

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA CONDE DE VALENCIANA



“EXPERIENCIA DE LA APLICACIÓN DE TOXINA
BOTULÍNICA TIPO A COMO TRATAMIENTO DE LOS
TRASTORNOS HIPERCINÉTICOS FACIALES EN UN
CENTRO OFTALMOLÓGICO DE REFERENCIA MEXICANO”

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:
OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:
DR. PABLO DANIEL LARA BARRERA
Tel. 5518364285

ASESOR:
DR. ANGEL NAVA CASTAÑEDA

CDMX, 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.

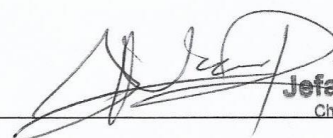
Dr. Enrique Graue Wiechers.

Profesor Titular del Curso



Dr. Angel Nava Castañeda

Director de Tesis.



Dr. Alejandro Navas Pérez.

Jefe de Enseñanza



Instituto de Oftalmología
Fundación de Asistencia Privada Controlada
Jefatura de Enseñanza
Chimalcopec 14, Colonia Obrera
Ciudad de México



Instituto de Oftalmología

“Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”®

Ciudad de México, a 28 de septiembre del 2021

Dr. Pablo Daniel Lara Barrera
Dr. Ángel Nava Castañeda

Departamento de Oculoplástica

Presente:

Con respecto al protocolo “*Experiencia de la aplicación de toxina botulínica tipo A como tratamiento de los trastornos hipercinéticos faciales en un centro oftalmológico de referencia mexicano*” (CI-024-2021), me permito informarle que el Comité de Investigación **APROBÓ** su realización en la versión actual.

A fin de cumplir la normatividad de la institución, es necesario que obtenga las cartas de aprobación de los Comités de Ética en Investigación y Bioseguridad. Agradeciendo su valiosa labor en las actividades de investigación de nuestra institución, me reitero a sus órdenes para cualquier aclaración.

Atentamente,

Dr. Juan Carlos Zenteno Ruiz
Presidente, Comité de Investigación
Instituto de Oftalmología
Fundación de Asistencia Privada
Conde Valenciana I.A.P.

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

No. de registro ante la Cofepris
17 CI 09 015 008





Instituto de Oftalmología
"Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP"®

Ciudad de México, a 14 de julio de 2021

Dr. Pablo Daniel Lara Barrera
Dr. Ángel Nava Castañeda

Departamento de Oculoplástica

Presente


Mediante este conducto me permito informarles que el protocolo sometido por Ustedes a revisión por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con nombre: "**Experiencia de la aplicación de toxina botulínica tipo A como tratamiento de los trastornos hipercinéticos faciales en un centro oftalmológico de referencia mexicano**" (CEI-2021/07/09) se **APROBÓ**, en su versión actual.

De acuerdo a los lineamientos establecidos por este comité le notifico que la vigencia de esta carta es por un año. Asimismo, se le solicita que realice y entregue un reporte a los seis meses y así mismo informar cuando sea concluido.

(Subir información en la liga <http://www.unidaddeinvestigacion.org/comites/reporte-de-avances/>).

Aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente,


Dr. Victor M. Bautista de Lucio
Presidente, Comité de Ética en Investigación
Instituto de Oftalmología
"Fundación de Asistencia Privada
Conde Valenciana IAP"



Chimalpopoca 14 Colonia Obrera, Delegación Cuauhtemoc. C.P. 06800. Ciudad de México. Teléfono: 5442 - 1700.
Web: www.institutodeoftalmologia.org Correo: buzon@elconde.org



Instituto de Oftalmología
"Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP"®

Ciudad de México, a 28 de septiembre del 2021

Dr. Pablo Daniel Lara Barrera
Dr. Ángel Nava Castañeda
Departamento de Oculoplástica

Presente,

Mediante este conducto me permito informarles que el protocolo sometido por Ustedes a revisión por el Comité de Bioseguridad de esta Institución titulado: "*Experiencia de la aplicación de toxina botulínica tipo A como tratamiento de los trastornos hipercinéticos faciales en un centro oftalmológico de referencia mexicano*" (CB-025-2021) se APROBÓ, en su versión actual.

A fin de cumplir la normatividad de la institución, es necesario que obtenga las cartas de aprobación de los Comités de Investigación y Ética en Investigación. Asimismo, se le solicita que realice y entregue un reporte anual a este comité.

Aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente,

Dra. Ma. Carmen Jiménez
Presidente, Comité de Bioseguridad
Instituto de Oftalmología
"Fundación de Asistencia Privada
Conde Valenciana IAP".

COMITÉ DE BIOSEGURIDAD
No. de registro ante la Cofepris
17 CB 09 015 007



Chimalpopoca 14 Colonia Obrera, Delegación Cuauhtemoc. C.P. 06800. Ciudad de México. Teléfono: 5442 - 1700.
Web: www.institutodeoftalmologia.org Correo: buzon@elconde.org

FCV-053-031018

ÍNDICE

Marco teórico	7
Planteamiento del problema	13
Pregunta de investigación	13
Objetivo general	14
Objetivos específicos	14
Hipótesis	14
Material y métodos	14
Criterios de inclusión	15
Criterios de exclusión	15
Variables del estudio	15
Tamaño de la muestra	18
Análisis estadístico	18
Consideraciones éticas	18
Consideraciones de bioseguridad	19
Cronograma de actividades	19
Resultados	19
Discusión	23
Conclusiones	26
Referencias	27

MARCO TEÓRICO

El término trastornos del movimiento incluye un grupo de enfermedades en las cuales predominan las alteraciones en la forma y la velocidad de los movimientos corporales. Pueden clasificarse en función de su fenomenología en dos grupos:

- Trastornos del movimiento hipocinéticos: caracterizados por una disminución o lentitud del movimiento.
- Trastornos del movimiento hipercinéticos: se caracterizan por un exceso de movimiento o movimientos anormales involuntarios.

