



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA"

TITULO DE TESIS:

**"CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y TERAPEUTICAS DE LOS
PACIENTES CON BLEFAROSPASMO EN LA POBLACIÓN DEL HE CMN
SIGLO XXI"**

PARA OBTENER EL GRADO ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA
PRESENTA EL ALUMNO DR. AGUILAR VAZQUEZ CRHISTIAN
ALEJANDRO

RESIDENTE DE TERCER AÑO DE NEUROLOGÍA

ASESOR PRINCIPAL: MOISES FERNANDEZ BRAVO

ASESOR ASOCIADO: JULIAN ALBERTO HERNANDEZ DOMINGUEZ



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX AGOSTO 2022



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.

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

NOMBRE: MOISES FERNANDE BRAVO
MATRICULA: 99232826
ADSCRIPCIÓN: HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
CARGO INSTITUCIONAL: MÉDICO DE BASE.
SERVICIO: NEUROLOGÍA CLÍNICA
DOMICILIO: AVENIDA CUAUHEMOC 330,
COLONIA DOCTORES DELEGACIÓN
CUAUHEMOC, 06720 CIUDAD DE MEXICO, MEXICO.
CORREO: drmf@hotmai.com
TELÉFONO: 5543427279

INVESTIGADOR ASOCIADO:

NOMBRE: JULIAN ALBERTO HERNANDEZ DOMINGUEZ
MATRICULA: 98382752
ADSCRIPCIÓN: HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
CARGO INSTITUCIONAL: MÉDICO DE BASE.
SERVICIO: NEUROLOGÍA CLÍNICA
DOMICILIO: AVENIDA CUAUHEMOC 330,
COLONIA DOCTORES DELEGACIÓN
CUAUHEMOC, 06720 CIUDAD DE MEXICO, MEXICO.
CORREO: carlosjuhd@gmail.com
TELÉFONO: 5543427279

INVESTIGADOR PRINCIPAL Y ALUMNO

NOMBRE: CRHISTIAN ALEJANDRO AGUILAR VAZQUEZ
MATRICULA: 961500005
ADSCRIPCIÓN: HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
CARGO INSTITUCIONAL: RESIDENTE 3°. AÑO DE LA ESPECIALIDAD
DE NEUROLOGÍA CLÍNICA.
SERVICIO: NEUROLOGÍA CLÍNICA.
CORREO: crhistian.aguilat.v@gmail.com
TELÉFONO: 5585629783

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. MARCO TEÓRICO	6
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	22
5. JUSTIFICACION	23
6. OBJETIVOS	24
7. DISEÑO DE ESTUDIO	25
8. METODOLOGÍA	26
9. PROCEDIMIENTOS	28
10. VARIABLES	29
11. ANÁLISIS ESTADISTICO	32
12. RESULTADOS	33
13. DISCUSION	35
14. CONCLUSIÓN	40
15. DIAGRAMA DE FLUJO	41
16. CONSIDERACIONES ÉTICAS	42
17. RECURSOS PARA EL TRABAJO	43
18. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	44
19. ANEXOS	45
20. BIBLIOGRAFÍA	48

1. RESUMEN

Título: Características demográficas, clínicas y terapéuticas de los pacientes con blefaroespasmismo en la población del HE CMN SIGLO XXI.

Dr. Aguilar Vázquez Crhistian Alejandro (1). Dr. Fernández Bravo Moisés (2). Dr. Hernández Domínguez Julián Alberto (2).

(1) Residente de 3er año de Neurología. H. Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
(2) Médico Adscrito al servicio de Neurología, H. Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Introducción

El blefaroespasmismo es una distonía focal que tiende a ser la segunda en frecuencia después del hemiespasmismo facial. Mas frecuente en mujeres, que generalmente inicia en la edad de 55 años de edad. Limitando los años finales de vida laboral en las personas que lo padecen. Muchos de los síntomas llegan a ser limitantes a la hora de toma de transporte publico, durante el propio trabajo e incluso imposibilitando el uso de transporte como moto y bicicleta, mas en una ciudad tan concurrida, como la ciudad de México. Las áreas de investigación en cuanto al Blefaroespasmismo nos apuntan a que aproximadamente existen un rango de 28-33 millones de personas con este padecimiento, sin embargo se desconoce con exactitud que síntomas no motores se asocian con este padecimiento, cuales comorbilidades están asociadas, que tratamiento médicos se utilizan para tratar de yugular los síntomas , y sobre todo cual es la experiencia con las diferentes toxinas que se utilizan acá en México, por lo que surge la siguiente pregunta: ¿Cuáles son las características clínicas, demográficas y terapéuticas, de los pacientes de Blefaroespasmismo del hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo 21, y que factores pueden influir en el desarrollo, o poca mejoría de la enfermedad en esta misma población?

Material y Métodos: Tipo de Estudio: Observacional, transversal, retrospectivo, analítico.

Población de estudio: Pacientes mayor de 18 años con diagnóstico de Blefaroespasmos del Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Muestreo: pacientes con diagnóstico de Blefaroespasmos con los que se cuente en la unidad, que aun sigan asistiendo a la administración de toxina botulínica desde el año 2017-2021. Análisis estadístico: Estadística descriptiva: Se realizará determinación de las medidas de tendencia central para variables cuantitativas, así mismo porcentaje de frecuencias para variables cualitativas (variables demográficas). Estadística inferencial: En relación al análisis bivariado, para las variables cuantitativas se determinara si corresponden o no a variables de distribución normal, de acuerdo a esto se realizara prueba de T de Student o de U de Mann-Whitney, así mismo para las variables cualitativas se utilizara la prueba de Chi cuadrada.

Experiencia del Grupo: La clínica de toxina Botulínica del Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional Siglo XXI cuenta con mas de 20 años de experiencia en la aplicación de Toxina Botulínica. Se administra la toxina en gran variedad de trastornos neuromusculares, secuelas de enfermedades como párkinson, infartos isquémicos, etc. Se cuenta con la experiencia necesaria y con gran población para poder realizar un estudio de este tipo. **Recursos**. El Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuenta con una plataforma en línea llamada expediente clínico electrónico, así como un área de Archivo Clínico donde se guardan los expedientes clínicos por un periodo de 5 años de acuerdo a la norma oficial del expediente clínico. Las formulaciones de toxina botulínica administrada a los pacientes de esta unidad son abobotulinum e incobotulinum. Se realizara la recolección de datos en un lapso de un año, el registro de la información es a partir de la plataforma Excel y se recaba los datos desde hace 5 años. En cuanto a los recursos financieros se usaron los propios de los investigadores.

2. MARCO TEORICO

Introducción

El blefaroespasma corresponde al grupo de distonías craneales, la cual se caracteriza por contracciones musculares involuntarias anormales que pueden ser intermitentes o sostenidas y causar una postura anormal que a menudo se caracteriza por una naturaleza de torsión o giro. Estos movimientos suelen tener patrones o son repetitivos cuando son dinámicos. Las contracciones musculares pueden ser espasmódicas o tónicas, dinámicas o fijas, o cualquier combinación que provoque una postura anormal de la región del cuerpo afectada. La distonía se clasifica además según dos criterios principales:

1. Características clínicas que incluyen la edad de inicio, distribución corporal (focal, segmentaria y generalizada), patrón temporal y características asociadas o trastornos neurológicos como el parkinsonismo
2. Etiológico: heredada, adquirida o secundaria. El blefaroespasma idiopático es un ejemplo de distonía focal.

De tal forma, el Blefaroespasma es un trastorno hipercinetico caracterizado por espasmos involuntarios sostenidos de los músculos orbicularis oculi, corrugador y procerus que resulta en el cierre parcial o total del párpado (1). Los pacientes pueden desarrollar espasmos faciales medianos o faciales inferiores, a menudo denominados síndrome de Meige. Hace 40 años, C.D. Marsden sugirió que el blefaroespasma debería considerarse una forma focal de distonía. Marsden también describió una serie de características clínicas, incluida la preferencia femenina, la edad máxima de inicio entre la quinta y la séptima década, una tendencia a extenderse a las partes adyacentes del cuerpo y una posible asociación con temblores en la cabeza o miembros superiores (1).

