



---

---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

**TESIS:**

IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON TOXINA INCOBOTULINICA A EN LA  
CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES CON BLEFAROESPASMO Y SÍNDROME  
DE MEIGE

PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:  
**NEUROLOGÍA**

PRESENTA:

**DR. OMAR ALFREDO RAMÍREZ TAMAYO**

ASESOR DE TESIS:

**DR. SALVADOR JOSÉ SANTAMARÍA MOLINA**  
**DR. HUMBERTO JUÁREZ JIMÉNEZ**

CDMX 2018





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.



## HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

---

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

---

Dr. Humberto Juárez Jiménez

Profesor Titular del Curso de Neurología Clínica/Jefe de Servicio de Neurología

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

---

Dr. Omar Alfredo Ramírez Tamayo

Médico Residente del tercer año en la Especialidad de Neurología

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Número de Registro CLIS: R-2017-3501-18

## ÍNDICE

Contenido	Página
I. Carátula	1
II. Hoja de autorización de tesis	3
III. Índice	4
IV. Resumen	5
V. Introducción	7
VI. Material y métodos	12
VII. Resultados	13
VIII. Discusión	18
IX. Conclusión	20
X. Bibliografía	21
XI. Anexos	24

## RESUMEN

### IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON TOXINA INCOBOTULINICA A EN LA CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES CON BLEFAROESPASMO Y SÍNDROME DE MEIGE

**Introducción:** El blefaroespasma es una forma de distonía focal manifestada por espasmos de los músculos orbiculares de los párpados. El síndrome de Meige se caracteriza por combinación de blefaroespasma con otra distonía craneofacial. La quimiodenervación con neurotoxina botulínica es la terapia de primera línea para las distonías aprobado desde 1989 por la FDA. En 2004 se demostró la utilidad del CDQ24 para establecer calidad de vida en dichos pacientes.

**Objetivo:** Determinar el impacto del tratamiento con Toxina Incobotulínica A en la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de blefaroespasma y síndrome de Meige mediante el cuestionario CDQ24 en los siguientes tres meses posteriores a la aplicación de toxina Incobotulínica A.

**Material y métodos:** estudio, observacional, retrospectivo, transversal y abierto se incluyeron pacientes mayores de 18 años con los diagnósticos de blefaroespasma o síndrome de Meige, que fueron manejados con toxina tipo A Incobotulínica, Análisis estadístico: estadística descriptiva, prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

**Resultados:** se documentaron 30 pacientes (63.83%) con blefaroespasma con edad promedio de 64.53 años, se demostró mejoría a las cuatro y ocho semanas pos aplicación del 26.83% y 22.93% respectivamente. 17 pacientes con síndrome de Meige (36.17%), edad promedio 64.53 años con mejoría a las cuatro y ocho semanas de 16.32% y 20.92% respectivamente.

**Conclusión:** El tratamiento con toxina Incobotulínica A mejora la calidad de vida a las cuatro y ocho semanas pos aplicación.

**Palabras clave:** Blefaroespasma, Síndrome de Meige, toxina Incobotulínica A, CDQ24.

## **ABSTRACT**

### **IMPACT OF TREATMENT WITH INCOBOTULINIC TOXIN A ON THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH BLEFAROSPASM AND MEIGE SYNDROME**

**Introduction:** Blepharospasm is a form of focal dystonia manifested by spasms of the orbicular muscles of the eyelids. Meige syndrome is characterized by a combination of blepharospasm with other craniofacial dystonias. Botulinum neurotoxin chemodenervation is the first line therapy for dystonias approved since 1989 by the FDA. In 2004, the utility of CDQ24 to establish quality of life in these patients was demonstrated.

**Objective:** To determine the impact of treatment with Incobotulin A Toxin on quality of life in patients diagnosed with blepharospasm and Meige syndrome using the CDQ24 questionnaire in the following three months after application of Incobotulin toxin A.

**Material and methods:** observational, retrospective, cross-sectional, and open study in which patients older than 18 years with diagnosis of blepharospasm or Meige's syndrome who were treated with Incobotulin A toxin were included, using the Wilcoxon signed-rank test.

**Results:** 30 patients (63.83%) with blepharospasm with mean age of 64.53 years were documented, improvement was demonstrated at four and eight weeks posttreatment of 26.83% and 22.93%, respectively. 17 patients with Meige syndrome (36.17%), mean age 64.53 years with improvement at four and eight weeks of 16.32% and 20.92%, respectively.

**Conclusion:** Treatment with Incobotulin toxin A improves quality of life at four and eight weeks post-treatment.

**Key words:** Blepharospasm, Meige Syndrome, Incobotulinic toxin A, CDQ24.

## INTRODUCCIÓN

El blefaroespasma es una forma de distonía focal manifestada por espasmos de los músculos orbiculares de los párpados condicionando un cierre involuntario de ambos ojos, y un parpadeo espontáneo aumentado, o cualquier combinación de estos (15). Afecta alrededor de 16 a 133 por cada millón de personas; es discretamente más frecuente en mujeres y su edad pico de inicio es entre la quinta y séptima década de la vida (1, 7).

La fenomenología del blefaroespasma es caracterizada por espasmos de los orbiculares de los ojos de manera bilateral, estereotipada y sincrónica. Pueden ser breves o sostenidos, e inducen estrechamiento o cierre de los párpados. Otros fenómenos acompañantes son la presencia de un truco sensitivo, característica específica de los trastornos distónicos, apraxia para la apertura ocular, y aumento del rango de parpadeo bilateral (1, 6, 13, 14).

Los pacientes con blefaroespasma presentan además múltiples manifestaciones no motoras secundarias a su distonía, entre estas están la sensación de dolor orbicular, ojo seco, fotofobia, trastornos del sueño, depresión, ansiedad, y trastornos obsesivos compulsivos (9, 18).

Los músculos involucrados en el blefaroespasma son tres principalmente. El músculo orbicular de los ojos, que se encarga del cierre ocular; el músculo corrugador supraciliar que baja las cejas y las lleva hacia medial; y el músculo procerus que empuja la frente entre las cejas en su parte inferior (1,5).