La distonía se define como una contracción muscular mantenida, involuntaria, que induce posturas anómalas o movimientos repetitivos de torsión. Según su distribución, se clasifica en generalizada, segmentaria, hemidistonia, multifocal y focal. A este último grupo pertenece el blefaroespasma (BS), que se caracteriza por contracciones espasmódicas de los orbiculares oculares y músculos adyacentes. Si se acompaña de contracción de otros músculos faciales más distantes, da lugar al síndrome de Meige. El espasmo hemifacial (HFS) no se considera una forma de distonía, sino un trastorno del movimiento de origen periférico, idiopático generalmente, caracterizado por contracciones involuntarias irregulares, tónicas y/o clónicas de los músculos inervados por el nervio facial.^{1,2}

El blefaroespasma se refiere a la contracción incontrolada, tónica o intermitente de los músculos orbiculares oculares. Es bilateral y casi siempre sincrónico. La contracción del orbicular suele ir acompañada de espasmo de los músculos piramidal y / o corrugador superciliar.

El blefaroespasma puede ser primario, sin una causa identificable subyacente, o secundario a medicamentos, accidente cerebrovascular, trauma o afecciones neurodegenerativas. Es probable que exista un componente genético, ya que muchos pacientes tienen antecedentes familiares de distonía; sin embargo, todavía no se ha relacionado ningún gen con el blefaroespasma esencial benigno. Una enfermedad ocular previa del segmento anterior, como blefaritis o queratoconjuntivitis, y la exposición al sol pueden predisponer al blefaroespasma; el consumo de café puede ser protector.²

Los primeros síntomas del blefaroespasma suelen ser una sensación de sequedad o irritación de los ojos y fotofobia. Cuando es leve, aparece como un mayor parpadeo o espasmo intermitente; cuando es más intenso, se mantiene un cierre ocular involuntario. El blefaroespasma interfiere con la visión, dificultando las actividades de la vida diaria. Conducir y leer puede volverse muy difícil. En su forma más grave, interfiere con todas las tareas de la vista, lo que conduce a la ceguera funcional.

Los síntomas a menudo empeoran con la luz brillante o parpadeante, lo que hace que conducir sea particularmente problemático. Los pacientes que presentan fotofobia, pueden beneficiarse con los lentes tintados, especialmente los lentes FL-41 (tinte rosado).² Algunos pacientes desarrollan algunos trucos sensoriales, como tocarse por encima de los ojos, hablar o tararear, y eso alivia temporalmente el blefaroespasma. Suele causar angustia emocional, inhibición social y una menor calidad de vida.³

El blefaroespasma tiene una prevalencia reportada de 1.3 a 13 por 100,000 habitantes, con aproximadamente 2,000 nuevos casos por año en Estados Unidos. La edad promedio de aparición es de la quinta a la sexta década de la vida. Afecta a las mujeres con más frecuencia que a los hombres en una proporción de 2.8:1.2. Su fisiopatología implica el deterioro de la integración sensoriomotora central y la pérdida de inhibición.²

El diagnóstico de blefaroespasma se basa en la clínica. Deben evaluarse los factores exacerbantes y atenuantes, la presencia de trucos sensoriales y la distonía en otras regiones corporales. Rara vez se necesitan estudios de imagen cerebral; los análisis de sangre no son conclusivos en este sentido. Debe diferenciarse de la apraxia de la apertura de los párpados, común en la enfermedad de Parkinson, que se caracteriza por la incapacidad de activar el músculo elevador del párpado al intento de apertura.

El espasmo hemifacial (HFS) es un trastorno hipercinético no distónico que se caracteriza por una breve contracción tónica o clónica intermitente de los músculos de la expresión facial. Casi siempre es unilateral; el bilateral ocurre en menos del 2% de los casos. Puede ser primario o secundario al daño del nervio

facial. El HSF primario se atribuye a la compresión del nervio facial en la zona de salida de la raíz en el tronco encefálico, generalmente por una arteria ectásica. El secundario, puede ocurrir consecuente al daño del tallo cerebral o del nervio facial por diversas causas, incluyendo parálisis de Bell, traumatismo, infección o trastornos desmielinizantes. El espasmo hemifacial es primario en 79% de los casos y secundario en 21%.² El primario tiende a comenzar en un músculo orbicular ocular y se extiende en el transcurso de meses a la parte media e inferior de la cara. En el secundario, los espasmos suelen aparecer en todos los músculos afectados al mismo tiempo; éstos pueden incluir: orbicular ocular, corrugador superciliar, cigomático mayor, cigomático menor, elevador del labio superior, risorio, orbicular oral, mentalis, depresor del ángulo labial y platisma.⁴ La presentación clínica depende del patrón de los músculos afectados y varía con cada paciente. Los espasmos pueden aparecer súbitamente, pueden ser en ráfaga o provocados por factores como el viento en la cara, el habla o al tacto. Una ráfaga de espasmos puede ser provocada por la relajación muscular después de una contracción forzada. Las sincinesias son frecuentes, especialmente en el secundario. El espasmo hemifacial también se ve agravado por el estrés o la fatiga. El lado izquierdo de la cara puede verse afectado con mayor frecuencia que el derecho, lo que puede reflejar una mayor incidencia de vasculatura cerebral aberrante del lado izquierdo.⁴