Epidemiología

Afecta aproximadamente a 24-33 casos por millón (2). Generalmente se considera que el blefaroespasma es más frecuente que la distonía laríngea o distonía focal de la mano, mientras que las tendencias de prevalencia internacional del blefaroespasma y la distonía cervical parecen ser discordantes.

Tiene una edad media de aparición a los 55.7 años, presentándose 15 años después que otras distonías focales. Acá en México desconocemos una proporción entre géneros, pero en literaturas de Estados Unidos presentan una proporción de mujeres a hombres varía de 1.6: 1 a 3.3:1 (1, 2).

A nivel mundial estos son los principales estudios sobre la prevalencia del blefaroespasma. Las variaciones en la población, llegan a ser muy cambiantes debido a las diferencias en las características de las poblaciones de estudio que influyen en la comparabilidad.

Autor y año publicación	Población de estudio Localidad	Punto final del estudio	Numero de Población Casos por estudiada millón	Resultados	Edad Media Genero (M:F) de aparición (año, rango)	
Nutt colaboradores, 1988	USA	Investigar las distonias focales y generalizadas.	7.3	406,976	Torticolis es la distonia mas frecuente, el resto con frecuencia similar.	56 (32-77) 4:3
Nakashima y col. 1995	Japón	Prevalencia de distonías focales en el área occidental	4	250.000	Se evaluó solo 4 pacientes con blefaroespasmó, predominó de Espasmo facial.	66 (54-71) 1: 3
Duffey y col. 1998	Norte de Inglaterra	Estimaciones de distonía primaria.	102	2.605.105	Prevalencias de distonía primaria de inicio temprano (24) y de inicio tardío (102)	54 1: 3,4
ESDE, 2000	8 países europeos	Estudio de prevalencia europeo para proporcionar índices más precisos de distonía	20.8	5.792.937	Distonía primaria fue de 152. Blefaroespasmó de 32.	53 (50-58) 1: 2,3
Defazio y col. 2001	Sur de Italia	Prevalencia del blefaroespasmó primario en una comunidad ubicada en Puglia	9	67,606	Prevalencia fueron de 133 para Blefaroespasmó primario focal y segmentario, 74 para	57 (40-69) 1: 8

					Blefaroespasma secundario focal y 59 para segmentario.		
--	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 1. Tasas de prevalencia por millón y datos demográficos del blefaroespasma a partir de estudios epidemiológicos.

Características Clínicas

Clínicamente se caracteriza por espasmos estereotipados, bilaterales y sincrónicos de los músculos orbicular de los ojos. Los espasmos pueden ser breves o sostenidos y pueden inducir el estrechamiento o el cierre de los párpados. Las tareas que requieren atención suelen reducir la duración y la frecuencia de los espasmos palpebrales. Además de ello muchos paciente suelen cursar con apraxia de la apertura del párpado (AAP) caracterizada por una falla transitoria para reabrir voluntariamente los ojos sin un espasmo aparente del músculo orbicular del ojo a pesar de la contracción sostenida del músculo frontal. AAP resulta de una contracción involuntaria de la porción pretarsal del músculo orbicular que antagoniza la reapertura del párpado. Cuando AAP ocurre de forma aislada, también puede ser el resultado de una falla en la contracción del elevador (3).

De igual forma puede existir aumento de la frecuencia de parpadeo en reposo y durante la conversación (4). La distonía en pacientes con blefaroespasma puede mostrar una mayor tendencia a extenderse a partes del cuerpo adyacentes (con mayor frecuencia a las regiones oromandibular y cervical) que en pacientes con otras distonías focales (3, 4). La distonía generalmente se propaga dentro de los primeros 5 años desde el inicio de los síntomas en aproximadamente dos tercios de los pacientes con blefaroespasma. Se ha encontrado con variantes genéticas como el gen DYT1, que es el gen que predispone a algunas formas de

distonía generalizada de inicio temprano, en el caso del Blefaroespasma, se relaciona con la propagación de la distonía (5). La mayoría de los eventos de propagación en pacientes con blefaroespasma y distonía cervical ocurren después de los 50 años, independientemente del sitio de presentación de la distonía y la edad de inicio de la distonía (6).

Manifestaciones no motoras

Brooks et al encontraron una frecuencia significativamente mayor de síntomas compulsivos en 13 pacientes con BSP primaria que en 13 pacientes con espasmo blefaroespasma, a pesar de la similitud clínica (7).

Varias manifestaciones no motoras pueden ser más frecuentes en pacientes con Blefaroespasma. Pertenecen a cuatro dominios: síntomas sensoriales, trastornos psiquiátricos, trastornos del sueño y trastornos cognitivos.

Síntomas sensoriales, incluyen sensación de ardor y sensación de arenilla en el ojo, ojo seco, y fotofobia. Tan frecuentes como hasta en un 22% al 57%. El ojo seco es un síntoma particularmente común.

Una peculiar manifestación sensoriomotora es el llamado truco sensorial que ocurre hasta en un 70% de los pacientes con blefaroespasma. Ejemplos de maniobras de alivio incluyen un toque ligero en ciertas áreas de la cara o jalar el párpado superior o una ceja, usar lentes polarizados, hablar, cantar o masticar / comer que le permite al paciente con blefaroespasma mantener los ojos abiertos (3, 5). El toque ligero redujo el reflejo de parpadeo, y esto se asoció con la inhibición normal previa al pulso de los circuitos trigéminofaciales. Trastornos Psiquiátricos: generalmente la relación del blefaroespasma es depresión y los síntomas

obsesivos / compulsivos. El hallazgo no es específico porque los trastornos psiquiátricos, principalmente depresión, también son más frecuentes en pacientes con diversas formas de distonía focal. Parece ser independiente de la gravedad motora, pero los pacientes con blefaroespasma, también presentan insomnio como alteraciones del sueño (3, 8).

Anormalidades del sueño: Al menos el 50% de los pacientes con distonía craneal tienen una calidad de sueño deteriorada.

Diagnostico

El diagnostico se basa en la clínica. Las causas más importantes de diagnóstico erróneo son probablemente la variabilidad fenomenológica del blefaroespasma en el momento de la presentación y la existencia de una serie de condiciones neurológicas y no neurológicas que imitan el blefaroespasma (3). Es por eso que el año 2013 en la revista *Neurology*, Defazio G. publicó una serie de pasos para el reconocimiento del Blefaroespasma. El paso inicial es el reconocimiento de "espasmos orbicular de los ojos estereotipados, bilaterales y sincrónicos". El siguiente paso es la identificación de un "truco sensorial" o "mayor parpadeo". El algoritmo arrojó una sensibilidad del 93% y una especificidad del 90% para distinguir el blefaroespasma de otras condiciones de cierre involuntario del párpado, como tics palpebrales, espasmo hemifacial, corea facial, apraxia pura de la apertura del párpado, parpadeo frecuente o ptosis palpebral por miastenia (9).

Figura 1 Diagnostico de Blefaroespasma



Neuroimagen: Dentro de los paciente que tienen Blefaroespasma solo un número limitado tenía lesiones focales visibles mediante imágenes convencionales. Se ha encontrada en el único estudio de tomografía por emisión de positrones de flujo sanguíneo realizado hasta la fecha en pacientes con blefaroespasma un patrón de activación anormal en la corteza motora suplementaria, que probablemente reflejaba un procesamiento sensorial anormal durante la ejecución (10). Otros autores examinaron durante el sueño a los paciente con el fin de evitar efecto de confusión con los espasmos durante el estado de despierto, se encontró que durante el sueño, los pacientes mostraban hipometabolismo frontal en una región asociada con el control cortical de los movimientos de los párpados, mientras que mostraban hipermetabolismo del cerebelo y la protuberancia durante la vigilia, cuando presentaban contracciones musculares involuntarias. Aparte de eso, el análisis de redes demostró una hiperactividad de los núcleos lentiformes, el cerebelo y las regiones motoras complementarias, que los mismos autores informaron anteriormente como un patrón de anomalías asociadas con otras formas de distonía (11).

