



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

SERVICIO DE NEUROLOGÍA.

**EFFECTIVIDAD DE *INCObOTULINUM TIPO A* EN EL
ESPASMO HEMIFACIAL CLÓNICO SEVERO.**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
NEUROLOGIA.

PRESENTA:

DR. GABRIEL ALFREDO GÓMEZ ACEVEDO.
MEDICO RESIDENTE DEL 3ER AÑO DE LA ESPECIALIDAD
DE NEUROLOGIA
IMSS UMAE CMN LA RAZA. HE “DR. ANTONIO FRAGA
MOURET.”

ASESORES:

DR. LUIS ENRIQUE MOLINA CARRIÓN.
MEDICO ADSCRITO AL DEPTO. DE NEUROLOGIA

DR. SALVADOR JOSE SANTAMARIA MOLINA.
MEDICO ADSCRITO AL DEPTO. DE NEUROLOGIA

MEXICO D.F. 2014.





Universidad Nacional
Autónoma de México

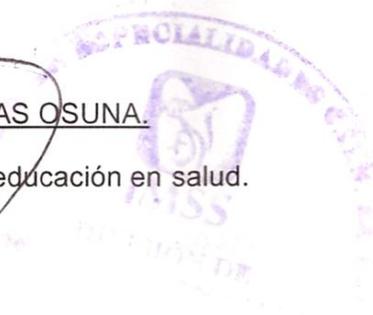
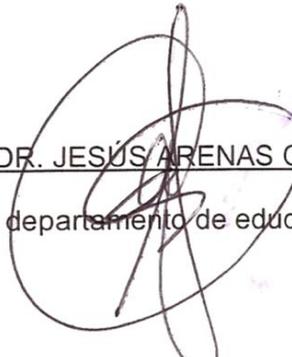


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



DR. JESÚS ARENAS OSUNA.

Jefe del departamento de educación en salud.

p-r



DR. HUMBERTO JUAREZ JIMENEZ.

Jefe del departamento de Neurología.



DR. LUIS ENRIQUE MOLINA CARRION.

Investigador principal.



DR. GABRIEL ALFREDO GOMEZ ACEVEDO.

Investigador asociado.

INDICE.

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
ANTECEDENTES.....	6
MATERIALES Y METODOS.....	12
RESULTADOS.....	13
DISCUSION.....	17
CONCLUSION.....	18
BIBLIOGRAFIA.....	19
ANEXOS.....	22

EFFECTIVIDAD DE *INCObOTULINUM TIPO A* EN EL ESPASMO HEMIFACIAL CLÓNICO SEVERO.

MATERIAL Y METODOS.

27 pacientes (18 mujeres y 9 hombres) portadores de Espasmo Hemifacial Clónico Severo (EHF) y sin otros trastornos del movimiento, fueron sometidos a aplicación de *Incobotulinum tipo A* en los músculos afectados vía subdérmica. Se les estudio el efecto de la misma por 12 semanas en un período de Nov/2013 a Ene/2014. La efectividad del fármaco se midió mediante la gradación de la intensidad del EHF con la Escala de Jankovic y con el promedio de la diferencia de mediciones del tamaño de la apertura palpebral del ojo sano con el ojo afectado.

RESULTADOS.

Se encontró que la *Incobotulinum tipo A* en comparación con la medición basal, de acuerdo a **la escala de Jankovic** causo mejoría significativa ($p=0.0001$) en la 2ª semana posterior al tratamiento, manteniéndose el efecto hasta las 12 semanas. También se encontró que respecto al **promedio de la diferencia en la medición basal de la apertura palpebral**, el efecto máximo se presentó a la 2ª semana posterior a la aplicación ($p=0.000$), y la duración del efecto máximo se mantuvo hasta la 8ª semana ($p=0.000$) donde empezó a disminuir, pero a las 12 semanas aún se encuentra efecto del medicamento ($p=0.001$).

CONCLUSIONES.

La *Incobotulinum tipo A* es efectiva como tratamiento del EHF, mejorando el padecimiento desde las 2 primeras semanas posteriores al uso del fármaco, con duración de efecto hasta las 12 semanas.

PALABRAS CLAVE.

Espasmo Hemifacial. Incobotulinum tipo A. Escala de Jankovic. Efectividad.

EFFECTIVENESS OF *INCObOTULINUM TYPE A* IN SEVERE HEMIFACIAL SPASM.

MATERIAL AND METHODS.

27 Patients (18 women and 9 men) carriers of Severe Hemifacial Spasms (HS) and without other abnormal movement disorder, received an *Incobotulinum type A* subdermic application at the affected muscles, and the effect of it where studied by 12 weeks between Nov/2013 and Jan/2014. The effectiveness of the drug was measured by the intensity gradation of HS with the Jankovic Scale and with the average of difference in millimeters between the size of the healthy and affected eyelid opening.

RESULTS.

