

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores

TOXINA BOTULINICA EN EL TRATAMIENTO DE BLEFAROESPASMO ESENCIAL Y ESPASMO
HEMIFACIAL. EXPERIENCIA CLINICA

TESIS DE POSGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACION
OFTALMOLOGIA
DRA. MA. CRISTINA SILVA BADILLO

ASOCIACION PARA EVITAR LA CEGUERA EN MEXICO, I.A.P.
HOSPITAL DR. LUIS SANCHEZ BULNES



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.

A MIS PADRES Y HERMANO

SIEMPRE PRESENTES

A MI ESPOSO Y A MI HIJO

RAZON DE MI EXISTENCIA

Vo.Bo.

DR. GUILLERMO SALCEDO CASILLAS
JEFE DE SERVICIO ORBITA PARPADOS Y VIA LAGRIMAL;
ASOCIACION PARA EVITAR LA CEGUERA EN MEXICO.
HOSPITAL « DR. LUIS SANCHEZ BULNES ».

INDICE

INTRODUCCION.....	5
JUSTIFICACION.....	8
OBJETIVOS.....	8
MATERIAL Y METODOS.....	9
RESULTADOS.....	10
DISCUSION.....	18
CONCLUSIONES.....	20
REFERENCIAS.....	21

INTRODUCCION

El blefaroespasma esencial y el espasmo hemifacial son formas de disquinesia con diferentes causas. Ambos producen contracciones episódicas debilitantes de la musculatura facial, notablemente en el músculo orbicular. El espasmo hemifacial usualmente resulta de la compresión del nervio facial por una rama anómala de la arteria basilar o cerebelar.^{1,2}

Un cambio degenerativo en los ganglios basales se cree que causa el blefaroespasma esencial.³

La toxina botulínica tipo A bloquea la liberación del neurotransmisor acetilcolina en la placa terminal del músculo y constituye el tratamiento de elección para el espasmo hemifacial y el blefaroespasma esencial.⁴

La toxina produce un debilitamiento transitorio del músculo, sin embargo, se requieren inyecciones repetidas indefinidamente por varios meses en la mayoría de los pacientes.

La duración del alivio de los síntomas que se ha observado en los tratamientos exitosos aumenta, disminuye o permanece sin cambios en diferentes estudios, sin embargo, estos estudios basan sus resultados en números pequeños de pacientes y no han establecido límites confiables.⁵

Existen dos preparaciones farmacéuticas disponibles en el mercado: Botox[®] de origen americano (Allergan USA) y Disport[®] de origen Británico (Porton Products Limited UK). La estandarización para la actividad de la toxina no es la misma para las dos preparaciones; sin embargo, ambas preparaciones utilizan unidades internacionales.⁶

De acuerdo con la información de la manufactura, cada vial de Botox contiene 100 U de toxina botulínica de *Clostridium botulinum* tipo A, 0.5 mg de albúmina humana y 0.9 de cloruro de sodio en forma estéril, liofilizada sin preservativo.

Cada vial de Disport

Contiene 500 U de toxina botulínica de *Clostridium botulinum* tipo A, con albúmina humana y lactosa. La cantidad de unidades, como proponen quienes las manufacturan, muestra diferentes resultados en los tratamientos y la comparación es difícil especialmente debido al hecho de que varios autores se refieren a UI, nanogramos, picogramos, LD50 o sólo la cantidad de volumen en mililitros.⁷

Se ha publicado que la duración del efecto de Botox es de 7.98 semanas \pm 3.8, y la duración de Disport de 8.03 semanas \pm 4.6, sin una diferencia significativa entre la duración y la eficacia del efecto en ambas preparaciones, con un ratio Botox – Disport desde 1:3 hasta 1:6. Sin embargo, se ha propuesto que para ambas toxinas la magnitud de denervación y la cantidad de gradiente es dosis dependiente.⁶