Etiología

Hasta el 25% de los pacientes con blefaroespasmio tienen uno o más miembros de la familia afectados por distonía. Se ha detectado un patrón de herencia compatible con un rasgo autosómico dominante y penetrancia reducida en unas pocas familias numerosas. Mutaciones genéticas reportadas recientemente en la proteína fijadora de nucleótidos de guanina (GNAL), anoctamina 3 (ANO3), la tubulina beta4A (TUBB4a), que interactúa con la proteína de dedo de zinc 1 (CIZ1) se presenta en relativamente pocas familias, representa menos del 2% de las causas genéticas y ninguno se ha asociado con distonía pura (8). Factores perjudiciales asociados del blefaroespasmio como las enfermedades del segmento anterior del ojo. Llegándose a asociar hasta en un 8.1% el blefaroespasmio con el ojo rojo.

El blefaroespasmio secundario es mucho menos común que el blefaroespasmio idiopático. Sin embargo, los casos secundarios pueden ser importantes para proporcionar pistas sobre el origen de la afección. El blefaroespasmio puede seguir a lesiones focales por medicamentos, trauma, accidente cerebrovascular, desmielinización, hipoxia, kernicterus, hidrocefalia de presión normal o tumor, en múltiples regiones del cerebro, incluidos el tálamo, los ganglios basales, el tronco encefálico inferior, el cerebelo, el mesencéfalo y la corteza, o puede desarrollarse en pacientes con Enfermedad de Parkinson o discinesia tardía (12-14)

Escalas de Severidad

Hay varias escalas de calificación clínica disponibles para medir la gravedad de blefaroespasmio, la escala de calificación de Jankovic, la escala de discapacidad por

blefaroespasma, la puntuación de discapacidad funcional, el índice de discapacidad por blefaroespasma y una escala de gravedad de blefaroespasma validada más recientemente desarrollada por Defazio y colaboradores. Aunque la escala de gravedad reciente de Defazio et al. se han sometido a pruebas y validaciones clinométricas con éxito.

Tratamiento

Dentro del tratamiento para el blefaroespasma, los medicamentos orales tienen una eficacia limitada, los anticolinérgicos y las benzodiazepinas son los que tienen más probabilidades de tener algún beneficio. La eficacia de la medicación es, en el mejor de los casos, modesta y no muestra el mismo nivel de eficacia en comparación con la Neurotoxina Botulínica (NTBo).

El uso de NTBo implica infiltrar en la rama motora eferente hiperactiva de la vía del reflejo de parpadeo. Al causar una parálisis flácida de los músculos faciales por quimiodenervación, los síntomas de los espasmos de los músculos orbicular de los ojos se reducen o eliminan temporalmente. Después de la infiltración local de NTBo en el espacio sináptico, la cadena ligera de NTBo se transloca al botón presináptico donde escinde las proteínas SNARE necesarias para la exocitosis de acetilcolina, lo que da como resultado un complejo no funcional y la atenuación de la liberación de neurotransmisores extracelulares (15-16). La liberación disminuida de acetilcolina disminuye la probabilidad de disparar un potencial de acción requerido para la contracción de las fibras musculares y da como resultado una parálisis flácida localizada.

FDA ha aprobado 3 marcas de NTBo serotipo A (NTBo-A) y una marca de serotipo B (NTBo - B) para el tratamiento de Blefaroespasma y distonías cervicales. Sin embargo, la NTBo-B puede tener una duración de acción más corta y tasas de complicaciones más altas (12). Estudios de seguimiento de la NTBo han informado de una tasa de respuesta de alrededor del 90% (17).

El efecto medio de la NTBo tiene una latencia de 24-72 horas con un pico a los 10 días y una duración promedio de 8-12 semanas y su aplicación se encuentra contraindicada en trastornos pre-existentes de la neurona motora, síndromes miasteniformes, antecedente de reacción a la toxina o al componente de albumina, y en mujeres embarazadas o e periodo de lactancia (18, 19).

La Academia Americana de Neurología de acuerdo a su guía en 2016 ha dado recomendaciones para el uso de NTBo en blefaroespasma, Onabotulinumtoxin y Xeomin Nivel B (probablemente efectivas), recomendaciones Abobotulinumtoxin Nivel C (posiblemente efectivas) (20), sus beneficios de la NTBo pueden durar hasta 15 años, pero los pacientes pueden requerir dosis crecientes con el tiempo para lograr el mismo beneficio.

El conocimiento de la anatomía de los músculos faciales superiores es esencial para el tratamiento de pacientes con blefaroespasma. El músculo más comúnmente involucrado en el blefaroespasma es el orbicular de los ojos, que es un músculo esfínter alrededor del ojo que consta de una parte orbitaria, preseptal y pretarsal.

Técnicas de tratamiento con toxina botulínica

Siempre se debe evitar la inyección en el medio del párpado superior para no causar ptosis. La toxina botulínica tipo A también se puede inyectar en la porción pretarsal del orbicularis oculi. Se comienzan con los 4 a 5 sitios en el orbicularis oculi, el musculo frontalis, y el musculo procerus. La palpación de la cresta orbitaria es un punto de referencia útil para los sitios de inyección porque los hace más independientes de la forma facial y el tejido subcutáneo. Se debe tener cuidado de evitar la línea media del párpado superior y la ceja para evitar la ptosis causada por el debilitamiento del elevador palpebral superior.

En la mayoría de los pacientes, el tratamiento con NTBo-A pretarsal logra una tasa de respuesta significativamente más alta y una respuesta máxima más duradera.

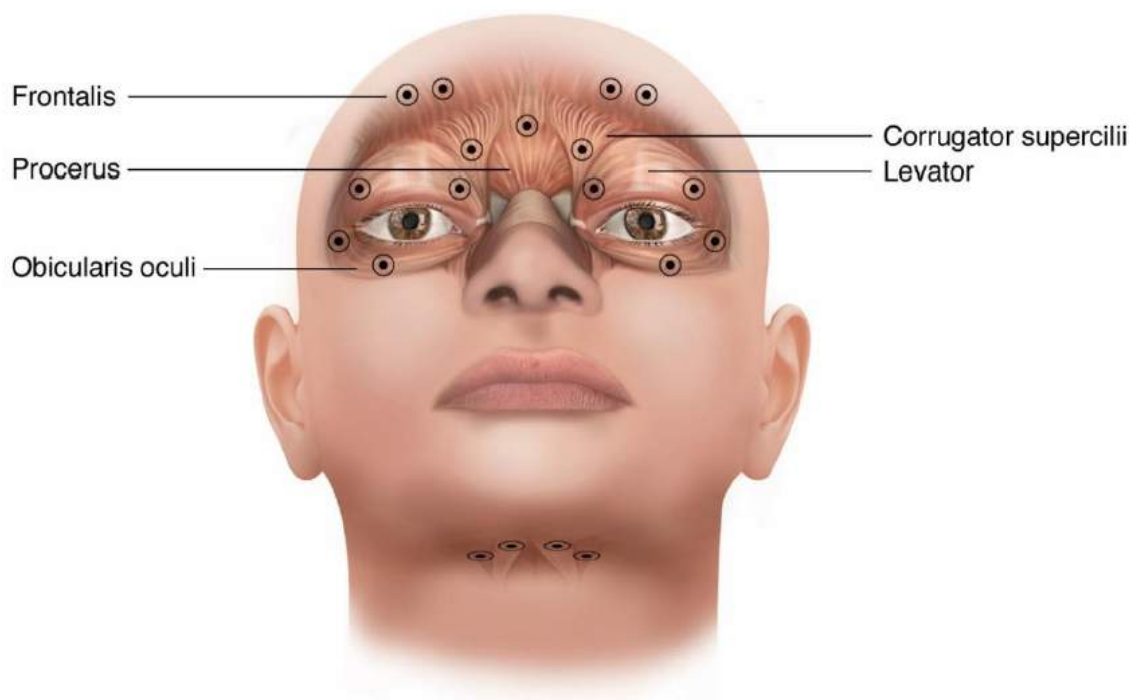


Figura 2 Músculos faciales típicos inyectados con toxina botulínica como tratamiento para el blefaroespasm. J. Travis , C. David. Treatment of Blepharospasm and Oromandibular Dystonia with Botulinum Toxins. Toxins 2020, 12, 0269

La dosis total de NTBo -A inyectada por sesión (para ambos ojos juntos) varía de 25 a 50 U (unidades de ratón) Onabotulinumtoxin (dilución estándar 50 mU por ml de solución salina) o 100 a 200 U de Abobotulinumtoxin (dilución estándar 200 U por ml de solución salina).