We found that *Incobotulinum type A*, compared with the baseline measurement according to **Jankovic Scale** had significant improvement ($p=0.0001$) at the 2nd week after the treatment. We also found that compared to the **average of the difference in the baseline measurement of both eyelid opening**, the maximum effect was presented by the 2nd week after application ($p=0.000$), and the duration of maximum effect remained stable until the 8th week ($p=0.000$) in which it started to decrease, but at the 12th week, drug effect was still found ($p=0.001$).

CONCLUSIONS.

The *Incobotulinum type A* is effective in the treatment of HS, making an important improvement of the ill in the first 2 weeks after the application of it, with a duration of 12 weeks.

KEY WORDS.

Severe Hemifacial Spasm. Incobotulinum type A. Jankovic Scale. Effectiveness.

ANTECEDENTES:

El espasmo hemifacial clónico (EHF) es un trastorno hipercinético del movimiento, definido por la presencia de movimientos clónicos y/o tónicos involuntarios e irregulares de los músculos inervados por el VII nervio craneal, en un lado de la cara y es comúnmente a causa de compresión vascular del VII nervio craneal en su sitio de salida⁽¹⁾. Las contracciones musculares usualmente aparecen en la región periocular y puede progresar hasta envolver los músculos periorales y de la mejilla de un mismo lado, lo que se conoce como EHF típico. Existen casos atípicos los cuales inician en el músculo orbicular de la boca, bucinador y posteriormente progresan hasta involucrar los músculos orbiculares de la boca⁽²⁾.

El espasmo hemifacial clónico tiene una prevalencia del 1%, afecta a ambos sexos, pero es más frecuente en mujeres y comúnmente inicia en la 5ª década de la vida, con la mayor tasa de incidencia y prevalencia en pacientes de 40 a 79 años de edad⁽³⁾. El espasmo hemifacial clónico tiende a tener un curso fluctuante. Si bien el curso no es fatal, si puede llegar a ser incapacitante, debido a la limitación visual y/o la vergüenza social que este produce.

Los síntomas del EHF pueden progresar en el tiempo y se puede desarrollar debilidad facial. Los movimientos tienden a persistir durante el sueño, y son exacerbados con la fatiga, ansiedad, emoción y estrés⁽⁴⁾. El espasmo hemifacial clónico normalmente es unilateral, sin embargo, rara vez, ocurre de forma bilateral; en estos casos el espasmo inicia en un lado de la cara y posteriormente se difunde hacia el lado opuesto⁽⁵⁾. Las contracciones musculares se presentan de forma asincrónica cuando existe bilateralidad, que es lo que lo distingue del Blefarospasmo.

El diagnóstico del espasmo hemifacial clónico es clínico, los estudios de apoyo diagnóstico están destinados solo para buscar la causa del espasmo hemifacial. Los estudios recomendados incluyen neuroimagen del encéfalo con atención a la región del ángulo pontocerebeloso, ya que muchos casos de esta enfermedad se asocian a la compresión del nervio facial en su trayecto de salida del tallo cerebral,

principalmente por vasos sanguíneos dilatados. La electroneuromiografía puede ser útil cuando no existen anormalidades vasculares, pero no es comúnmente usada⁽⁶⁾.

El tratamiento del EHF incluye medicamentos, inyecciones de toxina botulínica y neurocirugía con la finalidad de detener o reducir las contracciones musculares. Los medicamentos, no son efectivos a largo plazo, sin embargo pueden producir mejoría transitoria. La descompresión microvascular amerita el ser sometido a un evento quirúrgico, las tasas de mejoría varían entre el 88 y el 97%, aunque la recurrencia se ha demostrado en un pequeño porcentaje de pacientes; las complicaciones más frecuentes del evento quirúrgico incluyen pérdida de la audición y debilidad de la musculatura facial, aunque se han reportado eventos vasculares cerebrales e incluso la muerte⁽⁶⁾.

Las inyecciones de toxina botulínica han provisto de mejoría sintomática, sin los efectos secundarios de la neurocirugía. Las inyecciones de toxina botulínica se ha reportado que mejoran la calidad de vida de los pacientes portadores de espasmo hemifacial. Actualmente la toxina botulínica tipo A y B están comercialmente disponibles, y ambas han sido usadas en el tratamiento del espasmo hemifacial⁽⁶⁾.

La toxina botulínica es una sustancia neuromoduladora derivada de toxinas producidas por una bacteria anaerobia conocida como *Clostridio botulínico*, la cual es causante de una enfermedad llamada botulismo.

El botulismo fue reconocido en el siglo XVIII, pero la observación de que una toxina era producida por el organismo anaerobio previamente mencionado, no fue hecha hasta el año de 1897. Desde entonces 7 tipos diferentes de toxinas han sido identificadas, y de estas la tipo A, B y E han sido ligadas a casos de Botulismo en humanos⁽⁷⁾. A pesar de que todas las formulaciones son antigénicamente diferentes, tienen el mismo peso y estructura molecular, siendo esta última una cadena pesada y una ligera unidas por un puente disulfuro. La cadena pesada determina la especificidad hacia la terminación nerviosa

colinérgica y la cadena ligera consiste en la porción tóxica intracelular. Los tipos A, B y F son los que hasta el momento están disponibles para uso clínico⁽⁸⁾.

