

# Tratamiento con toxina Botulínica de pacientes diagnosticados de Espasmo Hemifacial en el Centro Internacional de Restauración Neurológica en 2009-2018

**Autores: Arturo Rodríguez López<sup>1</sup>; Carlos Maragoto Rizo<sup>2</sup>; Esther Maragoto Pérez<sup>3</sup>; Irene Gonzáles Gonzáles<sup>4</sup>; Lorena Gil Navarro<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Residente de la especialidad de Neurología de primer año en el CIREN

<sup>2</sup> Neurólogo. Especialista en 2do grado de Neurología y Master en Genética Médica.

Investigador agregado y profesor auxiliar en el CIREN

<sup>3</sup> Especialista en MGI. Residente de la especialidad de Neurología de primer año en el CIREN

<sup>4</sup> Estudiante de 5to año de medicina en la Facultad "Victoria de Girón". Alumno ayudante de Neurología

<sup>5</sup> Estudiante de 3ro año de medicina en la Facultad "Victoria de Girón". Alumno ayudante de Neurología

## Resumen

**Introducción:** El Espasmo Hemifacial se caracteriza por las contracciones involuntarias y repetidas de los músculos de una hemicara. La inyección de toxina botulínica se ha convertido en la primera opción de tratamiento para esta entidad nosológica, hay una mayor sensibilidad a la toxina, debido al daño relativo del nervio facial.

**Objetivo:** Describir las características clínicas y del tratamiento con toxina botulínica en un grupo de pacientes

**Diseño Metodológico:** Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, en pacientes con EH tratados con neurotoxina botulínica en el Centro Internacional de restauración neurológica, en La Habana, Cuba, en el período comprendido entre los años 2009 y 2018. Se tomó una muestra no probabilística de 50 pacientes.

**Resultados:** La edad promedio de los pacientes fue de 67,79 años  $\pm$  13,71 de desviación estándar. Se nota un predominio ligero de los afectados de la hemicara izquierda (n=26 para un 52%). Consideramos significativa la reducción del porcentaje de deterioro funcional de manera general, así como la del valor máximo de la escala de severidad de Jankovic de manera específica. La escala de mejoría tiene de media aritmética 2,92 y  $\pm$  0,94 de desviación estándar

**Conclusiones:** Existe un predominio de las edades entre 60 y 79 años. La edad de inicio la media aritmética es de 51,97 años  $\pm$  15,08 años de desviación estándar. La escala de evaluación clínica del Espasmo Hemifacial de Martí, Tolosa y Alom aplicada a los pacientes demuestra la eficacia del tratamiento con toxina botulínica.

---

## Palabras clave:

Espasmo Hemifacial, Toxina Botulínica, escala de evaluación clínica

## Introducción

El Espasmo Hemifacial (EH) se caracteriza por las contracciones involuntarias y repetidas de los músculos de una hemicara inervados por el nervio facial. Ha sido considerado como una forma de distonía segmentaria pero en la actualidad se enmarca dentro de los síndromes mioclónicos periféricos (1) (2). Clásicamente los síntomas inician en el músculo orbicular ocular y puede permanecer confinado a esa región por mucho tiempo confundiendo incluso con fasciculaciones benignas del párpado, sin embargo, el EH tiene un carácter progresivo y llega a comprometer la hemicara en casi la totalidad de los pacientes. Afecta ambos sexos y aparece en la adultez (3). La afectación bilateral es rara (4), estimando algunos autores que esta modalidad puede presentarse entre el 0,6 y el 5% de los casos (5) (6).

El EH se asocia a una compresión de la emergencia del nervio facial por una arteriola anómala de la fosa posterior (7) (8) (9) (10).

Es una afección poco frecuente, pero no rara, existen pocos estudios sobre la prevalencia de esta enfermedad, el fenómeno mayormente asociado a los pobres reportes sobre este trastorno se basa fundamentalmente en los errores diagnósticos y el desconocimiento por parte de los profesionales sobre los criterios para definirlo (11). Un estudio avala estos resultados donde en una encuesta realizada a médicos de familia, más del 90% desconocía las características de la enfermedad (12).