En pacientes raros y seleccionados con blefaroespasma severo, refractario a los regímenes de tratamiento estándar, puede ser útil aumentar la dosis de NTBo-A hasta 100 U (Onabotulinumtoxin) por sesión. El intervalo medio de tratamiento es de alrededor de 3 a 4 meses y parece sorprendentemente constante en la mayoría de los pacientes tratados.

Comparación entre NTBo Abobotulinumtoxin y Incobotulinumtoxin

NTBo-A se sintetiza como complejos de proteínas macromoleculares. Estos complejos de proteínas se denominan toxinas progenitoras y consisten en proteínas accesorias no tóxicas (NAP) unidas a la neurotoxina activa de 150 kD. Las toxinas progenitoras de NTBo -A varían en peso molecular (300-900 kD) según la composición de los NAP y el proceso de fabricación. La neurotoxina de 150 kD debe disociarse de los NAP para ejercer sus efectos farmacológicos, aunque los diversos productos de NTBo -A difieren en la composición de NAP. Las diferencias en la potencia dependen de la cantidad de toxina activa disponible. Las formulaciones de NTBo -A disponibles terapéuticamente contienen porcentajes variables de toxina inactiva que contribuyen a la carga total de proteínas sin contribuir a la eficacia. Por esta razón, la potencia se expresa en unidades biológicas. La potencia está relacionada con la cantidad de toxina (en ng de contenido de proteína, es decir , neurotoxina de 150 kD, incluidos los NAP) necesaria para alcanzar una unidad de dosis letal mediana (LD50) (20).

Nombre de la Toxina	Contenido de proteínas 150-kD (ng)	Contenido de proteínas (150-kD y NAP) (ng)	Total de Equivalencia y unidades de
Onabotulinumtoxin A	0.73	5	1
Incobotulinumtoxin A	0.44	0.44	1
Abobotulinumtoxin A	0.65	0.87	2-3

Tabla 2. Contenido de proteínas de las diferentes Toxinas botulínicas. Tomado de Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache. Neurology. 2016

La relación de conversión entre la toxina Incobotulinumtoxin y Abobotulinumtoxin, es aun objeto de mucha controversia. Incluso si los índices de conversión más comúnmente citados son 1: 3 o 1: 4, oscilaron entre 1: 1 y tan alto como 1:11 (20). Este amplio rango de tasa de conversión se debe individualizar en cada paciente y se debe determinar de acuerdo a el número de músculos a tratar y la dosis empírica en función de la enfermedad de cada paciente, su patrón de deterioro y los objetivos del tratamiento.

Estudios sobre uso de toxina y blefaroespasm

A nivel internacional los primeros estudios realizados sobre la comparación entre las diferentes formulaciones NTBo, remontan al año 1997 en el estudio DYSBOT Sampaio et al. Compararon la administración de toxina Abobotulinumtoxin contra Onabotulinumtoxin, en 91 pacientes de blefaroespasm y hemiespasm facial, en donde compararon una relación

de 4:1 respectivamente, se dio seguimiento, y se encontró que la duración del efecto fue de 13,3 a 5,9 semanas para el grupo de Abobotulinumtoxin y de 11,2 a 5,9 semanas. 5,8 semanas para el grupo de Onabotulinumtoxin, aunque se necesitó dosis de refuerzo en el grupo de Abobotulinumtoxin en un 23% en comparación en el grupo de Onabotulinumtoxin, sin embargo se concluyó que ambos tipos de toxinas son igualmente efectivas (21). Una observación importante es que Onabotulinumtoxin es quien produce más disfagia.

Posteriormente se realizó un estudio con mayor número de personas, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo que revisó la eficacia de diferentes dosis de abobotulinumtoxinA (40, 80 y 120 unidades en cada ojo) (22). De los cuales se describió que con una dosis de 80 UI en cada ojo, proporciona mayor beneficio clínico, además de disminuir tasa de efectos adversos. En este estudio, sin embargo no se describe de forma adecuada la gravedad del blefaroespasma, y escala de mejoría usada es objetiva.

En el año 2014, se realizó un estudio doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos comparó una equivalencia de dosis entre la Onabotulinumtoxin y Incobotulinumtoxin con una equivalencia de 1:1 en pacientes con blefaroespasma primario, se evaluó la eficacia mediante escalas cinco como el Índice de discapacidad por blefaroespasma (BSDI), la Escala de calificación de Jankovic (JRS) y la Escala de evaluación global del paciente (PGA) a las 4 y 8 semanas (23). En este estudio no mostró diferencias significativas entre ambas toxinas, y sin poder determinar que sea más eficaz que la toxina Abobotulinumtoxin.

A nivel nacional se han realizado dos estudios. Ramírez Tamayo en 2018 determinó el impacto de la terapia con toxina botulínica a través de un cuestionario CDQ24, donde

determino edad promedio de los pacientes con Blefaroespasma y Síndrome de Meige era de 64.3, e este caso no especifica la dosis usada de toxina botulínica, y determina mediante el cuestionario que ya mencionado que había una calidad de vida de 26% y 22% a las 4 y 12 semanas, de la aplicación. En este caso no se mencionaba o describía características de comorbilidades de los pacientes, cual fue la toxina botulínica que se uso en cada paciente, si como otras características clínicas, como síntomas no motores, si había etiología secundaria del blefaroespasma, etc.

Otro estudio realizado por Silva Badillo en 2009, en donde solo evaluó la eficacia del uso de toxina botulínica en paciente es con blefaroespasma y hemiespasma facial. En este estudio se encuentra gran tasa de abandono por parte de los pacientes. No se documenta de igual forma sobre los síntomas no motores y trastorno neuropsiquiaticos, que muchas veces condicionan abandono de tratamiento. En este estudio se vio que la efectividad del tratamiento se ve mayormente al mes de la aplicación, así como nos habla de un seguimiento aun año. Aun sin describir tras características demográficas importantes en los paciente con este padecimiento.

En nuestra sede aun no hay estudios de prevalencia y efectividad de la toxina botulínica en cuanto al Blefaroespasma, debido a los síntomas incapacitantes que provoca la enfermedad, además de que afecta a una población aun productiva económicamente, nos interesa realiza este protocolo y saber cuales son las características de nuestra población del Hospital de Especialidades. Bernardo Sepúlveda del Centro Medico Nacional Siglo XXI.

3. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque se conoce ampliamente la experiencia a nivel mundial y a nivel local en el manejo terapéutico con toxina botulínica del blefaroespasmó. A nivel mundial se han descritos pocos estudios sobre las características demográficas de la población de que presenta Blefaroespasmó. El blefaroespasmó grave tiene un efecto incapacitante en el trabajo y las actividades cotidianas y puede causar vergüenza social y accidentes graves, mas en una ciudad concurrida, como la ciudad de México.