El espasmo hemifacial generalmente no es incapacitante, pero puede ocasionar inhibición social y se asocia con una calidad de vida más baja. En algunos estudios, se encontró que estaba asociado con depresión y síntomas de trastorno obsesivo-compulsivo.^{4,5}

Algunos pacientes con HFS tienen debilidad o pseudoparesia de los músculos faciales y en consecuencia, asimetría facial. La hipoacusia está presente en aproximadamente el 11% de los pacientes y es más probable cuando el HFS es secundario. Aunque es menos común que en la distonía, algunos pacientes desarrollan trucos sensoriales, como tocar o masajear el lado afectado de la cara, lo que alivia temporalmente el espasmo.²

El espasmo hemifacial tiene una prevalencia de 14.5 mujeres y 7.4 hombres por cada 100.000 habitantes. La edad típica de aparición es entre la quinta y la sexta décadas de la vida. La remisión espontánea es rara. La electromiografía muestra ráfagas paroxísticas de descargas de alta frecuencia de unidades motoras. La estimulación del nervio facial provoca posdescargas ectópicas debido a la transmisión efáptica de axón a axón. También se ha demostrado la hiperexcitabilidad de las neuronas motoras del nervio facial y las interneuronas trigéminofaciales.⁴

El diagnóstico de HFS también se basa en la clínica. La evaluación debe incluir un examen neurológico cuidadoso para diferenciar el sintomático del idiopático y descartar otro diagnóstico. La resonancia magnética puede ayudar a identificar una causa de HSF secundaria. En la forma primaria, se puede visualizar un vaso aberrante que comprime el nervio facial, lo cual es especialmente importante si se está considerando la cirugía. La electroneuromiografía (ENMG) se puede utilizar para caracterizar el tipo de trastorno de excitabilidad nerviosa. El diagnóstico diferencial incluye blefaroespasma, distonía orofacial-romandibular, discinesia tardía, tics motores faciales, mioclonías faciales y convulsiones focales.⁴

El “otro signo de Babinski” consiste en la contracción conjunta del orbicular ocular y la parte interna de los músculos frontales, lo que lleva al levantamiento de las cejas durante el cierre del ojo ipsilateral. Este signo puede ayudar para el diagnóstico diferencial entre blefaroespasma y HFS, siendo muy frecuente en éste último (hasta 86%) y ausente en el primero.⁵

Antes de la toxina botulínica (BoNT), el tratamiento de los trastornos hipercinéticos incluían medicamentos orales y cirugía. Los anticolinérgicos, las benzodiazepinas o los fármacos dopaminérgicos son parcialmente eficaces en algunos pacientes. Se recomiendan las lágrimas artificiales para la sequedad ocular, pero no mejoran los espasmos. La miotomía o miectomía quirúrgica produce alivio en más del 80% de los pacientes, pero los síntomas pueden reaparecer. La cirugía puede también provocar complicaciones que incluyen hematomas, pérdida de sensibilidad, pérdida de anexos de la piel (como cejas y pestañas) y pérdida de piel que requiere injertos y alteraciones anatómicas; por lo tanto, se reserva en gran

medida para pacientes con síntomas graves que no se controlan con inyecciones de toxina botulínica (BoNT). Los pacientes que se han sometido a miectomía aún pueden beneficiarse de la BoNT. No hay información actualizada sobre el uso de estimulación cerebral profunda para el blefaroespaso esencial; únicamente se usa para el síndrome de Meige, en el cual los síntomas del blefaroespaso pueden mejorar, pero también pueden empeorar. La identificación de la compresión neurovascular del nervio facial como la causa del HFS primario en 1947 condujo a enfoques quirúrgicos para el tratamiento. La descompresión microvascular del nervio facial tiene éxito en el 90% de los casos, aunque los síntomas pueden reaparecer y requerir una reintervención. La posibilidad de efectos adversos, que incluyen pérdida de audición, daño temporal o permanente del nervio facial y hemorragia intracraneal, comúnmente limita la cirugía a los pacientes que no responden a la BoNT.^{6,8}

La función integral de la toxina botulínica tipo A (BoNT-A) en el tratamiento del blefaroespaso y el HFS está reconocida por las directrices de todo el mundo. Basados en la evidencia de la Academia Estadounidense de Neurología (AAN), recomiendan que la BoNT-A se ofrezca como una opción de tratamiento para pacientes con blefaroespaso (Nivel B) y espasmo hemifacial (Nivel C).^{3,6}

La BoNT es la toxina biológica más potente, con una dosis letal estimada de aproximadamente 0.09 a 0.15 µg por vía intravenosa o intramuscular, 0.70 a 0.90 µg por vía inhalatoria y 70 µg por vía oral. Desde la introducción de onabotulinumtoxinA (onaBoNT / A o Botox), otros productos de BoNT han sido aprobados en los Estados Unidos y en Europa, incluyendo abobotulinumtoxinA (aboBoNT / A o Dysport), incobotulinumtoxinA (incoBoNT / A o Xeomin) y RimabotulinumtoxinB (rimaBoNT / B o Myobloc en los Estados Unidos o NeuroBloc en países no estadounidenses). Todos estos productos tienen potencias y propiedades únicas.⁶

Las BoNT son proteínas grandes (~ 150 kDa) que son producidas por bacterias *Clostridium* no aeróbicas. Recientemente, se descubrió que las bacterias no clostridiales, *Weissella oryzae*, también producen BoNT. Además de la BoNT, los complejos de toxinas contienen varias proteínas no tóxicas. Estructuralmente, la