El síndrome de Meige por su parte es definido como una distonía focal caracterizada por la combinación de blefaroespasma con alguna otra forma de distonías craneofacial como laríngea, faríngea, oromandibular o bucolingual (6, 11).

Es más común en mujeres que en hombres con una relación de 2:1, con rangos de edades entre los 30 y los 70 años.



Esta forma compleja distonía puede generar discapacidades secundarias, como disartria, disfagia, dificultad para respirar, disfunción de la unión temporomandibular, pérdida de peso, dolor y bruxismo; y cuando es severa, las partes blandas pueden ser mutiladas o puede haber daño a piezas dentales.

Su etiología es desconocida, sin embargo se ha asociado hasta en un 25% de los pacientes con esta patología la presencia de cuerpos de Lewy en los ganglios basales. Aunque su fisiopatología aún no es clara, se asocia a desbalance neuroquímico en los circuitos dopamina- acetilcolina de los ganglios basales, también se ha relacionado a un efecto colateral por diversos fármacos antagonistas dopaminérgicos como la metoclopramida; antipsicóticos incluyendo los más recientes y los atípicos (risperidona, olanzapina, etc.). En algunas ocasiones los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina como la fluoxetina, o los inhibidores duales de la recaptura de noradrenalina y serotonina como venlafaxina y duloxetina tienen este efecto (11).

El manejo de las distonías es frecuentemente multidisciplinario, con manejo físico y psicológico. Así mismo existen pocas opciones terapéuticas, entre las que se encuentra el tratamiento con medicamentos orales, quimiodenervación y abordaje quirúrgico (9).

La quimiodenervación con neurotoxina botulínica es la terapia de primera línea para la mayoría de los pacientes con distonías focales y segmentarias incluyendo el Síndrome de Meige y el Blefaroespasma siendo aprobado su uso en esta condición desde 1989 por la FDA (5).

La toxina botulínica es producida por la bacteria *Clostridium botulinum*. Aunque existen siete serotipos de toxina (de la A a la G), sólo los tipos A y B son aprobados por la "US Food and Drug Administration (FDA)" para uso clínico. LA toxina Botulínica A es una forma de neurotoxina conformada por 2 cadenas una ligera y una pesada, unidas por un puente disulfuro con un peso total de 150 KDa (16, 17, 18).

Una vez que es infiltrada en el tejido muscular la toxina botulínica entra a la neurona vía endocitosis en vesículas sinápticas, mediadas por interacciones de la cadena pesada de la toxina con los receptores proteicos de membrana y gangliósidos. Después de que la cadena ligera de la toxina es translocada dentro del citosol sináptico, enzimáticamente rompe una unión peptídica en la proteína asociada a sinaptosoma de 25KDa (SNAP-25), una proteína sináptica localizada dentro de la membrana plasmática. Al verse inhibida esta proteína se impide la exocitosis vesicular de acetilcolina dependiente de calcio, condicionando un bloqueo irreversible presináptico de la unión neuromuscular (16, 17, 18).

La duración del efecto terapéutico es cercana a las 12 semanas, y la recuperación de la función motora está ligada a la generación de nuevas terminales o botones sinápticos en la unión neuromuscular que reemplazan los bloqueados (3).

La toxina botulínica tipo A está disponible en el mercado mexicano en 3 principales presentaciones producidas por 3 laboratorios diferentes y denominadas por parte de la FDA como Toxina Onabotulínica A (Botox®), que se caracteriza por un peso molecular de 150 kDa correspondientes a la porción activa de la toxina botulínica A más un complejo proteico asociado de proteínas tipo Hemaglutinina y No hemaglutinina con un peso global de 900 kDa. La Toxina Abobotulínica A (Dysport®) contiene la porción activa de 150 kDa más cerca de 350 kDa de proteínas asociadas con un peso molecular global de  $\cong$ 500 kDa (12).

La Toxina Incobotulínica A (Xeomeen®) es introducida al mercado internacional en 2005 y a diferencia de las antes mencionadas esta carece en su composición de proteínas asociadas, con un peso molecular total correspondiente solo a la porción activa de 150 kDa. La preparación comercial de esta toxina es Xeomeen, desarrollada en Alemania. En el 2008 se demostró que la toxina incobotulínica es segura incluso a dosis mayores a 50 UI por ojo para el blefaroespasma a partir de la sexta semana con disminución de la escala de severidad (17).

De acuerdo a la guía para el uso de toxina botulínica publicado por American Academy of Neurology del 2016, para el manejo de la distonía cervical, el uso de toxina A abobotulínica es de evidencia A; así como la onabotulínica y la incobotulínica son evidencia B. Para el manejo de blefaroespasm la toxina A onabotulínica e incobotulínica son evidencia B y la abobotulínica evidencia C. Sin embargo los tres tipos de toxina están aprobados para el uso de estas patologías (5).

Cada serotipo tiene sus picos de acción, pero en general el paciente comienza a percibir mejoría alrededor de los dos días posteriores a la aplicación y el máximo beneficio se ve de las 2 a las 6 semanas posteriores; y el beneficio del tratamiento se ve por 2 a 4 meses (5).

Los pacientes con distonías cráneo cervical enfrentan día a día discapacidad visible de forma crónica; y estudios previos han demostrado afectación en la salud relacionada con la disminución de la calidad de vida (8).

Existen diferentes escalas para evaluar el blefaroespasm, las que principalmente evalúan clínica, funcional y globales. La escala clínica mayormente usada es la escala de Jankovic (JRS), en la que se evalúa severidad del blefaroespasm en una escala del 0 al 4 y la frecuencia de la misma en una escala de 0 a 4 (18).

En contraste las escalas funcionales evalúan las actividades de la vida diaria y la habilidad funcional. La primera escala funcional fue la escala de “Blepharospasm Disability Scale (BSD)” en 1985, sin embargo esta escala incluía opciones no aplicables para todos los pacientes. Posteriormente se desarrolló el “Blepharospasm Disability Index (BSDI)”, que consiste en la evaluación de seis actividades diarias, en una escala del 0 (sin afectación) al 4 (no posible debido al padecimiento), sin embargo también dejaba áreas no aplicables para todos los pacientes (18).