El mecanismo de acción de la Toxina botulínica es un proceso que requiere activación de la misma. La activación de la toxina botulínica es mediante un proceso de 2 etapas; después de la escisión molecular, la cadena pesada y la cadena ligera de la toxina botulínica son unidas por un solo átomo de zinc y posteriormente llevada a la membrana celular para su internalización a la misma. Una vez dentro de la célula, la unión de la cadena pesada y ligera es separada por una reacción que rompe el puente disulfuro, si esta ruptura no se lleva a cabo, existe pérdida de la toxicidad de la molécula. Posteriormente las cadenas ligeras, se unen a las vesículas de acetilcolina en la placa neuromuscular, en donde funcionan como una endopeptidasa dependiente de zinc, que escinde uniones peptídicas las cuales son las encargadas de la unión de la vesícula con la membrana celular plasmática. Por tanto, la exocitosis de la vesícula de acetilcolina no se libera a nivel de la unión sináptica, resultando en parálisis flácida del músculo a tratar⁽⁸⁾.

En 1990, *Holds et al* demostró la naturaleza reversible del efecto en el músculo de la toxina botulínica tipo A. Extensión errática del axón motor y reinervación de la placa terminal nerviosa se ha encontrado en los músculos tratados con toxina botulínica, y como consecuencia el regreso de los síntomas. En otras palabras, el regreso progresivo de la función del músculo ocurre por la rearborización de los axones a nivel de la placa neuromuscular, reemplazando los axones afectados por axones nuevos⁽⁹⁾.

Inicialmente la toxina botulínica fue usada para debilitar músculos extraoculares. La toxina botulínica fue entonces introducida para el tratamiento del estrabismo, como una terapia alternativa a la incisión quirúrgica convencional. En los últimos 15 años, la Toxina botulínica tipo A, ha cursado con un amplio desarrollo en la neurología, ya que ha sido un novedoso tratamiento para ciertos padecimientos caracterizados por aumento del tono muscular y/o por movimiento excesivo. Estas

condiciones incluyen algunas distonías como lo es el blefarospasmo y la distonía cervical, la parálisis cerebral infantil, la espasticidad y también para el espasmo hemifacial clónico⁽¹⁰⁾.

La mayoría de las toxinas botulínicas que se encuentran actualmente en el mercado, contienen una carga de proteína estabilizadora en su molécula que es sintetizada junto con la toxina desde el momento de su origen, estas Toxinas han recibido el nombre de *Onabotulinum toxin A*, *Abobotulinum toxin A*, y *Rimatoxin B*. Esta proteína no se puede separar de la toxina y cuando es inyectada, potencialmente tiene la capacidad de inducir la formación de anticuerpos, situación que se conoce como sensibilización. De hecho, está comprobado que en los pacientes que ya tienen un tiempo considerable de utilización de toxina botulínica, se pueden medir anticuerpos en sangre. Por tanto se ha creado una toxina libre de complejo proteico, que recibe el nombre de ***Incobotulinum tipo A***, la cual en pacientes que tienen un tiempo recibéndola, no se han encontrado anticuerpos circulantes en la sangre, lo que en teoría asegura un tiempo de utilización de muchos años sin que se presente resistencia al producto por parte del organismo.

El tratamiento del EHF con toxina botulínica fue inicialmente introducido por Elston en 1985. En 1989 la *Food and Drug Administration* aprobó su uso en los Estados Unidos de Norteamérica para estrabismo, blefarospasmo y espasmo hemifacial. Desde entonces su uso se ha aprobado a lo largo del mundo y ha sido el tratamiento de elección para el espasmo hemifacial ⁽¹¹⁾. La evidencia dada por estudios aleatorizados controlados que soporten el uso de la toxina botulínica en el EHF es muy limitado ^(11, 12, 13). Sin embargo, existen una larga lista de estudios que documentan el efecto benéfico del tratamiento con toxina botulínica, por mencionar algunos:

1. Taylor et al. 1991⁽¹⁴⁾, realizaron un estudio prospectivo abierto con 130 pacientes, en el que la medida de eficacia fue la mejoría de los síntomas y el tiempo de duración con la mejoría hasta que el paciente solicitaba una nueva aplicación. El reporte fue que el 100% de los pacientes presentó mejoría de los síntomas.