La clínica es el elemento fundamental para hacer el diagnóstico de la enfermedad. La historia natural referida por el paciente, y la observación de las características de las contracciones unilaterales e intermitentes en los grupos musculares que comprenden la inervación del nervio facial, constituyen las piezas claves. Las imágenes radiológicas no son importantes para el diagnóstico, pero pueden ser necesarias para excluir casos poco frecuentes de origen secundario, asociados a tumores, aneurismas o malformaciones arteriovenosas (10) (13) (14) (15) (16).

El tratamiento de pacientes con EH se basa en el uso de drogas miorelajantes, antiepilépticas o anticolinérgicas en dosis altas las que brindan usualmente resultados insatisfactorios y que muchas veces son sobrepasados por los efectos colaterales.

El EH es una enfermedad crónica y pocas veces la recuperación es espontánea. Esta condición la hace susceptible de tratamiento, pero el elemento fundamental que obliga a los pacientes a asistir a los servicios médicos es debido al impacto negativo que el EH tiene sobre la calidad de vida de las personas que lo sufren, influenciado fundamentalmente por la negativa apariencia que genera el frecuente cierre de uno de los ojos. Esto puede interferir con la vida profesional y social del paciente, y tener implicaciones económicas y de salud importantes (3).

Aunque se informaron muchos abordajes quirúrgicos y farmacológicos para el tratamiento, los dos tratamientos habitualmente disponibles son la descompresión microvascular del nervio facial en el puente, y las inyecciones intramusculares de toxina botulínica tipo A. La microcirugía invasiva con descompresión del nervio tiene buenos resultados a largo plazo, pero con alta morbilidad postquirúrgica, como la pérdida unilateral de la audición y debilidad del nervio facial, además del riesgo de hemorragia intracraneal (6).

La inyección de toxina botulínica (TB) se ha convertido en la primera opción de tratamiento para esta entidad nosológica, hay una mayor sensibilidad a la toxina, debido al daño relativo del nervio facial (17).

La toxina botulínica es producida por el *Clostridium botulinum* y constituye una de las más potentes neurotoxinas conocidas. Existen ocho serotipos identificados con pesos moleculares idénticos, aunque con propiedades antigénicas diferentes. La toxina botulínica tipo A (TB-A) es la más potente y fue la primera en comercializarse con fines terapéuticos. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la liberación de acetilcolina (ACh) en la terminación nerviosa bloqueando de esta manera la neurotransmisión en la placa mioneural con la consiguiente parálisis muscular. La TB causa una parálisis flácida por el bloqueo de la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, logrando una denervación química. Las células nerviosas la absorben en la unión neuromuscular, y la misma daña las proteínas dentro de la célula nerviosa que son necesarias para fusionar las vesículas sinápticas con acetilcolina a la membrana celular (18).

La historia de la toxina botulínica se remonta a 1973 cuando Scott y cols la emplearon en modelos animales experimentales. Ellos localizaron los músculos extraoculares a través de registro electromiográfico en un grupo de monos rhesus y aplicaron diversas sustancias como alcohol, di-isopropil-fluorofosfato y toxina botulínica. Solo esta última produjo debilidad de los músculos sin toxicidad local o sistémica. Scott et al sugirieron que esa técnica podría ser útil en casos de estrabismo, blefiroespasmo y diversos desordenes en los que hubiera hiperactividad muscular esquelética. Es así que desde inicios de la década de los 80 se empezó a administrar TB-A como una alternativa no quirúrgica para corregir el estrabismo infantil). Poco después se empleó en neurología, principalmente en los síndromes distónicos con excelentes resultados pues genera un bloqueo casi selectivo en los músculos hiperactivos (19).

Según una revisión de la Academia Americana de Neurología (ANN) con la evidencia médica disponible, la TB es efectiva para el tratamiento del EH con efectos adversos mínimos (estudios clase II y III), cuyo efecto beneficioso es dependiente de la dosis aplicada.

Generalmente el producto es bien tolerado, presentando efectos secundarios de manera infrecuente, y generalmente de carácter leve y transitorio. Los pacientes que han recibido otro tipo de tratamiento optan por la toxina botulínica y la simplicidad del tratamiento supera la cirugía (20).