Muchos de los pacientes levemente afectados suelen mencionar que la parte más molesta de su patología es lo que los demás notan de su trastorno del

movimiento, lo que no se incluye en el resto de las escalas desarrolladas para blefaroespasma a excepción de la CDQ-24, en donde se incluye un apartado de estigma (4).

Un estudio realizado en Austria en el 2004 demostró la utilidad del “Craniocervical Dystonia Questionnaire (CDQ24)”, un cuestionario con 24 puntos, abarcando cinco subescalas en las que se engloban aspectos de estigma (preguntas 7, 8, 9, 10, 18 y 22), afección emocional (preguntas 11, 12, 13, 14, 15), dolor (preguntas 4, 5, 21), afección en sus actividades diarias (preguntas 1, 2, 3, 6, 19, 20) y su vida familiar y social (preguntas 16, 17, 23, 24). Fue aplicado a un total de 231 pacientes con distonía cervical o blefaroespasma, y asociaciones segmentarias o con síndrome de Meige. En distonía cervical se usó una escala de ausente, leve, moderado y severo, además de una escala del dolor del 0 al 4. En blefaroespasma se evaluó en una escala del 0 al 4 (4). En donde un puntaje de 0 es la mejor calidad de vida y 100 es la peor calidad de vida.

En dicho estudio se encontró que el CDQ24 reúne importantes aspectos medibles de la clínica tales como confiabilidad, validez y sensibilidad al cambio. Por lo que fue propuesto para su uso posterior a la aplicación de toxina botulínica y evaluar la mejoría del paciente desde un punto de vista más objetivo (4).

El CDQ24 es una herramienta sumamente útil en la evaluación de la calidad de vida en los pacientes con diagnóstico de distonías cráneo cervicales, tarea que no se ha llevado casi en ningún país a excepción de Austria e Italia. En todo Latinoamérica no existen estudios relacionados a la evaluación de la calidad de vida con pacientes con blefaroespasma o síndrome de Meige.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio, observacional, retrospectivo, transversal y abierto en donde se incluyeron pacientes mayores de 18 años con los diagnósticos de blefaroespasma o síndrome de Meige focal, que fueron manejados con toxina tipo A Incobotulínica consignado en el expediente de acuerdo a los criterios de esta patología y a quienes se les aplicó el cuestionario CDQ-24 previo a la aplicación, así como a las cuatro, ocho y doce semanas posteriores a la aplicación, en el servicio de neurología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza.

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes que cumplieran los criterios de inclusión.

Los Puntajes obtenidos tanto en sus subescalas como en su total se evaluaron estadísticamente para identificar la diferencia antes de la aplicación así como después de ésta a las cuatro, ocho y doce semanas posteriores.

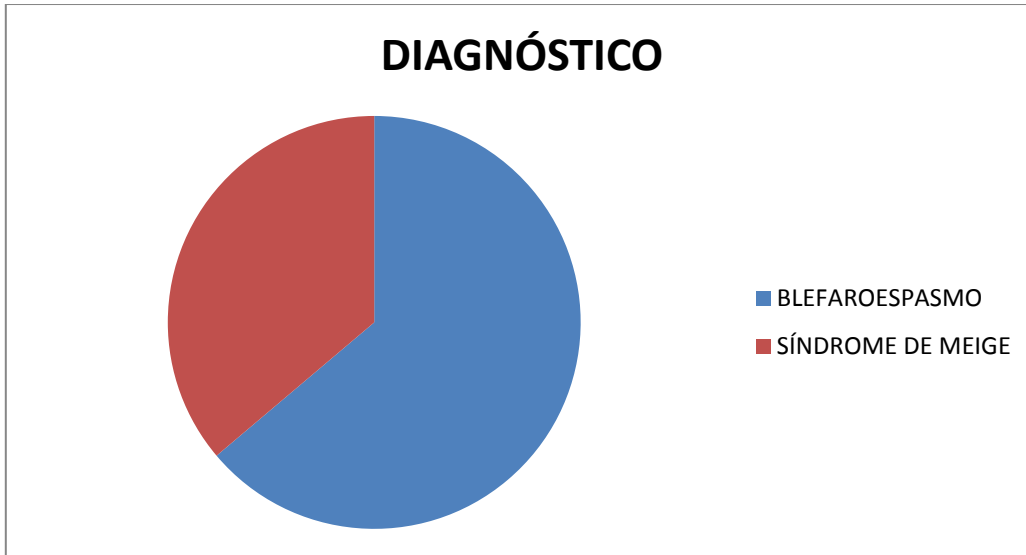
Se realizó en pacientes mayores de 18 años de edad, ambos sexos, con diagnóstico de Blefaroespasma y Síndrome de Meige focal, evaluados con el cuestionario de Distonía Cráneo cervical (CDQ-24) previamente y posterior a recibir como parte de su tratamiento una aplicación de toxina Incobotulínica A (Xeomeen) a las cuatro, ocho y doce semanas.

El cuestionario CDQ-24 evalúa los apartados de: estigma, bienestar emocional, dolor, actividades diarias y vida familiar