BoNT consta de una cadena ligera N-terminal (LC, ~ 50 kDa), una metaloproteasa y una cadena pesada C-terminal (HC, ~ 100 kDa). La HC consta de los siguientes 2 dominios: la porción N-terminal (~ 50 kDa) es el dominio de translocación que está involucrado en la liberación de LC en el citosol y la parte C-terminal que es el dominio de unión al receptor que es crítico para la unión y endocitosis de BoNT en la neurona presináptica. Hay 7 serotipos principales de BoNT (BoNT / A-G) y más de 40 subtipos. Además, se han identificado 2 tipos híbridos / mosaicos: BoNT / CD y BoNT / DC. Recientemente, se describió una nueva BoNT, denominada BoNT / HA, y se encontró que era inmunológicamente distinta de la BoNT / F a pesar de un alto grado de homología entre los 2 serotipos.⁷

La BoNT actúa principalmente inhibiendo la liberación de acetilcolina desde la terminal presináptica. La regulación de la fusión de la vesícula sináptica con la membrana plasmática ha involucrado un complejo de proteínas denominadas colectivamente SNARE (receptor de proteína de unión al factor sensible a N-etilmaleimida soluble) o receptores SNAP.

Para blefaroespasma y HFS, onaBoNT-A e incoBoNT-A se pueden diluir a una concentración de 5 U / 0.1 cc, 2.5 U / 0.1 cc o 1.25 U / 0.1 cc, y aboBoNT-A a 20 U / 0.1 cc. Las inyecciones iniciales generalmente se dirigen a tres o cuatro sitios por ojo en blefaroespasma. La dosis y los sitios se pueden individualizar para intentar optimizar la respuesta en cada paciente. Las dosis iniciales para blefaroespasma generalmente son de 1.25 U a 2.5 U para incoBoNT-A y de 1.25 U a 2.5 U de onaBoNT-A con 0.05 cc a 0.1 cc de volumen / sitio. Para HFS, la inyección a menudo comienza con una dosis de 2,5 U a 5 U / sitio para onaBoNT-A o incoBoNT-A, y de 15 U a 20 U / sitio para aboBoNT-A. En ambos casos, debe utilizarse la dosis mínima eficaz para minimizar los efectos adversos.^{3,9}

Los efectos secundarios de la BoNT-A son similares en el blefaroespasma y el HFS, e incluyen ptosis, dolor en el sitio de inyección, paresia facial, diplopia, equimosis, queratitis por exposición corneal, lagrimeo, ectropión y entropión. El fracaso terapéutico se divide en primario, que ocurre desde la primera utilización de TB y podría corresponder a una resistencia biológica de la toxina, o secundario, que aparece después de que tratamientos anteriores fueran eficaces, y cuyas

causas varían desde empeoramiento de la sintomatología inicial, problemas técnicos o formación de anticuerpos capaces de neutralizar la toxina.¹

Desarrollado inicialmente en el tratamiento del estrabismo y los trastornos del movimiento neurológico, el uso de la toxina botulínica se ha expandido durante las últimas 3 décadas para incluir el tratamiento de una variedad de afecciones oftalmológicas, gastrointestinales, urológicas, ortopédicas, dermatológicas, dentales, secretoras, dolorosas y cosméticas. Las indicaciones más recientes para su uso en oftalmología incluyen la retracción del párpado en la enfermedad de Graves, la inducción de ptosis protectora y el tratamiento del síndrome de lágrimas de cocodrilo posterior a parálisis del nervio facial. Posteriormente, se podrá utilizar con mayor frecuencia en la depresión (retroalimentación facial), lesiones faciales y para la protección de las glándulas faciales contra las lesiones por irradiación.^{7,10}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los trastornos hipercinéticos faciales, como el blefaroespasma y espasmo hemifacial pueden afectar de forma importante la calidad de vida del paciente. La mejor opción terapéutica ha sido la aplicación de toxina botulínica tipo A en los músculos involucrados desde hace más de dos décadas. Sin embargo, hay pocos reportes que demuestren la experiencia en nuestra población, siendo la mayoría de los estudios en regiones con pacientes de distinto origen étnico.

Pregunta de investigación

¿La aplicación de la toxina botulínica tipo A es útil para el tratamiento de trastornos hipercinéticos faciales en un centro oftalmológico de referencia de la Ciudad de México?

Objetivo general

Describir la experiencia del uso de la toxina botulínica tipo A como tratamiento para los trastornos hipercinéticos faciales en un centro oftalmológico de referencia de la Ciudad de México.

Objetivos específicos

- Describir con medidas de estadística descriptiva las variables demográficas de la población de pacientes incluida en el estudio.
- Estudiar la frecuencia de presentación de comorbilidades con las cuales se asocian los trastornos hipercinéticos faciales.
- Analizar la frecuencia de los distintos trastornos hipercinéticos faciales presentados en el tiempo estipulado.
- Describir las características del tratamiento implementado con neurotoxina botulínica tipo A (BoNT-A) para los trastornos previamente mencionados.
- Evaluar la efectividad del tratamiento con BoNT-A en los pacientes revisados.
- Describir los efectos adversos del tratamiento mencionado y la frecuencia con la que se presentaron.