En México, la investigación es nula, y se desconoce que factores clínicos, la evolución de la enfermedad, y la mejoría clínica que puedan tener con el uso de la toxina botulínica. Así como el impacto económico que tiene en la vida laboral de toda persona que lo padece. Por este motivo consideramos importante analizar características clínicas, enfermedades asociadas, y respuesta al tratamiento en el Blefaroespasmó. Todo esto debido a que la enfermedad conlleva problemas psiquiátricos, y en las labores de la vida diaria, de los pacientes que la padecen.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las características demográficas y terapéuticas, de los pacientes de Blefaroespasmio del hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo 21, y que factores pueden influir en la efectividad del tratamiento con Toxina botulínica?

5. JUSTIFICACION

El presente estudio busca ayudar a identificar cuales son las comorbilidades, síntomas neuropsiquiátricos, la efectividad que tiene las diferentes formulaciones de toxina botulínica que usamos en nuestro centro hospitalario, con el fin de determinar y saber como se puede mejorar la calidad de vida y atención medica en las personas que sufren con Blefaroespasmio. Debido a que no se cuenta con un adecuado censo de esta población por lo menos en los estudios revisados en la parte sur de la ciudad de México. Además de identificar cual terapia puede mas satisfactoria, en la población actual, y posteriormente tratar de normar la misma terapia en la subsecuente población.

6. OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar las características demográficas y terapéuticas de la población del Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional Siglo XXI que padece de Blefaroespasma.

Objetivos Específicos

- 1.- Determinar características comorbidas que tienen los pacientes que padecen Blefaroespasma.
- 2.- Identificar la existencia de distonía segmentaria facial en sujetos con blefaroespasma.
- 3.- Analizar que síntomas no motores se asocian con mayor frecuencia en la población que tiene Blefaroespasma del Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional Siglo XXI.
- 4.- Cuantificar efectividad de los diferentes tipos de toxina botulínica que se utiliza para el tratamiento del Blefaroespasma, en la población del Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional Siglo XXI.

7. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Tipo de estudio por la maniobra: observacional

Tipo de estudio por el número de mediciones: transversales

Tipo de estudio por la recolección de datos y dirección de estudio: retrospectivo.

Tipo de estudio por el procesamiento de información: analítico y descriptivo.

8. METODOLOGIA

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, NO INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión.

- 1.- Pacientes con blefaroespasmos de cualquier etiología.
- 2.- Todos los pacientes mayores de 18 años.
- 3.- Pacientes que se encuentren bajo tratamiento con aplicación de toxina botulínica A.
4. Pacientes con espasmo facial diferentes al blefaroespasmos.

Criterios de no inclusión.

- 1.- Todos los pacientes con distonía facial que aparte tengan distonía de extremidades.
- 2.- Pacientes que no se encuentren en tratamiento con toxina botulínica.

Criterios de exclusión.

- 1.- Pacientes que cumplan los criterios de inclusión pero que no especifiquen de forma completa en su expediente clínico, las características demográficas que busca el estudio.
- 2.- Pacientes con pérdida del seguimiento.
- 3.- Paciente en los que haya existido aplicación de toxina botulínica irregular.

Tamaño de la muestra

Muestra por conveniencia, se incluyen a todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección.

Lugar de realización del estudio:

El presente estudio se realizará en la clínica de toxina botulínica y nervio y musculo, del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

9. PROCEDIMIENTO

1.- Se seleccionarán a los pacientes valorados por el servicio de neurología en el área de consulta externa departamento de Toxina Botulínica.

2.- La forma de recolección de la información, es a través del expediente clínico de los pacientes seleccionados. Se obtiene información sobre características demográficas y clínicas, genero, edad, comorbilidades crónicas, antecedentes familiares neurológicos, edad de aparición, el lado afectado del blefaroespasm o si era bilateral, la asociación con síntomas sensitivos, y asociación con trastornos psiquiátricos, dosis total de toxina botulínica, tipo de toxina botulínica, severidad, el impacto en la calidad de vida, mejoría clínica tras la aplicación y la latencia de la toxina.

3.- Se realiza revisión de estudios de neuroimagen Resonancia magnetica, donde se registrara informacion en relacion a si existe o no lesiones estructurales.

4.- Registro de información en Microsoft Excel

5.- Análisis de datos por medio de SPSS versión 24.0

10. VARIABLES DE ESTUDIO

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Unidades de medición o categorías
Edad (media)	Número de años reportado por el paciente corroborado por información del paciente	Número de años, reportados por el paciente y corroborados en el expediente clínico.	Cuantitativo discreto	Años
Género (Porcentaje)	Caracteres sexuales tanto primarios como secundarios que definen el género de hombre o mujer.	Sexo definido por el fenotipo del paciente y corroborado en el expediente.	Cualitativo/ Nominal	-Hombre (H) -Mujer (M)
Edad de aparición de los síntomas	Número de años reportado por el paciente desde que iniciaron los síntomas de la enfermedad.	Número de años desde que inicio los primeros síntomas del paciente, revisado en el expediente clínico.	Cuantitativo discreto	Años
Parálisis Facial	La parálisis facial consiste en la pérdida total o parcial de movimiento muscular voluntario en un lado de la cara.	Evidencia de parálisis facial mencionada en el expediente clínico, objetivada a la exploración física.	Cualitativa Nominal	-Sí -No
Hipertensión arterial Esencial	Síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación	Se define por elevación persistente de las	Cualitativa Nominal	-Sí -No

		persistente de las cifras de presión arterial a cifras \geq 140/90 ml/Hg.	cifras de presión arterial a cifras \geq 140/90 ml/Hg. Que se documenta en el expediente clínico y ya cuenta con tratamiento antihipertensivo.		
Progresión a Síndrome de Meige		Es una enfermedad caracterizada por blefaroespasmos y por espasmos en la lengua y en la mandíbula (disonía oromandibular) que puede llevar a dificultad para hablar, babeo, y dificultad para masticar o tragar.	Es una enfermedad caracterizada por blefaroespasmos y presencia de espasmo facial en la mitad inferior (mandíbula, lengua, labios) mas presencia de blefaroespasmos, documentado en el expediente físico	Cualitativa Nominal	-Sí -No
Años de progresión de Blefaroespasmos		Numero de años reportados desde el inicio de diagnostico de Blefaroespasmos.	Numero de años reportados desde el inicio de diagnostico de Blefaroespasmos, desde que se dio el diagnostico en el expediente clínico.	Cuantitativa Discreta	Años
Toxina Botulínica		Producto biológico, que contienen una proteína sintetizada por el microorganismo Clostridium botulinum, que es una bacteria anaeróbica.	Producto biológico, que contienen una proteína sintetizada por el microorganismo Clostridium botulinum, que es una bacteria anaeróbica. Donde para blefaroespasmos	Cualitativa Nominal	Abobo. Inco.

		se aplica toxina Abobotulinumto xina y Incobotulinumto xina.		
Dosis de aplicación de toxina botulínica	Cantidad de unidades de toxina botulínica que se administraron al paciente.	Cantidades de unidades de toxina botulínica que se le se le administro al paciente, por sesión.	Cuantitativa Discreta	Unidades: 1-150 Ui
Causa de blefaroespasm	Causa secundaria que provoco el desarrollo de Blefaroespasm.	Enfermedades que condicionaron aparición de blefaroespasm: parálisis facial, lesiones estructurales, diabetes de larga evolución, trastorno genético primario.	Cualitativa/ politomica	Lesiones estructurales: Evento vascular cerebral lacunar, tumor ponto cerebeloso. Parálisis facial, enfermedad de Parkinson, causa genética.
Síntomas no motores de blefaroespasm	Síntomas neuropsiquiatricos que presenta el paciente que tiene blefaroespasm.	Síntomas neuropsiquiatricos que acompañan al blefaroespasm: trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno postraumático.	Cualitativa/ politomica	Depresión mayor, trastorno de ansiedad generalizada, Trastorno postraumático, trastorno bipolar.

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS:

Estadística descriptiva: Se realizará determinación de las medidas de tendencia central para variables cuantitativas, así mismo porcentaje de frecuencias para variables cualitativas (variables demográficas).