Las complicaciones del tratamiento incluyen: ptosis, ojo seco, epifora, diplopia y otros efectos adversos menores que generalmente desaparecen o mejoran en días o semanas. La ptosis ha sido descrita como el efecto adverso más común y ha sido reportada hasta en 42 % de los pacientes tratados.⁸

No se ha reportado una diferencia significativa en la incidencia de efectos adversos entre las toxinas, sin embargo, se observa una mayor incidencia de estas complicaciones , principalmente de la ptosis, en pacientes tratados con

Botox y se cree que esto se debe al diferente grado de difusión entre ambas preparaciones.⁶

Prince, Farish y cols., recientemente publicaron que el sitio de inyección de la toxina botulínica modifica la incidencia de las complicaciones, así como su eficacia: entre más lejos se palique la toxina del margen palpebral, menos incidencia de efectos adversos oculares. El tratamiento estándar produce la mayor duración del efecto en el tratamiento del blefarospasmo, pero mayor incidencia de irritación ocular y epífora. En el grupo de espasmo hemifacial, se reporta igual duración del efecto con inyecciones en la región de la ceja, que con el tratamiento estándar con menos efectos adversos.⁸

1

Se han propuesto otros tratamientos quirúrgicos y farmacológicos como alternativos o coadyuvantes, sin embargo la aplicación de toxina botulínica continúa siendo la primera elección y lo más efectivo.⁹

JUSTIFICACION

El blefaroespasmio esencial y el espasmo hemifacial son patologías que se diagnostican cada vez con mayor frecuencia en el servicio de Órbita y Oculoplástica de la Asociación para Evitar la ceguera en México. A pesar de que han sido propuestos tratamientos quirúrgicos alternativos, la aplicación de toxina botulínica continúa siendo, hasta el momento, el tratamiento de primera elección. El presente trabajo describe la experiencia en la APEC con esta modalidad de tratamiento como referencia para decisiones terapéuticas en el futuro.

OBJETIVOS

1. Describir las características basales y la evolución de los pacientes con diagnóstico de blefaroespasmio esencial o espasmo hemifacial, a quienes se le administró la toxina botulínica, de marzo de 1995 a febrero de 1999.
2. Describir las características de aplicación de la toxina botulínica en los pacientes arriba señalados

MATERIAL Y METODOS

El estudio es una cohorte retrospectiva, descriptiva y observacional. Se estudiaron a todos los pacientes con diagnóstico de blefaroespasmos esencial o espasmo hemifacial diagnosticados en el servicio de Órbita y Oculoplástica de la APEC, a quienes se les propuso tratamiento con toxina botulínica, de marzo de 1995 a febrero de 1999.

Se incluyeron a todos los pacientes sin tratamiento quirúrgico previo para estas enfermedades y se excluyeron los casos con expediente incompleto. Se analizaron las características de la población, la exploración oftalmológica inicial, el tiempo de seguimiento de los pacientes, la aplicación de la toxina, los efectos terapéuticos y efectos secundarios a ésta.

Se utilizó estadística descriptiva con cálculo porcentual, medias, mediana, desviación estándar y límites inferior y superior para la descripción de variables demográficas. Se realizaron comparaciones de los promedios de algunas variables de interés con prueba de t de student pareada, chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, de acuerdo a la naturaleza de la variable.

RESULTADOS

Características generales de la población estudiada

Se estudiaron un total de 33 expedientes de pacientes con diagnóstico de blefaroespasma esencial y espasmo hemifacial a quienes se les propuso tratamiento con toxina botulínica, de marzo de 1995 a febrero 1999. De ellos, 25 fueron del sexo femenino con una mediana de edad de 59 años y un rango de 29 a 76. a 30 pacientes se les realizó el diagnóstico de blefaroespasma, a 2 espasmo hemifacial y a uno síndrome de beige. En el 3% existía el antecedente familiar de blefaroespasma, y en el 12% antecedentes de enfermedad neurológica coexistente. La mediana del tiempo de evolución fue de 1 año, con un rango de 1 a 11 años. En cuanto al motivo de consulta inicial, 60% acudieron por cierre involuntario de los párpados, 55% por dificultad en la apertura palpebral y 48% por fotofobia. El 35 % de la población refirieron tratamiento farmacológico previo con carisoprodol naproxeno, el 8% con benzodiazepinas y el 3% con aplicación previa de toxina botulínica. En cuanto a los factores desencadenantes que se encontraron, en 6% fue la luz, cambios de temperatura en el 3%, estrés en el 3% y lectura en el 3% (Cuadro 1).