2. Park et al. 1993⁽¹⁵⁾, realizaron un estudio aleatorizado doble ciego con 101 pacientes, comparado con placebo en el que se utilizó como medida de eficacia una escala de medición del 0 al IV, en donde más de 95% de los pacientes se reportaron en el grado 0 y I.
3. Pongvarin et al. 1995⁽¹⁶⁾, estudio prospectivo abierto con 55 pacientes, en donde la medida de eficacia fue el reporte del paciente de mejoría de acuerdo a si era excelente, moderado, leve, nulo o peor, y el 82% de los pacientes reportaron mejoría.
4. Jitpimolmard et al. 1998⁽¹⁷⁾, realizaron un estudio abierto prospectivo de 158 pacientes, en el que la medida de eficacia fue mejoría de acuerdo al índice VAS (*visual analog scale*) (0-100%), y el tiempo de duración fue medido subjetivamente, los resultados reportaron índice de respuesta 97% y la duración de la mejoría de 3.4 meses.
5. Kwan et al. 1998⁽¹⁸⁾, reportaron en un estudio retrospectivo de 170 pacientes, con una medida de eficacia como buena, parcial o ninguna respuesta, en donde se reportaron 81.7%, 16.7% y 1.6% de los pacientes respectivamente.
6. Gupta et al. 2003⁽¹⁹⁾, realizó un estudio prospectivo abierto, con 62 pacientes en donde usaron como medida de eficacia la escala funcional de Elston, y la duración del efecto fue medida subjetivamente, reportándose que 59 pacientes demostraron mejoría de moderada a marcada en severidad y funcionalidad.
7. Tan et al. 2004⁽²⁰⁾, en un estudio prospectivo abierto de 80 pacientes, reportaron que la toxina botulínica mejora el puntaje del cuestionario HRQoL (*health-related quality of life*) en EHF.
8. Barbosa et al. 2010⁽²¹⁾, en un estudio que incluyó 54 pacientes, utilizó como medida de mejoría el VAS (0-100%), y la duración del efecto medida subjetivamente.

En todos los estudios mencionados previamente, así como en lo que se encuentran en la literatura, identificamos un gran número de estudios clínicos acerca del uso de la toxina botulínica en el EHF, sin embargo, la evidencia de

ensayos controlados es muy limitada. Muchos criterios de evaluación diferentes se han aplicado, usando escalas de evaluación apreciativas por el médico o el paciente, que se hacen propensas a una variabilidad subjetiva. Por tanto, esto hace casi imposible que se realice una comparación en los resultados del tratamiento⁽²²⁾.

Existe una escala como lo es la escala de Jankovic^(anexo 1), que originalmente fue usada para medir el blefarospasmo, otro trastorno del movimiento distónico de ambos ojos. Hasta el momento la escala de Jankovic, al referirse solo a la intensidad del espasmo en el musculo orbicular del parpado, no importa si califica uno o dos ojos; por tanto se considera apropiada para medir la gravedad de pacientes con Espasmo Hemifacial Clónico⁽²²⁾.

En nuestra unidad se realizó un estudio que incluyo a 40 pacientes con diagnóstico de espasmo hemifacial clónico, tratados con *Onabotulinum tipo A* en el que se encontró que el 37.5% de pacientes presentó resolución completa y el 62.5% resolución parcial con mejoría importante de la función y disminución de la severidad⁽²³⁾.

Si bien, la literatura médica revisada apoya que la toxina botulínica es el tratamiento de elección para el manejo de los síntomas del Espasmo Hemifacial Clónico; aún no se ha estudiado en nuestro medio el uso de la *Incobotulinum tipo A* para el padecimiento. A pesar de esto, se tiene ya aproximadamente 5 años de evidencia empírica en relación a la efectividad del medicamento en los movimientos anormales tratados; por tanto, es necesario conocer el comportamiento de este fármaco en el espasmo hemifacial clónico.

MATERIALES Y METODOS:

Se estudiaron en forma prospectiva, mediante un estudio Descriptivo longitudinal abierto cuasiexperimental, a 27 pacientes de la clínica de movimientos anormales del servicio de Neurología del IMSS HE CMNR, los cuales son portadores de Espasmo Hemifacial Clónico Severo(EHF) [grado III y IV de la Escala de Jankovic], todos mayores de 18 años y que no tuvieran algún otro movimiento anormal o algún dato clínico de afección del sistema extrapiramidal, esto en un período comprendido entre el mes de Nov/2013 y Ene/2014.

A los pacientes estudiados, previo a la aplicación del medicamento, se les otorgó una calificación de acuerdo a la Escala de Jankovic, y se les tomó la medición en milímetros del tamaño mayor de la apertura palpebral tanto en el ojo sano como en el ojo afectado por el EHF. La diferencia aritmética entre la medida de la hendidura palpebral sana menos la del lado afectado fue el parámetro de asimetría que se midió y representó la severidad del espasmo. Posteriormente se procedió a aplicar *Incobotulinum tipo A*, la cual tiene una presentación de viales con 100 UI en forma de liofilizado diluyéndose con 2cc de Solución NaCl 0.9%; la aplicación se realizó de forma subcutánea por personal médico especializado en el área, con calculo apreciativo de la dosis. Después de la aplicación del fármaco se citó a los pacientes cada 2 semanas hasta cumplir 12 semanas, otorgándoles en cada cita una calificación de acuerdo a la Escala de Jakovic y también se realizaron mediciones de los tamaños de las aperturas palpebrales nuevamente calculando la diferencia aritmética de las mismas, y calculando el promedio de diferencia.

Los datos obtenidos se analizaron con el programa Stata V11.0 Stata Corp. Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva. Para el análisis bivariado se utilizó las pruebas de **X²**, la prueba de T student y Kruskal.

RESULTADOS.