Hipótesis

La toxina botulínica tipo A es efectiva y segura como tratamiento para trastornos hipercinéticos faciales en población mexicana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio **observacional, retrospectivo y descriptivo**, en el que se analizan las características epidemiológicas, clínicas y la evolución de los pacientes diagnosticados con trastornos hipercinéticos faciales en tratamiento con infiltraciones de toxina botulínica tipo A (BoNT-A) en la consulta del Departamento de Oculoplástica, del Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, en la Ciudad de México, desde Enero del 2015 hasta Septiembre del 2021.

Se solicitarán los expedientes clínicos en el área de Sistemas del Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, correspondientes al periodo descrito de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

Las inyecciones de BoNT-A se hacen con el resultado de la solución preparada de la mezcla de 100 UI de BoNT-A (Botox) + 1 cc de solución salina al 0.9% (10 U en 0.1 cc); se aplica subcutáneamente y los músculos infiltrados son según la necesidad de cada paciente. La dosis es calculada en función de la severidad y la localización del espasmo, teniendo en cuenta las directrices de la literatura.

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de algún tipo de trastorno hiperkinético facial
- Tratamiento con toxina botulínica tipo A en el Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana.
- Periodo comprendido entre Enero del 2015 y Septiembre del 2021.

Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes en los cuales no se estableció de manera escrita el diagnóstico de algún tipo de trastorno hiperkinético facial.
- Falta de documentación de alguna de las variables incluidas en el estudio.

Variables del estudio

Variable	Clasificación / Tipo	Definición conceptual	Definición operacional
Sexo	Cualitativa / nominal.	Características biológicas que clasifican a las personas en hombres y mujeres.	Masculino / Femenino.
Edad	Cuantitativa / discreta.	Tiempo desde el nacimiento del sujeto.	Tiempo expresado en años desde el nacimiento del paciente hasta su diagnóstico de trastorno hiperkinético en el Instituto Conde de Valenciana.

Comorbilidades	Cualitativa / nominal.	Término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona.	Trastornos o enfermedades que presentaba el paciente de forma concomitante al trastorno hipercinético facial.
Tipo de trastorno hipercinético facial	Cualitativa / nominal.	Grupo de enfermedades que se caracteriza por un exceso de movimientos anormales involuntarios en la región facial.	Se divide en 4 tipos, dependiendo de los músculos afectados: <ul style="list-style-type: none"> • Mioquimia orbicular.- Movimientos finos y continuos secundarios a la descarga eléctrica de un nervio asociado al músculo orbicular. • Blefaroespasma esencial benigno.- Cierre bilateral, espasmódico e involuntario palpebral. • Espasmo hemifacial.- Contracción involuntaria de los músculos de una región hemifacial. • Síndrome de Meige.- Distonía focal caracterizada por la combinación de blefaroespasma en asociación con alguna de las siguientes distonías craneales: laríngea, faríngea, oromandibular y/o distonía bucolingual.
Tiempo de evolución antes del tratamiento con BoNT-A *	Cuantitativa / discreta.	Cambio o transformación gradual de algo, como un estado, circunstancia, situación, ideas, etc.	Tiempo en meses en cada paciente desde el inicio de los síntomas referidos hasta la primera aplicación

			de BoNT-A.
Número de sesiones	Cuantitativa / discreta.	Fases o actos temporalmente acotados en que se desarrolla una actividad o un proceso.	Número de consultas acumuladas en las que se aplicó BoNT-A en cada paciente al final del tiempo de estudio establecido.
Dosis por sesión	Cuantitativa / discreta.	Cantidad de algo, especialmente la de un medicamento o una droga que se ingiere en una toma.	Promedio de UI de BoNT-A utilizadas por sesión, en cada paciente
Músculos tratados	Cualitativa / nominal.	Órgano o masa de tejido compuesto de fibras que, mediante la contracción y la relajación, sirve para producir el movimiento en el hombre y los animales.	Se registran los músculos en los cuales se aplicó BoNT-A en cada paciente.
Eficacia	Cualitativa / dicotómica.	Capacidad para producir el efecto deseado o de ir bien para determinada cosa.	Resolución / No resolución. Dependiendo si se resolvieron significativamente los signos y síntomas con los cuales acudió el paciente inicialmente (observación y autoevaluación del paciente).
Efectos adversos	Cualitativa / nominal.	Problema médico inesperado que sucede durante el tratamiento con un medicamento u otra terapia.	Se reportan signos o síntomas asociados a la aplicación de BoNT-A diferentes a los deseados para el tratamiento establecido.
Tratamientos adyuvantes	Cualitativa / nominal.	Tratamiento adicional que se administra después del primario para disminuir el riesgo de recidiva o recurrencia, o bien, para lograr un mejor efecto deseado.	Registro de terapias distintas a BoNT-A que se utilizan en el mismo paciente con el mismo fin en el periodo de tiempo acotado en el estudio.

- BoNT-A: Neurotoxina botulínica tipo A.

Tamaño de la muestra

Muestreo por conveniencia. Se revisan los expedientes de pacientes diagnosticados con trastornos hipercinéticos faciales en tratamiento con infiltraciones de toxina botulínica tipo A (BoNT-A) en la consulta del Departamento de Oculoplástica, del Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, en la Ciudad de México, desde Enero del 2015 hasta Septiembre del 2021.

Análisis estadístico

Se realizará una base de datos en SPSS para macOS X y los datos se analizarán descriptivamente con el mismo programa. Se realizará un análisis descriptivo de los datos demográficos, clínicos y de tratamiento utilizando medidas de tendencia central. Los resultados se presentarán en tablas y gráficos representativos.