Exploración oftalmológica inicial

En la exploración oftalmológica inicial, la mediana para la apertura palpebral fue de 9 mm con un rango de 4 a 9 mm;

Para la hendidura palpebral, de 26 mm con un rango de 12 a 32 y para la función del músculo elevador de 14 mm con un rango de 11 a 17 mm. La posición primaria de la mirada fue de ortoposición para el 97 % de los pacientes. La evaluación de los movimientos de los músculos extraoculares fue normal en el 100% de los pacientes y se encontró fenómeno de Bell positivo en el 100% de los casos. En el 100% se encontró espasmo del músculo orbicular, en el 6% espasmo hemifacial y en el 6% fasciculaciones hemifaciales (Cuadro 2).

Resultados del seguimiento

A 19 de los 33 pacientes evaluados (58%) se les aplicó la toxina. El total de seguimiento a 1 mes fue de 100% (n=19), a los 3 meses fue del 68% (n=13) y a los 6 meses de 47 % (n=9) (Cuadro 3). A los 18 pacientes (95%) se les aplicó en forma bilateral. Solo se aplicó en una ocasión la toxina a todos los pacientes. La dosis total de toxina varió desde 10 a 50 unidades y la dosis por sitio varió desde 5 a 10 unidades por sitio de aplicación (Cuadro 4).

Cuadro 1. Características de la población estudiada

	n	%
Número de pacientes	33	100
Sexo femenino	25	76
Blefarospasmo	30	91
Espasmo hemifacial	2	6
Síndrome de beige	1	3
Antecedente familiar		
de blefaroespasmo	1	3
Antecedente familiar		
de enfermedad neurológica	0	0
Diagnóstico de enfermedad		
neurológica coexistente	4	12
Motivo de consulta inicial:		
Cierre involuntario		
de los párpados	20	60
Dificultad a la apertura		
Palpebral	18	55
Fotofobia	16	*48
Tratamiento farmacológico previo		
Ninguno	19	57
Carisoprodol-Naproxeno	12	35
Benzodiacepinas	3	8
Toxina botulínica	1	*3
Factores desencadenantes		
No específico	28	85
Luz	2	6
Cambios de temperatura	1	3
Estrés	1	3
Lectura	1	3
	Mediana	mínimo-máximo
Edad (años)	59	29-76
Tiempo de evolución (años)	1	1-11

*Los porcentajes suman más de 100 debido a que un paciente podía encontrarse en más de una categoría

Resultados del tratamiento con toxina botulínica.

En 18 pacientes (95%) hubo mejoría subjetiva en el primer mes posterior a la aplicación de toxina, en 13 (100%) al tercer mes y en 9 (100%) al sexto mes. En 19 pacientes (100%) hubo disminución en la frecuencia del parpadeo durante el primer mes, en 13 (100%) al tercer mes y en 7(78%) a los 6 mes. Refirieron continuar con cierto grado de espasmo del músculo orbicular al primer mes 16 pacientes (84%), 10(77%) al tercer mes y 5 (56%) al sexto mes. En cuanto fasciculaciones del músculo orbicular, 7 pacientes (37%) refirió continuar con ellas durante el primer mes, un paciente (8%) al tercer mes y 2 pacientes (22%) al sexto mes. Se comparó la presencia de espasmo orbicular y fasciculaciones del orbicular al primer mes y sólo se encontró una diferencia significativa para esta última ($p=0.007$).