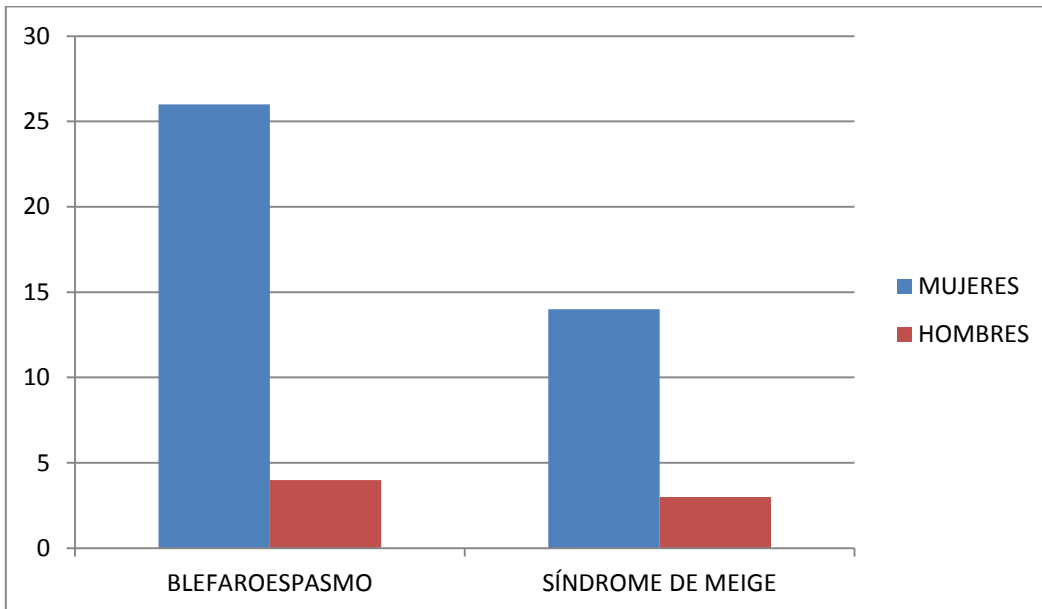
Se usó para el análisis de los datos con el software SPSS versión 22. La sensibilidad al cambio fue analizada en todos los pacientes con blefaroespasma y síndrome de Meige comparando las puntuaciones previas al tratamiento con toxina Incobotulínica A así como cuatro, ocho y doce semanas posteriores al tratamiento usando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon (Wilcoxon signed-rank test). Un valor de  $p \leq 0.05$  fue considerado de significancia estadística.

## RESULTADOS

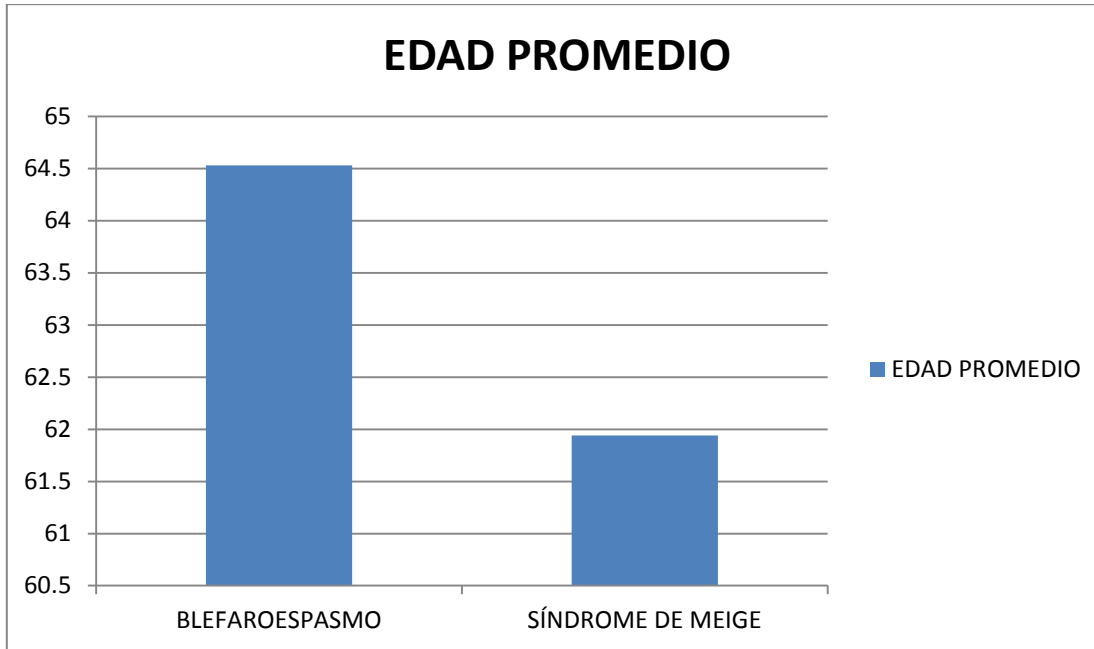
De los 47 pacientes a los que se les aplicó el cuestionario 30 pacientes (63.83%) fueron pacientes con blefaroespasmos y 17 pacientes (36.17%) fueron diagnosticados con síndrome de Meige.



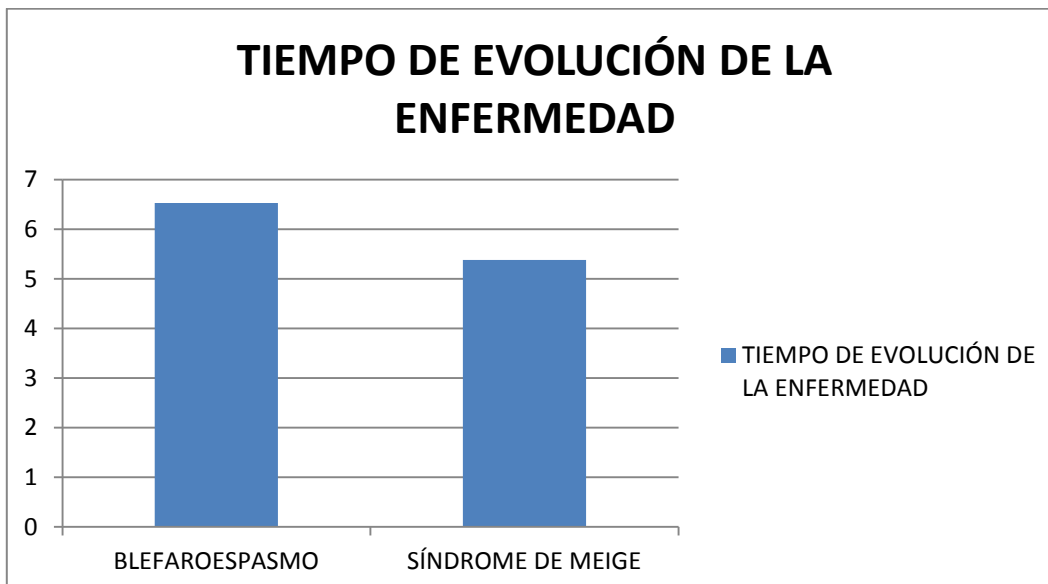
De los pacientes con blefaroespasmos 24 pacientes fueron mujeres (80%) y 6 pacientes fueron hombres (20%), de los pacientes con síndrome de Meige 14 pacientes fueron mujeres (82.4%) y 3 pacientes fueron hombres (17.6%).