Dentro del estudio realizado, se incluyó un total de 27 pacientes portadores de Espasmo Hemifacial clónico, de los cuales 18 fueron mujeres (66.6%) y 9 hombres (33.3%). (Fig 1.)

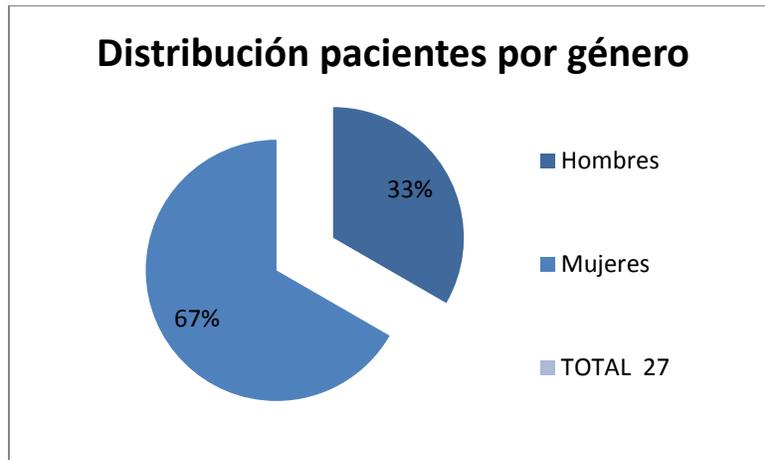


Figura 1.

De estos 27 pacientes, al inicio del estudio **19 pacientes (70.3%)** tenían una escala de ***Jankovic de III***, mientras que **8 pacientes (29.6%)** presentaron una escala de ***Jankovic de IV***.

A partir de la 2ª semana posterior a la aplicación de la *Incobotulinum tipo A* se observó disminución en la severidad del Espasmo Hemifacial Clónico de acuerdo a la Escala de Jankovic en comparación con la calificación basal; ya que **24 pacientes (88.8%)** se encontraron en un ***Jankovic I*** y **3 pacientes (11.1%)** se encontraron en un ***Jankovic II***, lo que se interpreta como una respuesta satisfactoria del fármaco en el 100% de los pacientes. Esta respuesta se mantuvo significativa ($p=0.0001$) en la 4ª, 6ª y 8ª semana con respecto a la calificación basal, sin embargo, la escala de Jankovic de las semanas mencionadas, no demostró modificaciones a favor ni en contra del beneficio posterior a lo obtenido en la 2ª semana ($p=0.11$). (Fig 2.)

EVOLUCION DE LA ESCALA DE JANKOVIC.

	Basal	Semana 2	Semana 4	Semana 6	Semana 8	Semana 10	Semana 12
Jankovic I	0%	88.80%	92.50%	88.80%	59.20%	37.04%	14.80%
Jankovic II	0%	11.10%	7.40%	11.10%	37.04%	59.20%	55.50%
Jankovic III	70%	0%	0%	0%	3.70%	3.70%	22.20%
Jankovic IV	30%	0%	0%	0%	0%	0%	7.40%

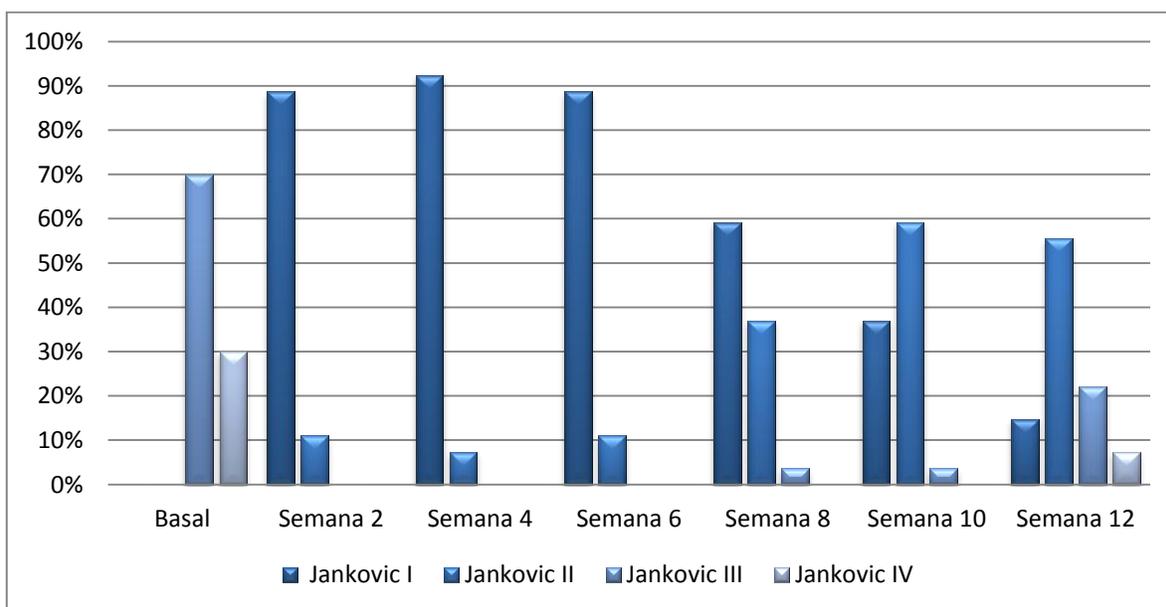


Figura 2.