Estadística inferencial: En relación al análisis bivariado, para las variables cuantitativas se determinara si corresponden o no a variables de distribución normal, de acuerdo a esto se realizara prueba de T de Student o de U de Mann-Whitney, así mismo para las variables cualitativas se utilizara la prueba de Chi cuadrada.

12. RESULTADOS

Se revisaron 34 expedientes clínicos de pacientes con Blefaroespasma, que fueron atendidas en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo 21 de los cuales ninguno fue excluido.

Los 34 pacientes incluidos en el estudio tuvieron una edad promedio de 68.3 (± 10.78 años). De los cuales 79.4% fueron mujeres. Del total de los pacientes 23.5% tenían antecedentes familiares de Blefaroespasma (Tabla 3).

En cuanto a los antecedentes crónicos degenerativos 32.4% de los pacientes presentaba hipertensión arterial sistémica, 8.8% de los pacientes presentaban antecedente de parálisis facial periférica, 23.5% de los pacientes tenían Diabetes tipo 2 (Tabla 3).

Se revisaron de cada paciente estudios de neuroimagen para descartar causas estructurales. De los cuales solo se encontraron 3 pacientes con lesión estructural asociada al Blefaroespasma: Infarto cerebral lacunar, malformación de Arnold Chiari y Traumatismo Craneoencefálico, respectivamente. Dentro de los síntomas Neuropsiquiátricos, los trastornos más frecuentes fueron Depresión mayor en un 14.7%, Trastorno de ansiedad generalizada en un 23.5% y Trastorno de estrés posttraumático en un 2.9%. El 26.5% de los sujetos con blefaroespasma progresaron (Tabla 3).

Como terapias coadyuvantes para el control de los síntomas, las más usadas fueron: Benzodiacepinas en un 7.5%, baclofeno en un 5.9% y pregabalina en un 11.8%.

Se utilizan dos tipos de toxinas botulínicas en nuestro centro hospitalario. De los cuales la mayoría de los pacientes 21 (61.8%) utilizaban Incobotulinumtoxina, y el resto corresponde al uso de Abobotulinumtoxina 13 (38.2%). La mediana de dosis entre cada paciente fue de 100 y 200 Unidades para Incobotulinumtoxina y Abobotulinumtoxina respectivamente.

La duración del efecto de ambas toxinas tuvo una mediana de 3 meses. Por último en cuanto a la diferencia de la efectividad de los tipos de toxina tenemos que la mejoría con la Incobotulinumtoxina tiene una mediana de 80%, mientras con Abobotulinumtoxina tiene una mediana a de 70% con una P de 0.181 (Tabla 4).

13. DISCUSIÓN

El blefaroespasmó se caracteriza por ser una distonía focal, en donde se presentan espasmos estereotipados, bilaterales y sincrónicos de los músculos orbicular de los ojos. En nuestro estudio la población predominante fueron las mujeres en un 79.4%. En este caso corresponde a una mayor proporción de acuerdo a diferentes estudios internacionales, como el reporta Valls-Sole y cols. (2016) y Defazio G. y cols (2017) (2, 8). Mientras que la edad promedio de nuestra población se reporta hasta 69.3 años (± 10.78), a nivel internacional la edad estimada de las personas que debutan con blefaroespasmó es de 55 años. Mucho de esto puede deberse a que el diagnóstico de la enfermedad muchas veces es retrasado en nuestra población, debido al poco conocimiento de las características clínicas de la enfermedad, y la demora en el envío con el médico especialista.

Defazio G. (2017) en un estudio multicéntrico en Italia encontró que los pacientes con antecedentes de Blefaroespasmó tenían antecedentes familiares de primer grado de la enfermedad hasta en un 14.5 %, en nuestro estudio esta relación es mucho mayor llegando hasta en un 23.5%, si bien hay formas familiares y predisposición genética, solo tenemos un paciente con estudio genético positivo para ANO3, el cual desarrolló una distonía de tipo craneo cervical y de miembros torácicos, pero que inicio con blefaroespasmó.

Mientras que en la serie que realizó Defazio G. se evaluaron diferentes genes característicos de la distonía craneo cervical como son GNAL, ANO3, TOR1A, TUBB4a y CIZ1.

Se han realizado muchos estudios, pero sin realizar adecuada epidemiología en donde se busque la relación del desarrollo de blefaroespasmó con enfermedad crónica degenerativas. Valls-Sole J and Defazio G (2016) (8, 24) encontraron que variables que

no alcanzaron significancia estadística se encuentran los riesgos laborales, el consumo de vino, los traumatismos craneoencefálicos o faciales sin pérdida del conocimiento, traumatismos en las extremidades, antecedentes de diabetes, hipertensión, enfermedades de la tiroides y enfermedades psiquiátricas como la ansiedad y la depresión. De nuestro estudio cerca de un cuarto de los pacientes presenta Diabetes tipo 2 (23.5%), mientras que hipertensión arterial casi en una tercera parte (32.4%). Llama la atención que la parálisis facial no es un antecedente frecuente en esta enfermedad. Aunque todo esto puede deberse a un incremento en la prevalencia con estas enfermedades conurbadas, debido a que el diagnóstico puede llegar a retrasarse hasta 10 años comparando con otros países.

Las lesiones estructurales y el antecedente de Traumatismo craneoencefálico si se considera que aumenta de forma independiente el riesgo de Blefaroespasmos. Sin embargo en nuestra población 91% de los pacientes no tenían lesiones estructurales o el antecedente de traumatismo.

Los pacientes con progresión a Síndrome de Meige en nuestra población se presentó hasta un 26.5%. Revisando un estudio de Anna Bentivoglio (2006) (5) hasta en un 12.7% de los pacientes con síndrome de Meige debutan con blefaroespasmos. La propagación de la enfermedad se da durante los primeros cinco años del inicio de Blefaroespasmos. De este se ha notado que los pacientes de mayor edad al inicio del Blefaroespasmos tienen más probabilidades de experimentar progresión a otro tipo de distonía y además las personas que debutan a una edad más temprana tienen un mayor riesgo de desarrollar distonía generalizada (3,25).

Los síntomas neuropsiquiátricos tienden a ser muy comunes debido a la imagen social que puede generar el blefaroespasmos en el paciente. Broocks y col. Mencionan que la principal alteración observada era síndrome obsesivo-compulsivo, sin embargo Sun Y.

(2018) realizo un estudio epidemiológico del blefaroespasma en Taiwán, en donde los síntomas predominantes era trastorno de ansiedad generalizado (12%) y depresión mayor (5.4) (24); en nuestro estudio la relación de estos síntomas con nuestro padecimiento fue 23.6% para trastorno de ansiedad generalizado y 14.7% para depresión mayor (Tabla 4), este aumento probablemente asociado a la calidad de vida, estigmas sociales, discomfort personas en nuestro entorno. Además que generalmente solo se llega a ver muchas veces la parte medica en nuestra comunidad y no se da enfoque en la parte neuropsiquiátrica.

En cuanto a la efectividad del tratamiento con los dos diferentes tipos de toxina es claro que la terapia de primer línea es el uso de toxina botulínica. En cuanto la toxina de elección, las mas utilizadas y con con mayor eficacia con la incobotulinumtoxina Dressler (2012) y la onabotulinumtoxina Sampaio et al . 2004. Hellman A. y Torres D. (2014) mencionan que las mejores dos toxinas para el tratamiento de Blefaroespasma es la incobotulinumtoxina y onabotulinumtoxina por la evidencia actual (21, 23), sin embargo la onabotulinumtoxina tendia a producir mayor disfagia. Truong D. (2017) encontró la alta eficacia y el buen perfil de seguridad con mejoría en el deterioro funcional, reducción de la frecuencia e intensidad de los espasmos faciales, y menos efectos adversos que la onabotulinumtoxina (22).

En cuanto a las dos formulaciones utilizadas en nuestra unidad no se encontró diferencias estadísticamente significativas, mientras que la relación que usamos en nuestro entorno medico es de 2.5:1, en otros medios se llega a utilizar relación de 3:1 (22).