Cuadro 2. Exploración oftalmológica inicial

máximo	Mediana	Mínimo-
Capacidad visual		
OD	6/10	CD-10/10
OI	7/10	3/10-10/10
Apertura palpebral	9mm	4-9 mm
Hendidura palpebral	26mm	12-32 mm
Función del elevador	14mm	11-17 mm
	n	%
Posición primaria de la mirada		
Ortoposición	32	97
Movimiento de los músculos extraoculares normales	33	100
Fenómeno de Bell	33	100
Laxitud horizontal	2	6
Dermatochalasis	12	36
Cabalgamiento orbicular	2	6
Espasmo orbicular	33	100
Fasciculaciones del orbicular	25	75
Espasmo hemifacial	2	6
Fasciculaciones hemifaciales	2	6
Desepitelización corneal	2	6
Leucoma	1	3
Cámara anterior normal	33	100
Iris normal	33	100
Opacidad del cristalino	6	100
Papilas sospechosas	2	6
Alteraciones de la macula	2	6

OD = Ojo derecho, OI = Ojo izquierdo, CD= Cuenta dedos

Cuadro 3. Resultados de seguimiento

	No. de pacientes	%
Pacientes elegibles		
para toxina botulínica	33	100.00
Total de pacientes		
aplicación de toxina	19/33	58.00
Total pacientes		
seguimiento 1m	19/19	100.00
Total de pacientes		
seguimiento 3m	13/19	68.42
Total de pacientes		
seguimiento 6m	9/19	47.36

Cuadro 4. Características del tratamiento con toxina botulínica.

	n	%
Número de pacientes tratados	19/33	58
Aplicación en ambos ojos	18	95
No. de sesiones de tratamiento	19	100
No. de inyecciones		
2	1	5
4	7	36
5	5	27
6	3	16
7	3	16
Dosis (UI)		
5	3	15
8	1	5
10	1	5
50	13	70
ND	1	5

UI= Unidades internacionales, ND = Información no disponible en el expediente

El promedio en milímetros para la apertura palpebral basal, al primer mes, a los 3 y 6 meses fue de 8.42, 8.84, 8.38 y 9.0 respectivamente. El promedio en mm para la función del elevador basal, al primer mes 3 y 6 meses fue de 13.57, 13.68, 13.93 y 13.77 respectivamente. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Cuadro 5).

Efectos secundarios al tratamiento con toxina botulínica.

Ningún paciente presentó ptosis posterior a la aplicación al cabo de un mes, a los 3 meses 1 paciente (8%) y a los 6 meses ninguno. Nueve pacientes (47%) presentaron epifora al primer mes y 4(31%) a los 3 meses. Ocho pacientes (42%) presentaron sensación de cuerpo extraño al mes y 4 pacientes (31%) a los 3 meses. Ningún paciente presentó ojo seco ni diplopía durante las revisiones subsecuentes (Cuadro 6).

Tratamientos adicionales a la toxina botulínica.

A 3 pacientes (17%) se les administró carisoprodol-naproxeno como terapia coadyuvante y a 2 pacientes (11%) benzodiazepinas. A 3 pacientes (16%) se les realizó miectomía posterior a la aplicación de la toxina botulínica, como tratamiento definitivo, y a un paciente (5%) miectomía con blefaroplastia (Cuadro 7).