La edad promedio en pacientes con blefaroespasma fue de 64.53 años  $\pm$  9.4 años con un rango de 41 a 80 años. La edad promedio en pacientes con síndrome de Meige fue de 61.94 años  $\pm$  9.32 años con un rango de 46 a 73 años.



El tiempo de evolución promedio de la enfermedad al aplicárseles el medicamento para pacientes con blefaroespasma fue de 6.53 años  $\pm$  4.04 años con un rango de 1 a 16 años, para síndrome de Meige fue de 5.38 años  $\pm$  3.3 años, con un rango de 1 a 12 años de evolución

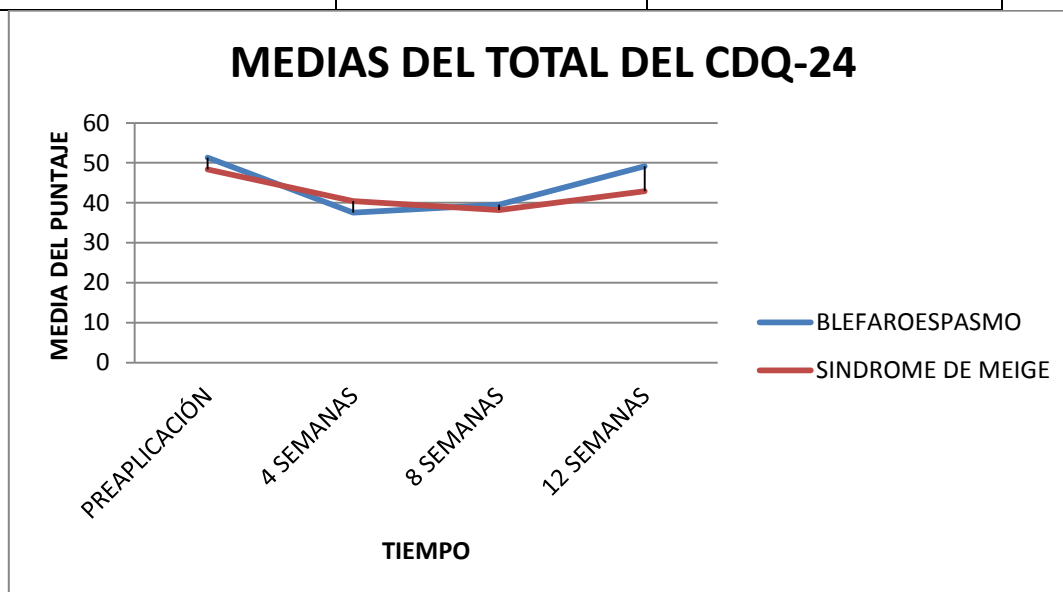


Se aplicó el cuestionario CDQ-24 a pacientes con blefaroespasm o síndrome de Meige que fueron manejados con toxina tipo A Incobotulínica previo a la aplicación, así como a las cuatro, ocho y doce semanas posteriores a la aplicación, en la consulta externa del servicio de neurología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza.

Se usó para el análisis de los datos con el software SPSS versión 22. La sensibilidad al cambio será analizada en todos los pacientes con blefaroespasm o síndrome de Meige comparando las puntuaciones previas al tratamiento con toxina Incobotulínica A así como cuatro, ocho y doce semanas posteriores al tratamiento usando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon (Wilcoxon signed-rank test). Un valor de  $p \leq 0.05$  fue considerado de significancia estadística.

Se obtuvo una media del puntaje total para los pacientes con blefaroespasm o síndrome de Meige de la manera siguiente

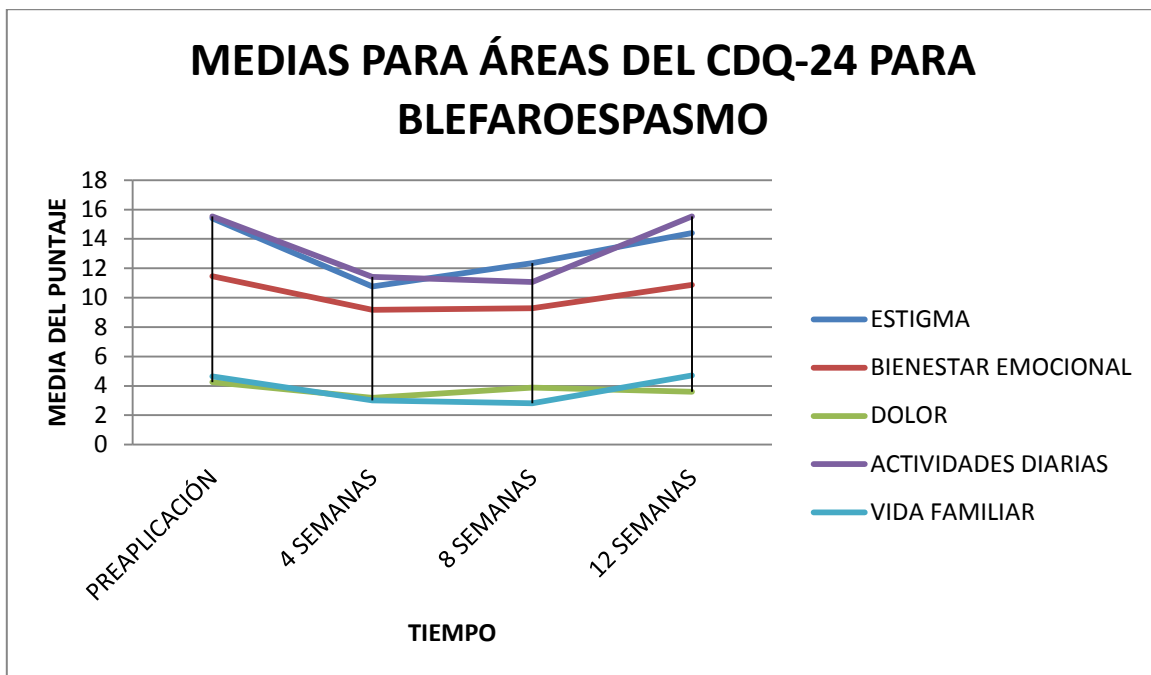
PUNTUACION TOTAL	BLEFAROESPASMO	SINDROME DE MEIGE
PREAPLICACIÓN	51.29	48.33
4 SEMANAS	37.53 ( $p=0.000$ )	40.44 ( $p=0.013$ )
8 SEMANAS	39.53( $p=0.019$ )	38.22 ( $p=0.050$ )
12 SEMANAS	49.12 ( $p=0.372$ )	42.89 ( $p=0.75$ )