En nuestra experiencia documentamos que la disfagia y la cefaloptosis, muchas veces se da con dosis mas alta de Abobotulinumtoxina. Por lo que hemos optado con diluir mas el vial del medicamento y tratar de dar mas puntos en las diferentes porciones del

musculo, mejorando así la distribución del medicamento, y evitando mayores efectos del mismo. Es por eso que con ambas toxinas en nuestro centro de salud, tienden a tener menos efectos adversos antes comentados.

TABLA 3. CARACTERISTICAS BASALES DE LA POBLACION N:34			
EDAD*		DIABETES TIPO 2 n(%)	
68.3	(±10.78)	Presente	8 (23.5)
EDAD*		LESIONES ESTRUCTURALES n(%)	
68.3	(10.78)	Ausente	31 (91.2)
		Infarto Cerebral Lacunar	1 (2.9)
		Malformación de Arnold Chiari	1(2.9)
		Traumatismo Craneal	1(2.9)
NUMERO DE VALORACIONES AÑO•		TRASTORNOS NEUROPSIQUIATRICOS n(%)	
3 (2,3)		Ninguno	20 (58.8)
Percentil 25:	2	Depresión mayor	5 (14.7)
Percentil 50:	3	Trastorno de ansiedad generalizada	6 (23.5)
Percentil 75:	3	Trastorno de estrés postraumático	1 (2.9)
GENERO n(%)		PROGRESION A SINDROME DE MEIGE n(%)	
Masculino	27 (79.4)	Presente	9 (26.5)
Femenino	7 (20.6)		
ANTECEDENTES FAMILIARES DE BLEFAROSPASMO n(%)		USO DE GABAERGICOS	
Presente	8 (23.5)	Ninguno	23 (8.8)
		Benzodiacepinas	5 (73,5)
		Baclofeno	3 (5.9)
		Pregabalina	4 (11.8)
HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA n(%)		TIPO DE TOXINA n(%)	
Presente	11 (32.4)	Incobotulinumtoxina	21 (61.8%)
		Abobotulinumtoxina	13 (38.2%)
PARALISIS FACIAL			
Presente	4 (8.8)		
*Valores presentados como promedio (desviación estándar)			
• Valores presentado como mediana (IC 75, 95)			

Tabla 4		Prueba U Mann-Whitney	
	Disport	Xeomeen	P†
Dosis*	200 Unidades	100 Unidades	0.001
Duración de efecto*	3 meses	3 meses	0.675
Mejoría*	80 %	70 %	0.181
†Prueba de U Mann-Whitney			
*Mediana (IC 25,75)			

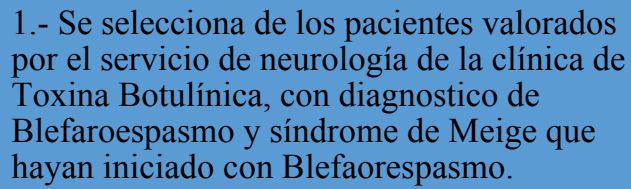
14. CONCLUSION

El Blefaroespasmio es un tipo de distonia relativamente frecuente de nuestro medio. Se pudo observar que es mas frecuente en el sexo femenino (79%), que se presenta aproximadamente en la septima decada de la vida, al inicio de lo sintomas 68.3 años (± 10.78), discordando con la literatura mundial, probablemente debido al retraso del diagnostico en nuestro entorno de salud. Debido a esto y a las enfermedades acompañantes como hipertensión arterial (32%), diabetes tipo 2 (23.5%), trastornos de ansiedad generalizada (23.5%), depresión mayor (14.7%), trastorno de estrés postraumático (2.9%). Siempre es importante llegar rápidamente a un diagnostico, tanto para disminuir la alta prevalencia de alteraciones neuropsiquiatrias, como para mejorar la calidad de vida del paciente. El presente estudio reconoce que esos padecimientos son muy relacionados con la enfermedad ya mencionada, y corresponde en parte a la literatura mundial ya descrita.

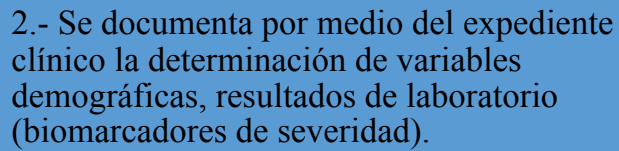
En cuanto a la efectividad de las diferentes formulaciones de toxina botulínica encontramos que ambos tipos de toxinas tienen adecuada efectividad en la enfermedad, teniendo una efectividad para Incobotulinumtoxina con una mediana de 80%, mientras con Abobotulinumtoxina tiene una mediana a de 70% con una P de 0.181, en donde no hay diferencias significativas en ambas por lo que ambas formulaciones con la dosis ya mencionada tiene un adecuado rango de efectividad. Además de que la duración del efecto de ambas toxinas tuvo una mediana de 3 meses por lo que mantienen un adecuado rango terapéutico, coincidiendo con la literatura internacional.

15. DIAGRAMA DE FLUJO

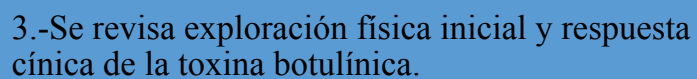
1.- Se selecciona de los pacientes valorados por el servicio de neurología de la clínica de Toxina Botulínica, con diagnóstico de Blefaroespasma y síndrome de Meige que hayan iniciado con Blefaoespasma.

A blue rounded rectangular box containing the first step of the flowchart. A light blue arrow points downwards from the bottom center of the box to the top center of the second box.

2.- Se documenta por medio del expediente clínico la determinación de variables demográficas, resultados de laboratorio (biomarcadores de severidad).

A blue rounded rectangular box containing the second step of the flowchart. A light blue arrow points downwards from the bottom center of the box to the top center of the third box.

3.-Se revisa exploración física inicial y respuesta clínica de la toxina botulínica.

A blue rounded rectangular box containing the third step of the flowchart. A light blue arrow points downwards from the bottom center of the box to the top center of the fourth box.

4.-Registro de los datos y análisis estadístico.

A blue rounded rectangular box containing the fourth and final step of the flowchart. No arrow is shown below this box.

16. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto se ajusta a las normas en materia de investigación científica en seres humanos de acuerdo a las declaraciones de Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, por la 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre 1983, y por la 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre del 1989, con modificación en Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Nota de clarificación sobre el párrafo 29 añadida por la Asamblea General, Washington 2002.

De acuerdo al reglamento de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, título segundo de Aspectos Éticos, artículo 17 fracción II, **esta investigación se considera sin riesgo**. Los datos que se analizarán son aquellos obtenidos dentro de los procedimientos estándar del Servicio de Neurología y que dichos procedimientos (evaluación neurológica clínica y revisión de expediente radiología) no son de ninguna manera invasivos, la aplicación de la toxina botulínica, es un procedimiento estándar y común dentro de la clínica de toxina botulínica; la información actual solamente se encuentra en los expedientes y el beneficio de la investigación es por bien colectivo y social para futuras investigaciones en pacientes con Blefaroespasmos. Por lo que se solicita una **exención del consentimiento informado**.

Acorde a la Real academia de la lengua española el respeto humano se define como el miramiento excesivo hacia la opinión ajena, antepuesto a los dictados de la moral estricta por lo que en la realización de este trabajo se respetara la moral en todo momento de los pacientes incluidos. Solo se seleccionan los pacientes que cumplan con las características mencionadas en la presente investigación. No se obtendrá ningún beneficio para los participantes de esta investigación y el mayor beneficio será de aspecto científico. No se evidenciara la identidad de las personas participantes en este estudio, la información en la base de datos de esta investigación se mantiene confidencial y en anonimato, y no se brindará información particular a sujetos externos a esta investigación. Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

17. RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Financiamiento y Factibilidad.

RECURSOS HUMANOS:

- Aguilar Vázquez Crhistian Alejandro, Residente de 3er año de Neurología del Hospital de Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Investigador Responsable: Dr. Moisés Fernández Bravo, Médico Adscrito al servicio de Neurología, del Hospital de Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Colaborador de Tesis: Dr. Hernández Domínguez Julián Alberto, Médico Adscrito al servicio de Neurología, del Hospital de Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

RECURSOS FÍSICOS Y TÉCNICOS: El Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuenta con un área de Archivo Clínico donde se guardan los expedientes clínicos por un periodo de 5 años de acuerdo a la norma oficial del expediente clínico.