Cuadro 5. Resultados del tratamiento con toxina botulínica

Variable	p	Basal	1 mes	3 meses	6 meses
		N=19	n=19	n=13	n=9
		%	%	%	%
Mejoría subjetiva		-	95	100	100
Disminución de frecuencia del parpadeo		-	100	100	78
Espasmo orbicular		100	84	77	56
0.230*					
Fasciculaciones		84	37	8	22
0.007*					
		Promedio en mm	Promedio en mm	Promedio en mm	Promedio en mm
Apertura palpebral (mm)		8.42	8.84	8.38	9.00
0.250 f					
Hendidura palpebral		26.00	26.10	26.53	26.55
0.400 f					
Función del levador del párpado		13.57	13.68	13.92	13.77
0.430 f					

*Prueba exacta de Fisher comparando los valores basales con los del primer mes
o Prueba T de Student pareada para el promedio basal y el primer mes

Cuadro 6. Efectos secundarios al tratamiento con toxina botulínica

	1 mes	3 meses	6 meses
Efecto secundario	n(%)	n(%)	n(%)
Ptosis	0 (0)	1 (8)	0 (0)
Epífora	9 (47)	4 (31)	0 (0)
Sensación			
De cuerpo extraño	8 (42)	4 (31)	0 (0)
Prurito	6 (32)	4 (31)	0 (0)
Ojo seco	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diplopía	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Cuadro 7. Tratamientos adicionales a la toxina botulínica

	n	%
Tratamiento farmacológico adyuvante		
Ninguno	15	83
Carisoprodol-Naproxeno	3	17
Benzodiacepinas	2	11
Tratamiento quirúrgico definitivo		
Ninguno	15	79
Miectomía	3	16
Miectomía-Blefaroplastia	1	5

DISCUSIÓN

Esta cohorte reporta los resultados obtenidos del estudio de 19 pacientes con diagnóstico de blefaroespasmos esenciales o espasmos hemifaciales que fueron tratados con toxina botulínica, de marzo de 1995 a febrero de 1999 en el servicio de Órbita y oculoplastia de la Asociación para Evitar la Ceguera en México, Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes".

Las características generales de la población estudiada coinciden con las que se reportan en la literatura. En cuanto a la exploración oftalmológica general destaca la ausencia de patología ocular asociada en la mayoría de los casos.

Referente al seguimiento de los pacientes, nuestra serie mostró un importante abandono, principalmente a partir de los 3 meses; por lo anterior, las comparaciones estadísticas entre valores basales y de seguimiento sólo se realizaron al primer mes para evitar incurrir en un sesgo de selección.

Las variables sobre las que se observó un mayor efecto positivo fueron: mejoría subjetiva, disminución de las fasciculaciones. Sin embargo, creemos de importancia mencionar que existen otros métodos más cuantificables para medir algunas de estas variables, espasmo de músculo orbicular y fasciculaciones, como lo han propuesto otros autores (con una escala de medición que va de 0 a 4) los cuales podrían evaluar con mayor precisión los resultados de la toxina.⁴

En cuanto a la variabilidad en el (los) sitio (s) de aplicación, y su número, se considera que existe un factor de confusión en el registro debido a la naturaleza retrospectiva del estudio. Sin embargo, éste es un aspecto que debe registrarse ex profeso y evaluarse en el futuro, ya que existen autores que han

encontrado una correlación directa en cuanto a la cantidad de toxina empleada y el sitio de aplicación , con la respuesta de la toxina y la presentación de los efectos adversos.^{8,10,12}

Se observó que al mes posterior a la aplicación de la toxina, la mayoría de los pacientes de esta serie presentaron una mejoría subjetiva y clínica la cual persistió por 3 y 6 meses.

Lo anterior no correlaciona totalmente con la farmacodinamia de la toxina, la cual alcanza su efecto máximo entre los 5 y 7 días posteriores a su aplicaciones, con una regresión al estado inicial aproximadamente a los 6 meses.^{13,15} Esto puede explicarse, al menos parcialmente, por la selección entre los pacientes que continuaron acudiendo a las consultas de seguimiento, quienes probablemente fueron los que notaron el beneficio máximo y la pérdida de aquellos que abandonaron el seguimiento por falta de mejoría.