Consideraciones éticas

En este estudio se utilizarán métodos de investigación retrospectivo, sin intervención o modificación en variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio. Se realizará con previa autorización del Comité de Ética en Investigación del Instituto de Oftalmología “Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”. Toda la información estará a disposición para ser valorada por las autoridades competentes aprobadas, incluyendo todos los reportes clínicos que se llevarán a cabo con los pacientes. Las bases de datos que se utilizaron en este proyecto no serán utilizadas ni distribuidas por entidades o sujetos diferentes a los involucrados directamente en la investigación. Se salvaguardará la confidencialidad y no se publicarán ni se darán a conocer datos de casos particulares.

Consideraciones de bioseguridad

Este protocolo no utilizará agentes biológicos, corrosivos ni fuentes de radiación ionizante. Para realizar este protocolo se cuenta con las instalaciones, materiales y condiciones de limpieza y bioseguridad necesarias.

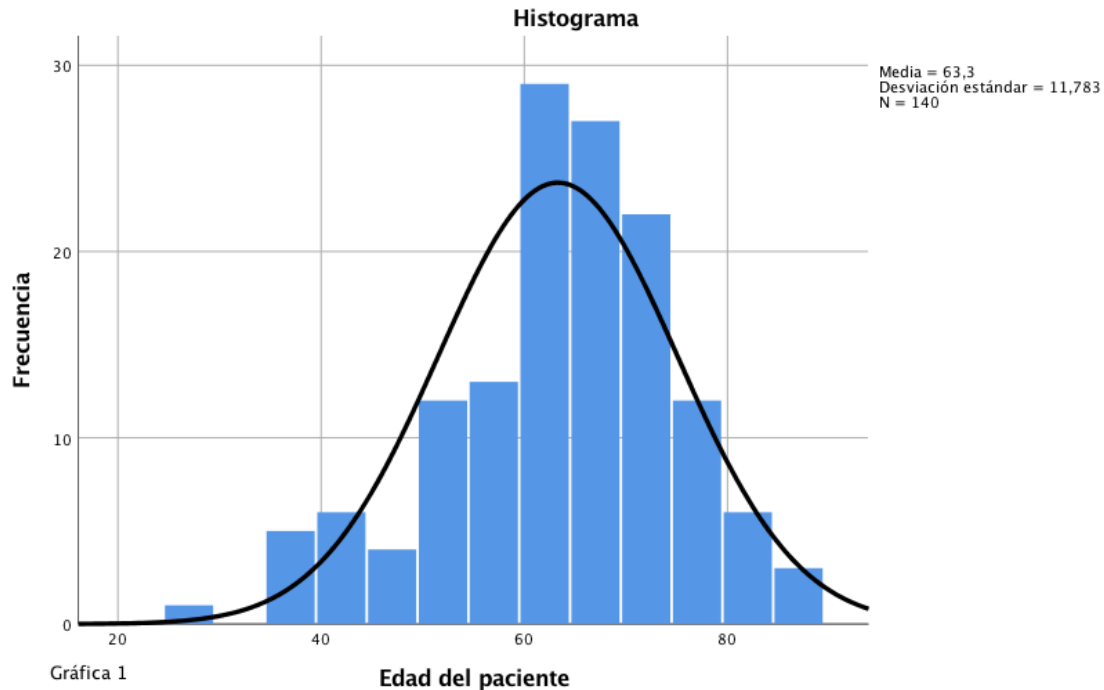
Cronograma de actividades semestre 2021-2	
Septiembre	Actividades
Semana 1 (6-10)	Identificación de expedientes de pacientes con diagnóstico de algún tipo de trastorno hiperkinético facial en el periodo comprendido entre Enero del 2015 hasta Septiembre del 2021.
Semana 2 (13-17)	Selección de expedientes que cumplan con la información necesaria para ser considerados con los criterios de inclusión.
Semana 3 (20-24)	Recabamiento de la información en la base de datos de SPSS.
Semana 4 (27-1)	Análisis descriptivo de los datos demográficos, clínicos y de tratamiento utilizando medidas de tendencia central.
Octubre	Actividades
Semana 5 (4-8)	Los resultados se presentarán en tablas y gráficos representativos.

RESULTADOS

Se analizaron 140 expedientes de pacientes con diagnóstico de THF tratados con BoNT-A. 37 (26.4%) pacientes pertenecieron al sexo masculino, mientras que 103 (73.6%), al femenino.

La media de la edad fue de 63.3 años, con un rango de 27 a 89. La distribución se muestra en la Gráfica 1.

20 (14.3%) pacientes tenían como antecedente Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2); 61 (43.6%), hipertensión arterial sistémica (HAS); 1 (0.7%), lupus eritematoso sistémico (LES); 3 (2.1%), hipotiroidismo; 2 (1.4%), artritis reumatoide (AR); 4 (2.9%), trastornos del sueño; 27 (19.3%), trastornos de ansiedad, y 7 (5%), depresión. 22 (15.7%) pacientes referían haber tenido algún factor mecánico externo asociado (cirugías o traumatismos craneo-encefálicos o faciales).



Los trastornos hiperkinéticos faciales que se presentaron, incluyeron 5 (3.6%) pacientes con mioquimia del orbicular, 72 (51.4%) con blefaroespasma, 62 (44.3%) con espasmo hemifacial y 1 (0.7%) con síndrome de Meige, así como se muestra en la Gráfica 2.

El tiempo de evolución del THF en meses, antes del tratamiento con BoNT-A en cada paciente, se registró desde 1 hasta 300 meses, con una moda de 12 y media de 36.44 (Tabla 1).

