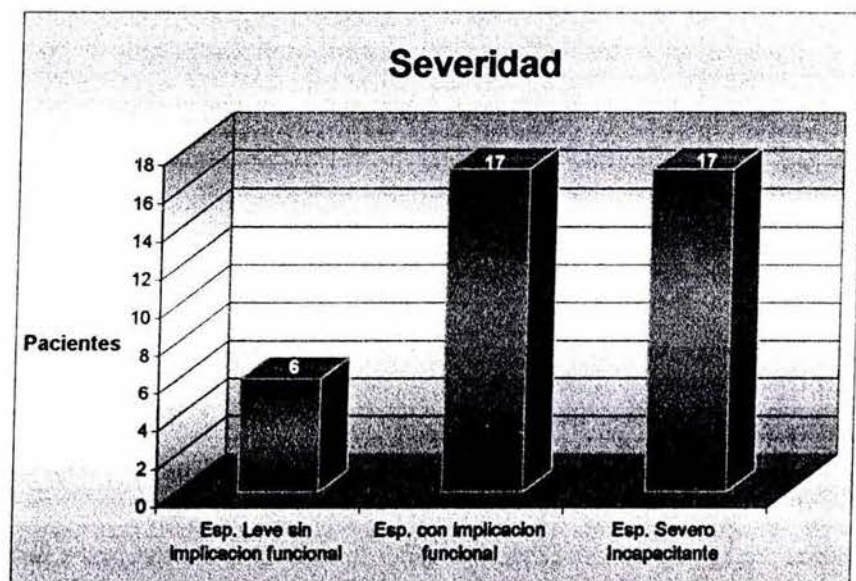


Figura 2. Grado de Severidad del Espasmo hemifacial en los pacientes en estudio.

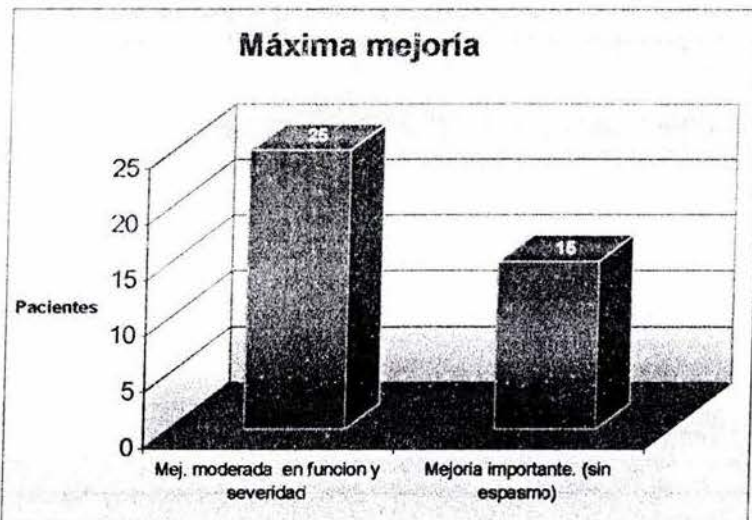


Figura 3. Máxima Mejoría alcanzada por los pacientes de Espasmo hemifacial tras la aplicación de toxina botulinica.

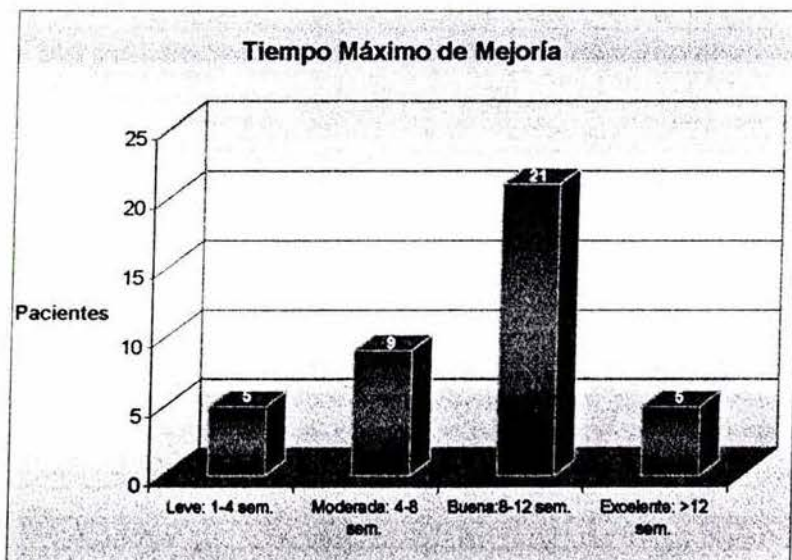


Figura 4. Tiempo Máximo de Mejoría en pacientes con Espasmo hemifacial tras la aplicación de toxina botulinica.



Figura 5. Tiempo Global de Mejoría en pacientes con Espasmo hemifacial tras la aplicación de toxina botulínica.