En cuanto al promedio de la diferencia de la apertura palpebral expresada en milímetros, en **comparación con los valores obtenidos en la medición basal**, se observó mejoría con significancia estadística ($p=0.000$) desde la 2ª semana posterior a la aplicación del medicamento, y esta mejoría se mantuvo durante las 12 semanas de seguimiento. Sin embargo, al comparar las mediciones respecto a la medición previa; se encontró que la **eficacia máxima con significancia estadística fue a la 2ª semana**, y no se demostraron cambios en el efecto durante la 4ª, 6ª y 8ª semana, pero a la 10ª y 12ª semana hubo una pérdida de efecto estadísticamente significativa ($p=0.0001$). (Fig 3-4.)

Por tanto, a la 2a semana se obtuvo el efecto máximo del medicamento; la duración del efecto máximo se mantuvo estable de la 2ª a la 8ª semana, y en comparación con los datos basales tanto en la escala de Jankovic como en medición de la apertura palpebral, a la semana 12 aún se encuentra efecto de la *Incobotulinum tipo A*.

ANALISIS DE LA VARIANZA DE UNA VIA DE LAS DIFEENCIAS DE APERTURA
PALPEBRAL.

	Basal	Sem 2	Sem 4	Sem 6	Sem 8	Sem 10
Sem 2	-6.25926 (p=0.000)					
Sem 4	-6.25926 (p=0.000)	0 (p=1.0)				
Sem 6	-5.27778 (p=0.000)	0.981481 (p=1.0)	0.981481 (p=1.0)			
Sem 8	-4.85185 (p=0.000)	1.40741 (p=0.151)	1.40741 (p=0.151)	0.425926 (p=1.0)		
Sem 10	-4.11111 (p=0.000)	2.14815 (p=0.001)	2.14815 (p=0.001)	1.16667 (p=0.534)	0.740741 (p=1.0)	
Sem 12	-2.55556 (p=0.000)	3.7037 (p=0.000)	3.7037 (p=0.000)	2.72222 (p=0.000)	2.2963 (p=0.000)	1.55556 (p=0.064)

Figura 3.

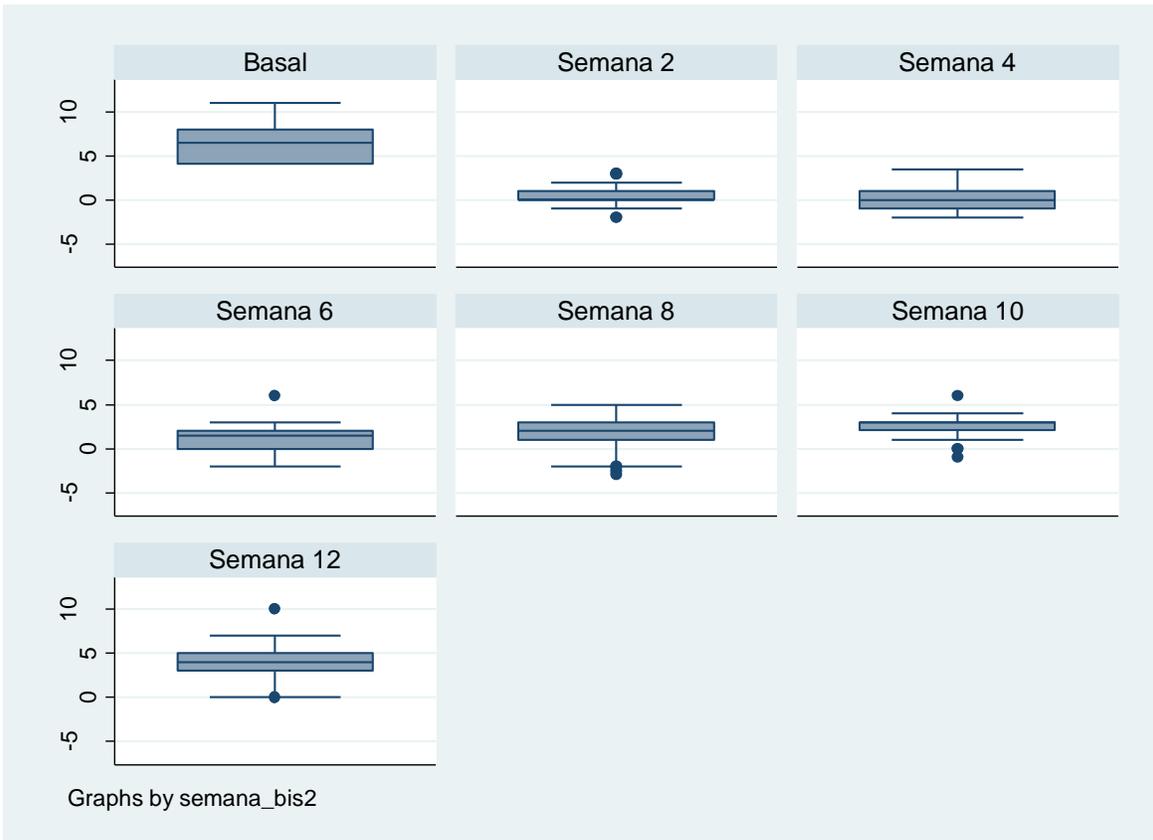


Figura 4.