RECURSOS FINANCIEROS: Propios del Instituto Mexicano del Seguro Social y del Investigador. Sin contribuciones de terceros y sin conflictos de interés por parte de los investigadores.

18. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	ABRIL MAYO 2022	JUNIO JULIO 2022	JULIO 2022	AGOSTO 2022	AGOSTO SEPTIEMBR E 2022
Planteamiento del problema					
Revisión de la lectura					
Elaboración del protocolo					
Revisión del protocolo					
Presentación del protocolo					
Recolección de datos					
Análisis y codificación de datos					
Interpretación de los resultados					
Conclusión del estudio					
Entrega del escrito final					

19. ANEXOS

ANEXO 1.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
DATOS PERSONALES
Nombre
Edad
Género
NSS
CARACTERÍSTICAS DEL BLEFAROESPASMO
Edad de Aparición
Antecedentes heredofamiliares
Estudio genético
Años de evolución
Progresión a Síndrome de Meige
Trastornos Neuropsiquiátricos acompañantes
ENFERMEDADES CONCOMITANTES.
Diabetes Mellitus
Enfermedad de Parkinson
Hipertensión Arterial
Lesiones estructurales
Parálisis Facial
Otras:
TRATAMIENTO DEL BLEFAROESPASMO
Uso de Gabaérgicos: si o no
Tipo de toxina que se uso: Abobotulinumtoxin o Incobotulinumtoxin
Dosis de toxina en unidades
Numero de consultas al año
Duración de efecto en meses
Mejoría Clínica: escala de medición en porcentaje de eficacia

ANEXO 2.

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de la UMAE Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del CMN SXXI que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **Características demográficas y terapéuticas de los pacientes con blefaroespasma en la población del HE CMN SIGLO XXI**, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Nombre del Paciente
- b) Edad del paciente
- c) Genero del paciente
- d) Numero de Seguridad Social
- e) Edad de Aparicion del blefaroespasma
- f) Antecedentes heredofamiliares
- g) Estudio genetico para blefaroespasma
- h) Años de evolucion del blefaroespasma
- i) Progresion de Blefaroespasma a Síndrome de Meige
- j) Trastornos Neuropsiquiatricos acompañantes
- k) Antecedentes de enfermedades concomitantes: Diabetes Mellitus, Enfermedad de Parkinson, Hipertensión Arterial, Lesiones estructurales, Parálisis Facial
- l) Tratamiento del blefaroespasma: Uso de gabaérgicos, Tipo de toxina que se uso: Abobotulinumtoxin o Incobotulinumtoxin, dosis de toxina en unidades, numero de consultas al año, duración de efecto en meses, mejoría Clínica: escala de medición en porcentaje de eficacia.

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **Características demográficas y terapéuticas de los pacientes con blefaroespasma en la población del HE CMN SIGLO XXI** cuyo propósito es realizar tesis para obtener grado de médico especialista en Neurología.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Dr. Moisés Fernández Bravo. Matricula: 99232826.

Categoría contractual: Medico Adscrito de Neurología.

Investigador(a) Responsable

20. BIBLIOGRAFIA

1. J. Travis , C. David. Treatment of Blepharospasm and Oromandibular Dystonia with Botulinum Toxins. *Toxins* 2020, 12, 0269
2. Warner, T. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J. Neurol.* 2000, 247, 787–792.
3. Defazio, G., Hallett, M., Jinnah, H. A., Conte, A., & Berardelli, A. (2017). Blepharospasm 40 years later. *Movement Disorders*, 32(4), 498–509.doi:10.1002/mds.26934
4. Anderson RL, Patel BCK, Holds JB, et al. Blepharospasm: past, present, and future. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1998;14:305–317.
5. Bentivoglio AR, Daniele A, Albanese A, Tonali PA, Fasano A. Analysis of blink rate in patients with blepharospasm. *Mov Dis- ord* 2006;21:1225-1229.
6. Defazio G, Matarin M, Peckham EL, et al. The TOR1A polymorphism rs1182 and the risk of spread in primary blepharospasm. *Mov Disord* 2009;24:613-616.
7. Broocks A, Thiel A, Angerstein D, Dressler D. Higher prevalence of obsessive compulsive symptoms in patients with blepharospasm than in patients with hemifacial spasm. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 555–557.
8. Valls-Sole J and Defazio G (2016) Blepharospasm: Update on Epidemiology, Clinical Aspects, and Pathophysiology. *Front. Neurol.* 7:45.
9. Martino D, Liuzzi D, Macerollo A, Aniello MS, Livrea P, Defazio G. The phenomenology of the geste antagoniste in primary blepharospasm and cervical dystonia. *Mov Disord* 2010;25:407-412.
10. Kerrison JB, Lancaster JL, Zamarripa FE, Richardson LA, Morrison JC, Holck DE, et al. Positron emission tomography scanning in essential blepharospasm. *Am J Ophthalmol* (2003) 136:846–52
11. Hutchinson M, Nakamura T, Moeller JR, Antonini A, Belakhlef A, Dhawan V, et al. The metabolic topography of essential blepharospasm: a focal dystonia with general implications. *Neurology* (2000) 55:673–7
12. Fuchs T, Saunders-Pullman R, Masuho I, et al. Mutations in GNAL cause primary torsion dystonia. *Nat Genet* 2013;45:88-92.

13. Khooshnoodi MA, Factor SA, Jinnah HA. Secondary blepharospasm associated with structural lesions of the brain. *J Neurol Sci* 2013;331:98-101.
14. Jankovic, J.; Patel, S.C. Blepharospasm associated with brainstem lesions. *Neurology* 1983, 33, 1237–1240.
15. Jankovic, J. Blepharospasm with basal ganglia lesions. *Arch. Neurol.* 1986, 43, 866.
16. Dutton JJ, White JJ, Richard MJ. Myobloc for the treatment of benign essential blepharospasm in patients refractory to Botox®. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2006;22: 173–177.
17. Silveira-moriyama L, Goncalves LR, Chien HF, et al. Botulinum toxin A in the treatment of blepharospasm: a 10-year experience. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005;63: 221–224.
18. Aoki, K.R.; Ranoux, D.; Wissel, J. Using translational medicine to understand clinical differences between botulinum toxin formulations. *Eur. J. Neurol.* 2006, 13 (Suppl. 4), 10–19.
19. Wohlfarth, K.; Goschel, H.; Frevert, J.; Dengler, R.; Bigalke, H. Botulinum A toxins: Units versus units. *Arch. Pharmacol.* 1997, 355, 335–340.
20. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache. *Neurology.* 2016;86:818–826.
21. Sampaio, C., Ferreira, J., Simões, F., Rosas, M., Magalhães, M., Correia, A.. (1997) DYSBOT: a single-blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A--Dysport and Botox--assuming a ratio of 4:1. *MDS* 12: 1013 – 1018.
22. Truong, D., Comella, C., Fernandez, H., Ondo, W. (2008) Efficacy and safety of purified botulinum toxin type A (Dysport) for the treatment of benign essential blepharospasm: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Parkinsonism Relat Disord* 14: 407–414.
23. Wabbels, B., Reichel, G., Fulford-Smith, A., Wright, N., Roggenkämper, P. (2011) Double-blind, randomised, parallel group pilot study comparing two botulinum toxin type A products for the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm* 118: 233– 239.
24. Sun Y, Tsai PJ, Chu CL, Huang WC, Bee YS. Epidemiology of benign essential blepharospasm: A nationwide population-based retrospective study in Taiwan. *PLoS One.* 2018 Dec.