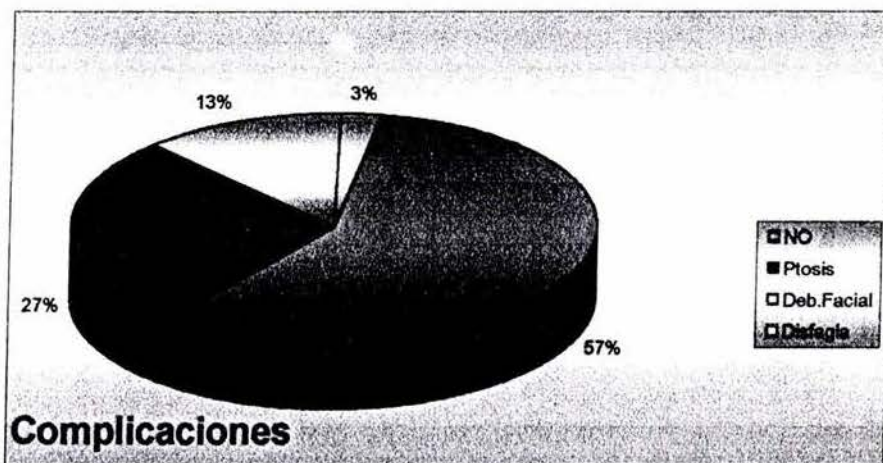


Figura 6. Complicaciones tras la aplicación de toxina botulínica en pacientes con Espasmo hemifacial.

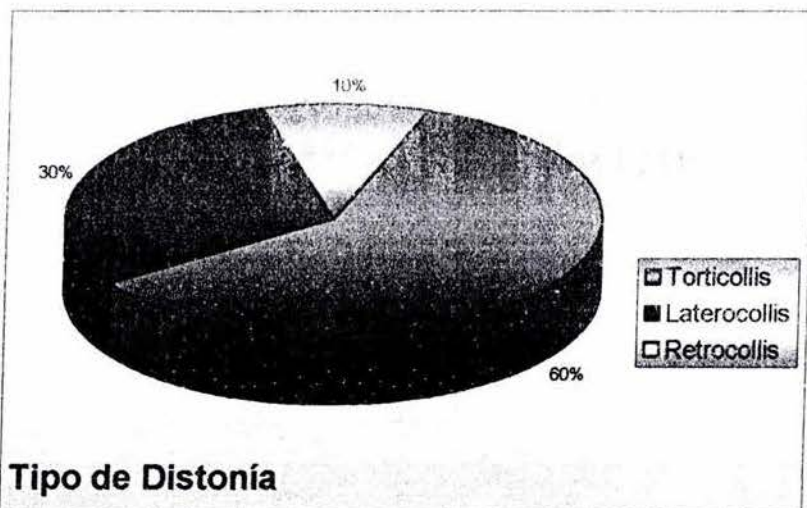


Figura 7. Tipos de distonias cervicales.

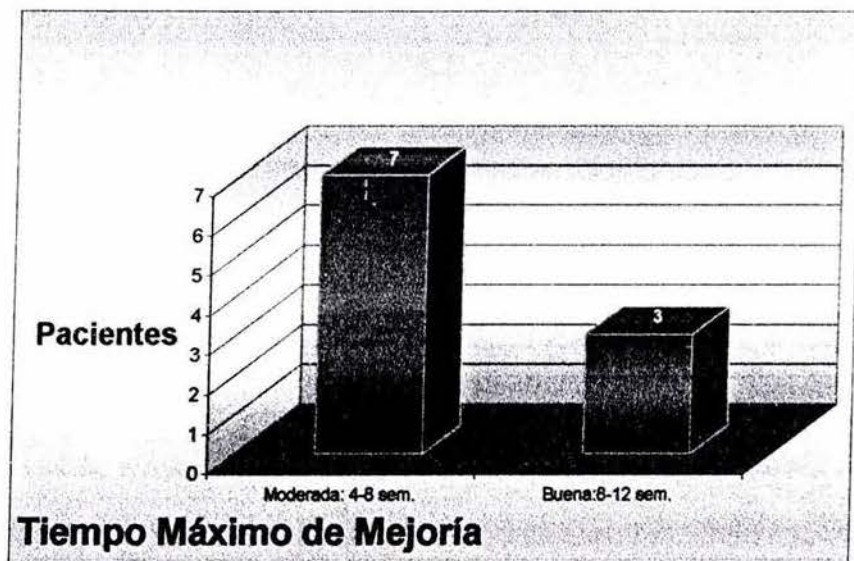


Figura 8. Tiempo Máximo de Mejoría en pacientes con Distonia Cervical tras la aplicación de toxina botulínica.