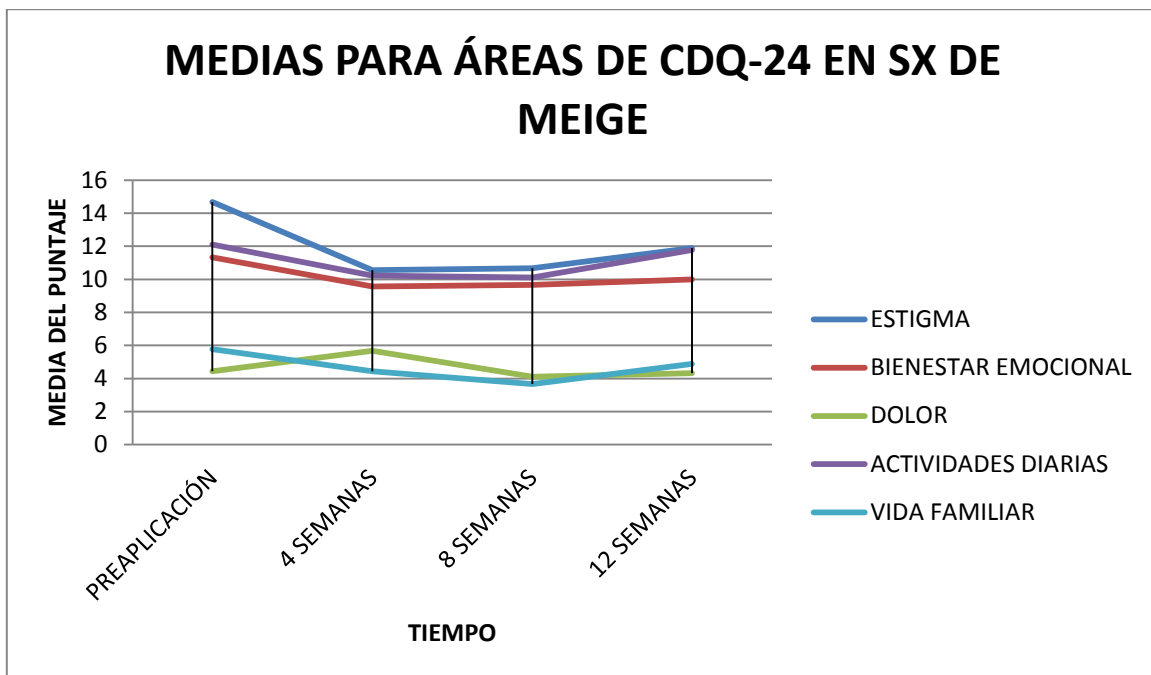
Para el subtotal en las diferentes áreas del cuestionario para los pacientes con blefaroespasma se encontraron los siguientes resultados:

	ESTIGMA	BIENESTAR EMOCIONAL	DOLOR	ACTIVIDADES DIARIAS	VIDA FAMILIAR
PREAPLICACIÓN	15.41	11.47	4.24	15.54	4.65
4 SEMANAS	10.76 ( $p=0.000$ )	9.18 ( $p=0.013$ )	3.18 ( $p=0.012$ )	11.41 ( $p=0.001$ )	3.00 ( $p=0.018$ )
8 SEMANAS	12.35 ( $p=0.028$ )	9.29 ( $p=0.097$ )	3.88 ( $p=0.378$ )	11.06 ( $p=0.012$ )	2.82 ( $p=0.003$ )
12 SEMANAS	14.41 ( $p=0.314$ )	10.88 ( $p=0.234$ )	3.59 ( $p=0.116$ )	15.53 ( $p=0.589$ )	4.71 ( $p=0.726$ )



Para las áreas del cuestionario en pacientes con síndrome de Meige se obtuvieron las siguientes medias:

	ESTIGMA	BIENESTAR EMOCIONAL	DOLOR	ACTIVIDADES DIARIAS	VIDA FAMILIAR
PREAPLICACIÓN	14.67	11.33	4.44	12.11	5.78
4 SEMANAS	10.56 ( $p=0.004$ )	9.56 ( $p=0.009$ )	5.67 ( $p=0.754$ )	10.22 ( $p=0.030$ )	4.44 ( $p=0.092$ )
8 SEMANAS	10.67 ( $p=0.083$ )	9.67 ( $p=0.442$ )	4.11 ( $p=0.301$ )	10.11 ( $p=0.422$ )	3.67 ( $p=0.004$ )
12 SEMANAS	11.89 ( $p=0.100$ )	10 ( $p=0.151$ )	4.33 ( $p=0.412$ )	11.78 ( $p=0.506$ )	4.89 ( $p=0.122$ )



## DISCUSIÓN

El blefaroespasmó y el síndrome de Meige son distonías focales consideradas como enfermedades poco frecuentes, afectando alrededor de 16 a 133 por cada millón de personas, ambas son más comunes en mujeres con relación hasta 2:1 y su edad promedio va de los 40 a los 60 años (1, 6, 7, 11).

En este estudio se reportan 30 pacientes con blefaroespasmó y 17 pacientes con síndrome de Meige, encontrando para blefaroespasmó una relación Mujer: Hombre de 4:1 y para síndrome de Meige una relación de 4.6:1.