El número de ocasiones que se aplicó BoNT-A en cada paciente fue desde 1 hasta 8 veces, como se puede apreciar en la Tabla 2.

El promedio de UI de BoNT-A utilizadas por sesión en cada paciente fue de 6 a 70, con una moda de 40 y media de 40.99.

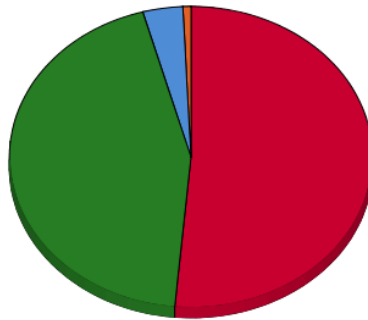
Tiempo de evolución (meses) antes del tratamiento con BoNT-A

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1	2	1,4	1,4
2	4	2,9	4,3
3	6	4,3	8,6
4	3	2,1	10,7
5	1	,7	11,4
6	17	12,1	23,6
7	4	2,9	26,4
8	2	1,4	27,9
9	1	,7	28,6
10	1	,7	29,3
12	31	22,1	51,4
14	2	1,4	52,9
17	1	,7	53,6
18	5	3,6	57,1
24	13	9,3	66,4
36	9	6,4	72,9
40	1	,7	73,6
48	5	3,6	77,1
50	1	,7	77,9
60	8	5,7	83,6
72	3	2,1	85,7
82	1	,7	86,4
84	5	3,6	90,0
96	6	4,3	94,3
120	1	,7	95,0
144	1	,7	95,7
156	1	,7	96,4
180	1	,7	97,1
240	2	1,4	98,6
264	1	,7	99,3
300	1	,7	100,0
Total	140	100,0	

a. Tabla 1

Tipo de trastorno hiperkinético facial

- Blefaroespasmos
- Espasmo hemifacial
- Mioquimia orbicular
- Síndrome de Meige



Gráfica 2

Número de ocasiones que se aplicó BoNT-A en el paciente

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1	64	45,7	45,7
2	39	27,9	73,6
3	16	11,4	85,0
4	8	5,7	90,7
5	6	4,3	95,0
6	4	2,9	97,9
8	3	2,1	100,0
Total	140	100,0	

Tabla 2

La aplicación de BoNT-A se realizó en el músculo frontal en 52 (37.1%) pacientes; en el orbicular ocular, en 139 (99.3%); prócer, en 131 (93.6%); corrugador superciliar, 131 (93.6%); risorio, en 60 (42.9%); cigomático menor, en 59 (42.1%); cigomático mayor, en 59 (42.1%); elevador del ángulo de la boca, en 61 (42.6%), y platisma, en 3 (2.1%).

120 (85.7%) pacientes refirieron remisión de los síntomas iniciales posterior a la terapia con BoNT-A en el periodo comprendido en este estudio (Gráfica 3).

Resolución de signos y síntomas iniciales

■ Resolución
■ No resolución



Gráfica 3

La ptosis se registró como efecto adverso de la aplicación de BoNT-A en 6 (4.3%) pacientes; xeroftalmia, en 14 (10%); dolor, en 4 (2.9%); equimosis, en 1 (0.7%), y asimetría facial, en 4 (2.9%).

8 (5.7%) pacientes fueron registrados con tratamiento quirúrgico de forma adyuvante a la BoNT-A para el tratamiento del THF; 11 (7.9%), utilizaron medicamentos orales con el mismo propósito, y 55 (39.3%), lubricante ocular.

DISCUSIÓN

Está reportado que los THF afectan con mayor frecuencia a pacientes del sexo femenino que al masculino². En este estudio, obtuvimos una relación de 2.8:1, predominando el mismo género. Sin embargo, en este medio, pudo haber influido

la mayor búsqueda de atención médica por parte de los pacientes femeninos por diversos factores psicosociales.

La edad de presentación de los THF en este estudio se abarcó, en gran mayoría, en la séptima década de la vida, siendo consistente con estudios previos^{2,3}.

El antecedente sistémico más importante por frecuencia de presentación, resultó ser la HAS (43.6%). La alta prevalencia de esta enfermedad en población mexicana pudo ser la causa de estos valores, sin necesariamente estar directamente relacionada con los THF. Por otra parte, los trastornos de ansiedad formaron parte de los antecedentes en 19.3% de los pacientes, concordante con literatura previa, la cual refiere mayor incidencia de THF en estos pacientes o incluso un agravamiento de los síntomas relacionados con aumento de estrés emocional^{4,5}. Otros desórdenes psiquiátricos, como trastornos del sueño y depresión, se presentaron en 7.9% de los pacientes, pero cabe resaltar que estas enfermedades pudieron haber estado infradiagnosticadas por falta de atención psiquiátrica previa o simplemente por omisión del paciente al momento del interrogatorio. Algunos factores que pudieron alterar la anatomía facial, como antecedentes quirúrgicos o traumatismos, ocuparon el 15.7% de los pacientes.

Al igual que en reportes previos^{2,3,4}, en este estudio, el THF que se presentó con mayor frecuencia fue el blefaroespasma (51.4%), seguido del espasmo hemifacial (44.3%), la mioquimia del orbicular (3.6%) y Síndrome de Meige (0.7%).

El tiempo de evolución de los síntomas relacionados con el THF antes de que el paciente buscara atención médica y fuera tratado con BoNT-A resultó ser un rango amplio (de 1 a 300 meses). Sin embargo, para los primeros 12 meses, el porcentaje acumulado fue más del 50%, lo que indica una mayor búsqueda de atención en el primer año de inicio de los síntomas.