En Cuba existe experiencia con el uso de este tratamiento en las diferentes disfonías y trastornos del movimiento. Se aplica en varias instituciones de salud del país y hasta se ha publicado una guía de práctica clínica para su aplicación nacional, sin embargo, sus recomendaciones se basan sobre la experiencia y la evidencia médica internacional, debido a que no hay publicaciones sobre series de casos ni otros tipos de estudios experimentales en nuestro país (2) (21) (22).

#### **Problema científico:**

Existen resultados disímiles con respecto a la eficacia de la TB en los pacientes con EH.

#### **Pregunta de investigación:**

¿Cuál es la eficacia del tratamiento con la TB para lograr una mejoría o desaparición de los síntomas asociados al EH en nuestro medio?

#### **Justificación de la investigación**

Con el conocimiento derivado de los resultados de la investigación que hoy presentamos se enriquece el conocimiento y el dominio sobre el tratamiento de las distonías en nuestro medio. Esto permite establecer recomendaciones, crear documentos de consenso y guías de práctica

clínicas basada en nuestra propia experiencia, que garantice la aplicación correcta de los criterios de tratamiento, la aplicación adecuada al paciente y la racionalización del uso de un medicamento tan costoso.

### **Beneficio esperado**

Incrementar la utilización de la TB en pacientes con EH en nuestro medio y extender su aplicación a otros trastornos del movimiento.

### **Marco teórico**

El estudio de las sustancias neurotóxicas representa una valiosa herramienta en el campo de la investigación morfofisiológica, sobre todo, para el análisis de los mecanismos de transmisión sináptica (23). Muchos de los progresos en la neurobiología son el resultado de la utilización de neurotoxinas, las cuales interactúan en forma específica con macromoléculas funcionales, canales de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> presentes en la membrana plasmática. Durante las últimas décadas, numerosos avances en este campo han surgido de experimentos realizados con neurotoxinas producidas por animales marinos, serpientes, abejas, escorpiones, entre otros (24).

El análisis de las neurotoxinas no se ha limitado solamente a la investigación básica, sino que ha sido asiento de numerosas aplicaciones terapéuticas, tal es el caso de la toxina botulínica, y de otras sustancias curarizantes, que han sido utilizadas en el tratamiento de diferentes desórdenes neurológicos. Un estudio reciente de las conotoxinas evidencia que pueden actuar como agente terapéutico para la isquemia cerebral y como analgésicos eficaces (19).

Las toxinas botulínicas son los agentes responsables de una enfermedad poco frecuente conocida como botulismo. Estas proteínas bicatenarias, producidas por bacterias anaeróbicas gram positivas del género *Clostridium*, se agrupan en siete serotipos diferentes (A-G), según sus propiedades antigénicas. Se describen tres variantes epidemiológicas de botulismo en el hombre: *botulismo alimentario* (serotipos A, B, E producidos por *C. botulinum* y *C. butyricum*, y excepcionalmente, el serotipo F), *botulismo infantil*, toxi-infección producida por la colonización del intestino principalmente por el serotipo B, y el *botulismo de inoculación*, en el que prevalecen los serotipos A y B (23). Las toxinas botulínicas actúan esencialmente sobre el sistema nervioso periférico, afectando la transmisión colinérgica entre: las neuronas pre y post-ganglionares, las neuronas post-ganglionares del sistema nervioso parasimpático y sus efectores, las terminaciones motoras colinérgicas y las fibras musculares. El mecanismo de acción celular de las neurotoxinas botulínicas, según el trabajo pionero de Lance Simpson realizado en la década de los 80, comprende tres etapas: unión, internalización y acción intraneuronal (19). La cadena pesada de la neurotoxina permite la unión a receptores específicos (gangliósidos y proteínas asociadas a vesículas sinápticas conocidas como sinaptotagminas) seguido de la internalización por endocitosis del complejo toxina botulínica / receptor. El reciclaje vesicular induce la internalización de las toxinas. Posteriormente, la cadena liviana de la neurotoxina (metaloproteinasasa dependiente de Zn<sup>2+</sup>) experimenta translocación hacia el citosol, donde se une a una o más de las proteínas SNARE (SNAP-25, VAMP-sinaptobrevina y syntaxina), que participan en la fusión de las vesículas sinápticas en los sitios de liberación, inhibiendo así, la exocitosis dependiente de Ca<sup>2+</sup> de los neurotransmisores. La duración del efecto neuroparalizante de las neurotoxinas está determinado por el recambio de las proteínas sinápticas, la vida media de la cadena liviana de la toxina en el citosol, y el crecimiento de nuevos terminales nerviosos. En este sentido, la toxina botulínica tipo A no sólo induce parálisis de los músculos esqueléticos de mamíferos, sino que, además, dispara *in vivo* un crecimiento de los terminales nerviosos, contribuyendo así, a la recuperación funcional del músculo; estos hallazgos han sido utilizados para interpretar las interrelaciones tróficas existentes entre el terminal nervioso y las células (25).