Los efectos secundarios observados con mayor frecuencia en esta serie de casos (epífora, sensación de cuerpo extraño y prurito, posterior a 1 mes de la aplicación de la toxina) son diferentes a los reportados en otros trabajos, donde se reportan con mayor frecuencia ptosis y exposición corneal.¹⁴

Creemos que lo anterior se debe a que en esta serie la toxina solo se aplico en una ocasión y se ha reportado que la incidencia de efectos adversos aumenta con la cantidad de dosis aplicada, así como el numero de aplicaciones posteriores acumuladas y según el sitio de aplicación de la toxina con respecto al reborde orbitario.^{8,12,16,17}

CONCLUSIONES

El tratamiento con toxina botulínica es eficaz para el control de blefaroespasma esencial y espasmo hemifacial. La mejoría máxima observada fue posterior a un mes de su aplicación. Se registro una baja incidencia de efectos secundarios.

El efecto de aplicaciones repetidas no pudo ser evaluada.

REFERENCIAS

1. Kraft, S.P.; Lang, A.E.: Cranial dystonia, blefarospasm and hemifacial spasm: Clinical features and treatment, including the use of botulinum toxin. *Can Med Assoc J*, 1988;139:837-844.
2. Adler, C.H.; Zimmerman, R.A.; Savino, P.J.: Hemifacial spasm: Evaluation by magnetic resonante imagin and magnetic resonante tomographic angiography. *Ann Neurol*, 1992;32:502-506.
3. Jankovic, J.F.: Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: Clinical and Pharmacological findings in 100 patients. *Ann Neurol*, 1983; 13:402-411.
4. Osako, M.; Keltner, J.L.: Therapeutic Review. Botulinum A Toxin (Oculinum) in ophthalmnology. *Therapeutic Review. Survey of Ophthalmology*, 1991; 36(1):28-46.
5. Ainsworth, J.R.; Kraft, S.P.: Long term changes in duration of relief with botulinum toxin treatment of essential blefaroaspm and hemifacial spasm. *Ophthalmology*, 1995; 102:2036-2040.
6. Unbbgens, Z.; Roggenkamper, P.: Comparison of two botulinum-toxin preparatios in the treatrment of essential blefarospasm. *Graefe's Arch Clin Ophthalmology*, 1997; 235:97-199.
7. Vanden-Berg, P.; Francfort, J.; Mavin, S.: Five Year experience in the treatment of focal movement disordes with low-dose Dispot Botulinum toxin. *Muscle Nerve*, 1995; 18:720-729.9

8. Price, J.; Farish, S.; Taylor H; O'Day, J.: Blepharospasm and hemifacial spasm. Randomized trial to determine the most appropriate location of botulinum toxin injection. *Ophthalmology*, 1997; 104:865-868.
9. Rogenkamper, R.; Nubbgens, Z.: Frontales suspensión in the treatment of essential blefarospam unresponsive to botulinum toxin therapy: long term results. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1997; 235:486-489.
10. Malinowski, V.: Benign essential blepharospasm. *J Am Optometric Assoc*, 1987; 58:646-651.
11. Cohen, D.A.; Savino, P.J.; Stern, M.B.; Hurting, H.: Botulinum injection therapy for blefarospasm: a review and report of 75 patients. *Clin Neuropharmacol*, 1986; 9:415-429.
12. Dutton, J.J.; Buckley, E.G.: Long term results and complications of botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm. *Ophthalmology*, 1998; 95:1529-1534.
13. Scout, A.B.: Botulinum toxin treatment for blefarospasm. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, 1987; 1:609-613.
14. Gammon, J.A.: Chemodervation treatment of strabismus and blepharospasm with botulinum toxin. *Ocular Therapy*, 1984;1:3-7.
15. Scout, A.B.; Rosenbaum, A.; Collins, C.C.: Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol*, 1973;12:924-927.
16. Lestón, J.S.; Russel, R.X.: Effect with treatment with botulinum toxin on neurogenic blepharospasm. *Br Med J*, 1985;290:1857-1859.
17. Lestón, J.S.: Long term results of treatment of idiopathic blefarospasm with botulinum toxin injections. *Br J Ophthalmol*, 1987; 71:664-668.