La media del número de veces que se aplicó BoNT-A en cada paciente, fue 2.14, con un rango de 1 a 8 veces. El número total de aplicaciones no necesariamente significó la resolución del problema.

El promedio de UI de BoNT-A utilizadas por sesión en cada paciente, fue de 40.99 (6-70 UI), dependiendo de la intensidad de los síntomas referidos y los músculos involucrados. En algunos pacientes se utilizó la misma cantidad en repetidas ocasiones, sin embargo, en algunos casos, la dosis aumentaba o disminuía dependiendo de la respuesta obtenida con la aplicación previa. Está estipulado que se debe usar la dosis mínima eficaz para minimizar los efectos adversos de la BoNT-A^{3,9}, lo que pudo influir en la variación de dosis entre una consulta y la siguiente en el mismo paciente.

Los músculos donde se aplicó la BoNT-A dependió de las discinesias presentadas al momento de la consulta, individualizando el tratamiento para optimizar la respuesta en cada paciente. El músculo mayormente intervenido fue el orbicular ocular (99.3%); esto ocurre porque es el único potencialmente afectado en los 4 diferentes diagnósticos de THF, seguidos del prócer (93.6%) y corrugador superciliar (93.6%), los cuales tienen contigüidad con el orbicular ocular.

La resolución de signos y síntomas iniciales se reportó en el 85.7% de los pacientes. En algunos casos se registró mejoría parcial, lo que en este estudio se tomó como “no resolución”, pero no se traduce como un fracaso total del tratamiento. Asimismo, es probable que al incrementar la dosis o ajustar los puntos de inyección, pacientes no respondedores actuales, resulten beneficiados.

Los efectos adversos analizados en este estudio, se basaron en su presencia en al menos una de las aplicaciones de BoNT-A en cada paciente; no necesariamente presentaron dicho efecto en sus terapias previas o subsecuentes. El efecto adverso que más se reportó en el estudio tras la administración de BoNT-A, fue xeroftalmia (10%); por otro lado, el tratamiento adyuvante mayormente utilizado fue el lubricante ocular (39.3%). La diferencia pudo haber radicado en el uso de lubricante como medida preventiva, sin necesariamente tener dicho efecto adverso, o bien, en una xeroftalmia previa al tratamiento con BoNT-A.

El dolor fue otro efecto adverso reportado (2.9%). Este síntoma se pudo haber registrado en mayor magnitud si todos los pacientes hubieran sido interrogados en las primeras 24 horas de la aplicación de toxina. Otros efectos indeseados reportados en menor magnitud fueron asimetría facial (2.9%) y equimosis (0.7%), concordante con literatura previa^{1,3,9}.

En los pacientes cuyo tratamiento adyuvante fue la cirugía (5.7%), se relacionó con una menor respuesta a la aplicación de BoNT-A previamente, mientras que los medicamentos orales (7.9%) se utilizaron en algunos casos incluso antes que la toxina botulínica.

Como limitación de este estudio se puede mencionar el carácter retrospectivo y monocéntrico, ya que corresponde a un grupo que puede no ser representativo de la población mexicana en general. Estudios prospectivos aleatorizados podrían proveer un nivel más alto de evidencia; por otro lado, nos proporciona información valiosa de nuestra experiencia con población pobremente estudiada en este rubro, para tomar en cuenta al implementar este tratamiento en nuestro medio.

CONCLUSIONES

Con resultados similares a estudios previos en distintas regiones, la toxina botulínica tipo A es efectiva y segura como tratamiento para trastornos hipercinéticos faciales en la población mexicana.

REFERENCIAS

1. Polo CG, Rodríguez MF, Berrocal N, Castrillo A, Gutiérrez R, Zamora MI, et al. Blepharospasm and hemifacial spasm: long-term treatment with botulinum toxin. *Neurologia*. 2013 Apr;28(3):131-6.
2. Karp BI, Alter K. Botulinum Toxin Treatment of Blepharospasm, Orofacial/Oromandibular Dystonia, and Hemifacial Spasm. *Semin Neurol*. 2016 Feb;36(1):84-91.
3. Dashtipour K, Chen JJ, Frei K, Nahab F, Tagliati M. Systematic Literature Review of AbobotulinumtoxinA in Clinical Trials for Blepharospasm and Hemifacial Spasm. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2015 Oct 30;5:338.
4. Lefaucheur L-P, Daamer NB, Sangla S, Le Guerinel C. Diagnosis of primary hemifacial spasm. *Neurochirurgie*. 2018 May;64(2):82-86.
5. Varanda S, Rocha S, Rodrigues M, Machado A, Carneiro G. Role of the "other Babinski sign" in hyperkinetic facial disorders. *J Neurol Sci*. 2017 Jul 15;378:36-37.
6. Sacramento DR, Lima A, Maia DP, Cunningham M, Maciel RH, Camargos ST, et al. Comparison of techniques of botulinum toxin injections for blepharospasm and hemifacial spasm. *Mov Disord*. 2019 Sep;34(9):1401-1403.
7. Jankovic J. Botulinum toxin: State of the art. *Mov Disord*. 2017 Aug;32(8):1131-1138.
8. Green KE, Rastall D, Eggenberger E. Treatment of Blepharospasm/Hemifacial Spasm. *Curr Treat Options Neurol*. 2017 Sep 30;19(11):41.
9. Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD004900.
10. Wabbels B. [Botulinum Toxin - New Developments in Ophthalmology]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2018 Jun;235(6):721-724.