A pesar de que los rangos de edad fueron amplios se aproximan a la literatura, siendo para blefaroespasmó edades de 41 a 80 años con una edad promedio de 64.53 años.

Para síndrome de Meige se encontraron rangos similares en edad de presentación de la enfermedad, que va de 46 a 73 años con una edad promedio de 61.94.

Si bien el manejo de este tipo de patologías es multidisciplinario e implica un gran esfuerzo terapéutico, está descrito en la literatura internacional el gran beneficio del manejo de las distonías con quimiodenervación a base de toxina botulínica, específicamente de la toxina A Incobotulínica, que de acuerdo al más reciente meta análisis publicado por la American Academy of Neurology en el 2016 se considera este tipo de tratamiento con una evidencia B para distonías craneocervicales. (3, 5, 16, 17, 18)

Pese a que está ampliamente demostrado que este tratamiento mejora la severidad de la distonía, existen escasas investigaciones en donde se demuestre el impacto del tratamiento en la calidad de vida, uno de estos realizado en 2004 en Austria en el que se demostró la utilidad del cuestionario CDQ-24 (Anexo 1) como instrumento de medición para la calidad de vida de los pacientes; demostrando su utilidad al ser el único cuestionario que abarcaba subescalas de gran importancia

en la calidad de vida, en las que se incluyen estigma social, dolor, vida familiar, afección en las actividades de la vida diaria y bienestar emocional. (4)

En este estudio se encontró que tras la aplicación del cuestionario CDQ-24 en pacientes con blefaroespasma previa a la administración de toxina Incobotulínica A, a las cuatro, ocho y doce semanas posteriores a la misma; se observó una disminución en la puntuación total de calidad de vida en las primeras cuatro y ocho semanas pos aplicación, siendo poco significativa a las doce semanas pos aplicación.

Para los pacientes con blefaroespasma se concluyó una disminución del puntaje del 26.83% y 22.93% a las cuatro y a las doce semanas respectivamente con una  $p=0.000$  y  $p=0.019$  respectivamente, lo cual demuestra mejoría en la calidad de vida; no encontrando mejoría significativa a las 12 semanas posteriores a la aplicación.

De la misma manera en estos pacientes se encontró mejoría en los apartados de estigma, bienestar emocional, dolor, actividades de la vida diaria y vida familiar a las cuatro semanas; así como, a excepción del dolor, continuó el efecto en cada apartado a las 8 semanas, y de manera esperada para el efecto de la toxina Incobotulínica la mejoría a las 12 semanas no fue significativa.

En pacientes con síndrome de Meige también se encontró una disminución en la puntuación total para calidad de vida en las primeras cuatro y ocho semanas, con una mejoría del 16.32% y 20.92% así como una  $p=0.013$  y  $p=0.050$  respectivamente, lo que implica una mejoría en la calidad de vida.

En cuanto a los resultados de cada apartado del cuestionario, se encontró una mejoría en las secciones de bienestar emocional, actividades de la vida diaria, y vida familiar a las cuatro semanas pos aplicación; y a las ocho semanas se encontró la permanencia de la mejoría en los apartados de estigma y vida familiar; y por el contrario se encontró un empeoramiento del puntaje del dolor posterior a la aplicación de la toxina Incobotulínica A.

## CONCLUSIÓN

El blefaroespasma y el síndrome de Meige son enfermedades incapacitantes e implican un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Aunque está comprobado que el tratamiento con toxina botulínica es efectivo en reducir la intensidad de dicho tipo de distonías focales por varios meses existen escasos estudios que demuestren el impacto de dicho tratamiento en la calidad de vida de los pacientes con estas patologías.

Mediante el uso del cuestionario CDQ-24 se logró demostrar la mejoría sostenida de la calidad de vida en pacientes tanto de blefaroespasma como de síndrome de Meige a las cuatro y ocho semanas posteriores a la aplicación de la toxina Incobotulínica A, así como la mejoría comprobada en la mayoría de los apartados que el cuestionario evalúa, esto es; estigma, bienestar emocional, dolor, actividades diarias y vida familiar; así mismo se demostró a las doce semanas posteriores a la aplicación una mejoría poco significativa, lo que demuestra la duración promedio del efecto de dicho tratamiento.

Si bien se logró demostrar la utilidad de la toxina Incobotulínica A en el impacto de la calidad de vida en los pacientes con este tipo de distonías focales, no se debe ignorar que el manejo implica un tratamiento multidisciplinario y no exclusivamente farmacológico.

De la misma manera, en este estudio se pretende abrir la puerta a otras investigaciones de calidad de vida con otros tipos de toxina botulínica disponibles en el mercado y en otros tipos de distonías para lograr el manejo integral y unificación del tratamiento de los pacientes con este tipo de enfermedades.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alter, K. & Karp, B. Botulinum Toxin Treatment of Blepharospasm, Orofacial/Oromandibular Dystonia, and Hemifacial Spasm. *Seminars In Neurology*, 2016; 36(01): 084-091.
2. Charlesworth, G. & Bhatia, K. Primary and secondary dystonic syndromes. *Current Opinion In Neurology*, 2013; 26(4): 406-412.
3. Kerscher, M., Roll, S., Becker, A., & Wigger-Alberti, W. Comparison of the spread of three botulinum toxin type A preparations. *Archives Of Dermatological Research*, 2011; 304(2): 155-161.
4. Muller, J. Craniocervical dystonia questionnaire (CDQ-24): development and validation of a disease-specific quality of life instrument. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2004; 75(5): 749-753.
5. Simpson, D., Hallett, M., Ashman, Eric. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2016; 86: 1818-1826.
6. Phukan, J., Albanese, A., Gasser, T., & Warner, T. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *The Lancet Neurology*, 2011; 10: 1074-1085.
7. Valls-Sole, J. & Defazio, G. Blepharospasm: Update on Epidemiology, Clinical Aspects, and Pathophysiology. *Frontiers In Neurology*, 2016; 7: 45.