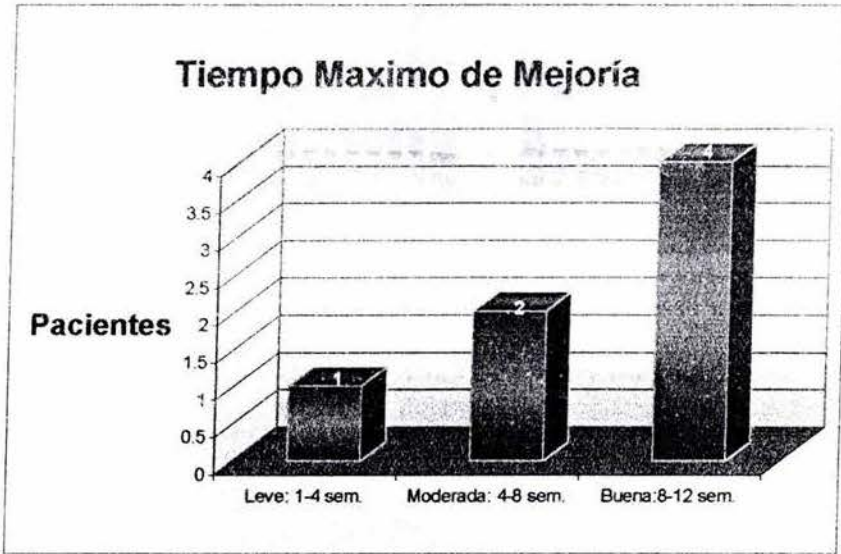


Figura 9. Tiempo Máximo de Mejoría alcanzada tras la aplicación de toxina botulinica en pacientes con Blefaroespasmio y Síndrome de Meige.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
SERVICIO DE NEUROLOGÍA.**

**PROTOCOLO DE ESTUDIO
TOXINA BOTULÍNICA
BLEFAROSPASMO.**

Nombre: _____ Sexo: ____ Edad: _____
 Afiliación: _____ H.G.Z. _____ UMF _____
 Dirección: _____
 Teléfono: _____

ANTECEDENTES:

Ocupación: _____ Escolaridad: _____ Estado Civil: _____

Enfermedades

Concomitantes: _____

Tiempo de Evolución de P.A.: _____

Tratamientos

Previos: _____

Estudios de

Imagen: _____

Tratamientos previos con Toxina Botulínica (s/n): _____

Numero de aplicaciones previas: _____

Fecha de ultima aplicación: _____

Fecha de aplicación de Toxina Botulínica: _____

ESQUEMA DE APLICACIÓN.

Músculos infiltrados (Unidades)	Ojo derecho		Ojo izquierdo	
	Interno	Externo	Interno	Externo
Párpado superior				
Párpado inferior				
Otros Músculos				

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
SERVICIO DE NEUROLOGÍA.

PROTOCOLO DE ESTUDIO
TOXINA BOTULÍNICA
ESPASMO HEMIFACIAL

Nombre: _____ Sexo: ___ Edad: _____
 Afiliación: _____ H.G.Z. _____ UMF _____
 Dirección: _____
 Teléfono: _____

ANTECEDENTES:

Ocupación: _____ Escolaridad: _____ Estado Civil: _____
 Enfermedades
 Concomitantes: _____

Tiempo de Evolución de P.A.: _____

Tratamientos

Previos: _____

Estudios

Imagen: _____ de _____

Tratamientos previos con Toxina Botulínica (s/n): _____

Numero de aplicaciones previas: _____

Fecha de ultima aplicación: _____

Fecha de aplicación de Toxina Botulinica: _____

ESQUEMA DE APLICACIÓN.

Músculos infiltrados (Unidades)	Derecho	Izquierdo
Frontal		
Corrugador		
Orbicular Paq. (sup.)		
Orbicular Paq. (inf.)		
Dilat. De las Narinas		
Zigomático menor		
Zigomático mayor		
Risoso		
Orbicular Labios (sup)		
Orbicular Labios (inf)		
Buccinador		
Cuadrado del mentón		
Borda del Mentón		
Platisma		

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
SERVICIO DE NEUROLOGÍA.

PROTOCOLO DE ESTUDIO
TOXINA BOTULÍNICA
DISTONIA CERVICAL.

Nombre: _____ Sexo: _____ Edad: _____
 Afiliación: _____ H.G.Z. _____ UMF _____
 Dirección: _____
 Teléfono: _____

ANTECEDENTES:

Ocupación: _____ Escolaridad: _____ Estado Civil: _____

Enfermedades

Concomitantes: _____

Tiempo de Evolución de P.A.: _____

Tratamientos

Previos: _____

Estudios

Imagen: _____ de _____

Tratamientos previos con Toxina Botulínica (s/n): _____

Numero de aplicaciones previas: _____

Fecha de ultima aplicación: _____

Fecha de aplicación de Toxina Botulínica: _____

ESQUEMA DE APLICACIÓN.

Músculos infiltrados (Unidades)	Derecho	Izquierdo
Esternocleidomastoideo.		
Esplenio		
Angular (elevador de la escap.)		
Trapezio		
Escalenos		
Supraespinoso		