DISCUSION.

Como se comentó al inicio de este trabajo, desde la aprobación del uso de la toxina botulínica por la FDA en 1989 para el tratamiento del Espasmo Hemifacial Clónico, su uso se ha extendido globalmente.

Se mencionó también como en nuestra unidad se ha realizado previamente un estudio de la efectividad de la **Onabotulina** en el espasmo hemifacial severo. En este estudio se consideró satisfactoria la respuesta en el 100% de los casos; el tiempo durante el cual se mantuvo la mejoría máxima tras el tratamiento fue de 8 a 12 semanas en más de la mitad de los casos (54%) y, la duración del efecto total fue de hasta 12 a 24 semanas en el 70% de los casos⁽²³⁾.

Estos resultados, comparados con los obtenidos durante nuestro estudio son semejantes. Ya que en comparación con las mediciones basales, hubo **efectividad** en el 100% de nuestros pacientes, el **efecto máximo** se presentó en las primeras 2 semanas posteriores a la aplicación de la Incobotulina, este efecto máximo se mantuvo hasta la 8ª semana; y la **duración del efecto total** se mantuvo por las 12 semanas de estudio.

Dentro de las limitantes de nuestra investigación, debemos de considerar que pudiera haber sido útil continuar con la medición de los pacientes por más tiempo, para determinar con exactitud la duración del efecto total de la Incobotulina tipo A. Esto pudiera ser con un diseño más elaborado, mediante un ensayo clínico controlado y no un estudio cuasiexperimental. También es importante destacar que aunque la escala de Jankovic y la apertura palpebral son mediciones objetivas, en este estudio fueron realizadas por un solo evaluador por lo que no fue posible calcular un índice *kappa* de concordancia. Por tanto, es ideal que para estudios futuros todas las mediciones sean realizadas por al menos dos evaluadores.

CONCLUSION.

La ***Incobotulina tipo A***, es un medicamento efectivo para el tratamiento del Espasmo Hemifacial Clónico Severo, generando una mejoría clínica importante del padecimiento a de las 2 primeras semanas posteriores al uso del fármaco, misma que se logra mantener hasta por 12 semanas.

BIBLIOGRAFIA:

1. Wang A, Jankovic J. **HEMIFACIAL SPASM: CLINICAL FINDINGS AND TREATMENT.** Muscle Nerve. 1998 Dec; 21(12):1740-7.
2. Ryu H, Yamamoto S, Miyamoto T. **ATYPICAL HEMIFACIAL SPASM.** Acta Neurochir (Wien). 1998; 140(11):1173–6.
3. Auger RG, Whisnant JP. **HEMIFACIAL SPASM IN ROCHESTER AND OLMSTED COUNTY, MINNESOTA, 1960 TO 1984.** Arch Neurol. 1990 Nov; 47(11):1233–4.
4. Wilkins RH. **HEMIFACIAL SPASM: A REVIEW.** Surg Neurol. 1991 Oct; 36(4):251–77.
5. Tan EK, Jankovic J. **BILATERAL HEMIFACIAL SPASM: A REPORT OF FIVE CASES AND A LITERATURE REVIEW.** Mov Disord. 1999 Mar;14(2): 345–9.
6. Freri K, Truong D.D., Dressler D. **BOTULINUM TOXIN THERAPY OF HEMIFACIAL SPASM: COMPARING DIFFERENT THERAPEUTIC PREPARATIONS.** Eur J Neurol. 2006 Feb;13 (Suppl.1):30-5.
7. Jankovic J, Brin MF. **THERAPEUTIC USES OF BOTULINUM TOXIN.** N Eng J Med. 1991 Apr 25;324(17):1186-94.
8. Mahajan ST, Brubaker L. **BOTULINUM TOXIN: FROM LIFE-THREATENING DISEASE TO NOVEL MEDICAL THERAPY.** Am J Obstet Gynecol. 2007 Jan;196(1):7-15.
9. Holds J, Alderson K, Fogg S, Anderson R. **MOTOR NERVE SPROUTING IN HUMAN ORBICULARIS MUSCLE AFTER BOTULINUM A INJECTION.** Invest Ophthalmol Vis Sci. 1990 May;31(5):964-7.
10. Aoki K.R, Guyer B. **BOTULINUM TOXIN TYPE A AND OTHER BOTULINUM TOXIN SEROTYPES: A COMPARATIVE REVIEW OF BIOCHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL ACTIONS.** Eur J Neurol. 2001 Nov; 8 Suppl 5:21-9.
11. Jost W, Kohl A (2001) **BOTULINUM TOXIN: EVIDENCE-BASED MEDICINE CRITERIA IN BLEPHAROSPASM AND HEMIFACIAL SPASM.** J Neurol. 2001 Apr; 248 Suppl 1:21–4.

12. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Moore P, Sampaio C. **BOTULINUM TOXIN TYPE A THERAPY FOR HEMIFACIAL SPASM.** Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jan 25;(1):CD004899
13. Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, Comella C, Dubinsky R, Hallet M, Jankovic J, Karp B, Ludlow CL, Miyasaki JM, Naumann M, So Y (2008) **ASSESSMENT: BOTULINUM NEUROTOXIN FOR THE TREATMENT OF MOVEMENT DISORDERS (AN EVIDENCE-BASED REVIEW): REPORT OF THE THERAPEUTICS AND TECHNOLOGY ASSESSMENT SUBCOMMITTEE OF THE AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY.** Neurology. 2008 May 6;70(19):1699–706.
14. Taylor JD, Kraft SP, Kazdan MS, Flanders M, Cadera W, Orton RB (1991) **TREATMENT OF BLEPHAROSPASM AND HEMIFACIAL SPASM WITH BOTULINUM A TOXIN: A CANADIAN MULTICENTRE STUDY.** Can J Ophthalmol. 1991 Apr;26(3):133–8.
15. Park YC, Lim JK, Lee DK, Yi SD. **BOTULINUM A TOXIN TREATMENT OF HEMIFACIAL SPASM AND BLEPHAROSPASM.** J Korean Med Sci. 1993 Oct;8(5):334–40.
16. Pongvarin N, Devahastin V, Viriyavejakul A. **TREATMENT OF VARIOUS MOVEMENT DISORDERS WITH BOTULINUM A TOXIN INJECTION: AN EXPERIENCE OF 900 PATIENTS.** J Med Assoc Thai. 1995 Jun; 78(6):281–8.
17. Jitpimolmard S, Tiamkao S, Laopaiboon M. **LONG TERM RESULTS OF BOTULINUM TOXIN TYPE A (DYSPORT) IN THE TREATMENT OF HEMIFACIAL SPASM: A REPORT OF 175 CASES.** J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998 Jun;64(6):751–7.
18. Kwan MC, Ko KF, Chan TP, Chan YW. **TREATMENT OF DYSTONIA WITH BOTULINUM A TOXIN: A RETROSPECTIVE STUDY OF 170 PATIENTS.** Hong Kong Med J. 1998 Sep;4(3):279–282.
19. Gupta M, Singh G, Khwaja G. **BOTULINUM TOXIN IN THE TREATMENT OF DYSTONIAS—A HOSPITAL BASED STUDY.** J Assoc Physicians India. 2003 May;51:447-53.

20. Tan EK, Fook-Chong S, Lum SY, Lim E. **BOTULINUM TOXIN IMPROVES QUALITY OF LIFE IN HEMIFACIAL SPASM: VALIDATION OF A QUESTIONNAIRE (HFS-30)**. J Neurol Sci. 2004 Apr 15;219(1-2):151-5.
21. Barbosa ER, Takada LT, Gonçalves LR, Costa RM, Silveira-Moriyama L, Chien HF. **BOTULINUM TOXIN TYPE A IN THE TREATMENT OF HEMIFACIAL SPASM: AN 11-YEAR EXPERIENCE**. Arq Neuropsiquiatr. 2010 Aug;68(4):502-5.
22. Wabbels B, Roggenkämper P. **BOTULINUM TOXIN IN HEMIFACIAL SPASM: THE CHALLENGE TO ASSES THE EFFECT OF TREATMENT**. J Neural Transm. 2012 Aug;119(8):963-80.
23. Santamaría SJ, Molina L.E. **EFICACIA DE LA TOXINA BOTULINICA EN EL TRATAMIENTO DEL BLEFAROSPASMO, ESPASMO HEMIFACIAL Y DISTONIA CERVICAL** [tesis]. México D.F.:UNAM;2005.
24. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. **ASSESSMENT: THE CLINICAL USEFULNESS OF BOTULINUM TOXIN-A IN TREATING NEUROLOGIC DISORDERS**. Neurology 1990 Sep;40(9):1332-6.
25. Geller B., Hallet M., Ravits J. **BOTULINUM TOXIN THERAPY IN HEMIFACIAL SPASM: CLINICAL AND ELECTROPHYSIOLOGIC STUDIES**. Muscle Nerve. 1989 Sep;12(9):716-22.

ANEXOS.

ESCALA DE JANKOVIC. (Jankovic and Orman 1987).

SEVERIDAD DEL BLEFAROSPASMO.

0 = Ninguna.

1 = Mínima, parpadeo presente solo con estímulo externo.

2 = Leve, pero parpadeo espontáneo palpitante (sin espasmo real), sin duda notable y posiblemente embarazoso pero sin limitación funcional.

3 = Moderado, espasmo evidente solo en los párpados y moderadamente incapacitante.

4 = Severo, espasmo incapacitante de los párpados y posiblemente otros músculos faciales.