8. Werle, R., Takeda, S., Zonta, M., Guimarães, A., & Teive, H. The physical, social and emotional aspects are the most affected in the quality of life of the patients with cervical dystonia. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, 2014; 72(6): 405-410.
9. Shanker, V., Bressman, S. Diagnosis and Management of Dystonia. *Continuum (Minneapolis)*, 2016; 22(4): 1227-1245.
10. Tarsy, D., Simon, D. Dystonia. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 355(12): 818-829.
11. López, M., Santamaría, S., Vargas, I. Síndrome de Meige. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2009; 10(10): 80-89.
12. Dashtipour, K., Chen, J., Frei, K., Nahab, F. Systematic Literature Review of AbobotulinumtoxinA in Clinical Trials for Blepharospasm and Hemifacial Spasm. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2015; 5: 112-121.
13. Horowitz, S., Ford, A., Najee-ullah, M., Ostuni, J., Hallett, M. Anatomical correlates of blepharospasm. *Translational Neurodegeneration*. 2012; 1(7):1-7.
14. Kranz, G., Shamim, E., Lin, P., Kranz, G., Voller, B., Hallett, M. Blepharospasm and the modulation of cortical excitability in primary and secondary motor areas. *Neurology*. 2009; 73(6): 2031-2036.
15. Jinnah, H., Hallett, M. Nature and nurture in blepharospasm. *Neurology*. 2011; 77(2): 616-617.

16. Bentivoglio, A., Del Grande, A., Petracca, M., Ialongo, T., & Ricciardi, L. Clinical differences between botulinum neurotoxin type A and B. *Toxicon*, 2015; 107: 77-84.
17. Jankovic, J. Disease-oriented approach to botulinum toxin use. *Toxicon*, 2009; 54(5): 614-623.
18. Wabbels, B., Jost, W., & Roggenkämper, P. Difficulties with differentiating botulinum toxin treatment effects in essential blepharospasm. *Journal Of Neural Transmission*, 2011; 118(6): 925-943.



## ANEXO 1

### CUESTIONARIO DE DISTONIA CRANEOCERVICAL (CDQ-24)

#### A CAUSA DE LA DISTONIA, ¿CON QUE FRECUENCIA HA EXPERIMENTADO LO SIGUIENTE EN LAS DOS SEMANAS PREVIAS?

Marque una respuesta para cada pregunta tratando de contestar todas las preguntas.

1. ¿Ha tenido problemas leyendo o viendo la TV?  
Nunca/ Ocasionamente/ A veces/ A menudo/ Siempre
2. ¿Ha sido difícil para usted hacer las cosas que le gustan (Ejemplo, actividades recreativas)?  
Nunca/ Ocasionamente/ A veces/ A menudo/ Siempre
3. ¿Ha sido difícil para usted controlar los síntomas de la distonía cuando está nervioso o bajo estrés?  
Nunca/ Ocasionamente/ A veces/ A menudo/ Siempre
4. ¿Ha sufrido de dolor o de sensación de ardor en la cara, cabeza o cuello?  
Nunca/ Ocasionamente/ A veces/ A menudo/ Siempre
5. ¿Le ha sido impedido dormir por dolor o sensación de tirantez?  
Nunca/ Ocasionamente/ A veces/ A menudo/ Siempre
6. ¿Ha sido difícil para usted realizar trabajos finos con los dedos (Ejemplo, escribir, enhebrar una aguja)?  
Nunca/ Ocasionamente/ A veces/ A menudo/ Siempre
7. ¿Ha evitado situaciones donde muchas personas están presentes (Ejemplo, eventos sociales)?  
Nunca/ Ocasionamente/ A veces/ A menudo/ Siempre
8. La distonía, ¿le ha hecho sentir intranquilo en público?  
Nunca/ Ocasionamente/ A veces/ A menudo/ Siempre
9. ¿Ha sentido la necesidad de disimular su distonía frente a otras personas?  
Nunca/ Ocasionamente/ A veces/ A menudo/ Siempre
10. ¿Se ha preocupado de cómo reaccionan las personas ante usted?  
Nunca/ Ocasionamente/ A veces/ A menudo/ Siempre
11. ¿Se ha sentido preocupado por su futuro?  
Nunca/ Ocasionamente/ A veces/ A menudo/ Siempre
12. ¿Se ha sentido con miedo?  
Nunca/ Ocasionamente/ A veces/ A menudo/ Siempre
13. ¿Se ha sentido triste o deprimido?  
Nunca/ Ocasionamente/ A veces/ A menudo/ Siempre
14. ¿Se ha sentido al borde de las lágrimas?  
Nunca/ Ocasionamente/ A veces/ A menudo/ Siempre

15. ¿Se ha sentido molesto o amargado?  
Nunca/ Ocasionalmente/ A veces/ A menudo/ Siempre
16. ¿Se ha sentido aislado o solitario a causa de su distonía?  
Nunca/ Ocasionalmente/ A veces/ A menudo/ Siempre
17. ¿Ha tenido problemas con amigos cercanos o con su familia secundarios a su distonía?  
Nunca/ Ocasionalmente/ A veces/ A menudo/ Siempre
18. ¿Se ha sentido inseguro o tenso con personas nuevas?  
Nunca/ Ocasionalmente/ A veces/ A menudo/ Siempre
19. ¿Le ha sido difícil mantenerse al día con las exigencias de su trabajo o su vida diaria?  
Nada/ Poco/ Moderadamente/ Mucho/ Severamente
- Empleado: Si/ No
20. ¿Ha experimentado dificultades como conductor o peatón?  
Nada/ Poco/ Moderadamente/ Mucho/ Severamente
21. ¿Se ha sentido obstaculizado por el dolor o sensación de ardor en cara, cabeza o cuello?  
Nada/ Poco/ Moderadamente/ Mucho/ Severamente
22. ¿Ha sentido que no luce muy bien?  
Nada/ Poco/ Moderadamente/ Mucho/ Severamente
23. La distonía, ¿ha tenido un efecto negativo en su vida familiar?  
Nada/ Poco/ Moderadamente/ Mucho/ Severamente
24. La distonía, ¿afecta negativamente la relación con su pareja?  
Nada/ Poco/ Moderadamente/ Mucho/ Severamente
- Pareja: Si/ No