La idea de utilizar la toxina botulínica en forma terapéutica fue desarrollada por el médico y poeta alemán Justinus Kerner (1786-1862), quien describió en diferentes artículos las manifestaciones clínicas observadas en grupos de pacientes envenenados con la toxina,

transmitida en algunos alimentos. Adjudica a esta sustancia tóxica que denominó “ácidos grasos” o “veneno de las salchichas”, la responsabilidad de la parálisis neuromuscular.

En el año 1895 en una villa llamada hellezelles, Bélgica, un grupo de músicos, luego de tocar en un funeral, decidieron compartir en una cena. Algunos murieron, otros enfermaron gravemente. Fue así como el profesor microbiólogo Emile Pierre Marie Van Ermengem (1851-1932) fue llamado a investigar el caso y estudió en su laboratorio tanto los jamones consumidos como algunos de los órganos de las víctimas. Finalmente pudo aislar el bacilo anaeróbico y lo denominó *Bacillus botulinus*, del latín *botulus* que significa salchicha, pues los síntomas eran similares a los descritos con anterioridad en Alemania luego de consumir este tipo de alimentos (26).

En la década de los 70, en Europa y Norteamérica, nació la idea de tratar a pacientes con estrabismo, usando la toxina. El primero en realizar estos tratamientos fue Alan B. Scott en 1981, sugiriendo además la posibilidad de tratar de la misma manera otras enfermedades, como el blefarospasmo y otras formas de distonía. En el año 1983 en Canadá, la toxina comienza a ser utilizada en pacientes con distonía cervical, lo que dio lugar a la primera publicación sobre esta indicación en el año 1985. A partir del año 1987 se describen los primeros casos de toxina botulínica aplicada con fines cosméticos<sup>9</sup>. Fue aprobada por la American Food and Drug Administration en 1989 para su empleo en el tratamiento del estrabismo, del blefarospasmo y del espasmo hemifacial. En 1990 se crearon guías de indicación y aplicación de la toxina botulínica en el national health Institutes (Bethesda) (27).

### Mecanismo de acción

La toxina botulínica produce denervación transitoria que se manifiesta por parálisis de la musculatura inervada por el sistema nervioso somático (músculo estriado) o autonómico (glándulas exocrinas y músculo liso). Específicamente, la neurotoxina inhibe la transmisión de potenciales de acción a nivel de la unión neuromuscular de la unidad motora y a nivel preganglionar, donde es clivada por proteasas específicas en dos fragmentos, los cuales se reúnen de manera diferente a través de puentes bisulfitos, adquiriendo actividad enzimática y con capacidad para clivar proteínas endosomales pre-sinápticas (ej: SnAP-25) y evitando así la unión de la membrana presináptica con la membrana de la vesícula presináptica. En consecuencia, se evita la liberación de la acetilcolina, al espacio sináptico, produciendo la parálisis flácida del músculo o impidiendo la función de la glándula exocrina correspondiente (19). Además de inhibir la liberación de acetilcolina, la neurotoxina botulínica inhibe también la secreción de neurotransmisores como la sustancia P, el glutamato y la noradrenalina (28).

### Usos de la toxina botulínica

**Blefarospasmo y espasmo hemifacial:** se caracteriza por contracciones involuntarias de los músculos orbiculares del ojo que causan el cierre prolongado de los párpados. A diferencia del blefarospasmo, el espasmo hemifacial no es una distonía y cursa con contracciones involuntarias unilaterales de los músculos inervados por el nervio facial (29).

La toxina botulínica se administra por inyección subcutánea en los músculos orbiculares del ojo. Cuando los espasmos interfieren con la visión, puede aplicarse también en la región de las cejas, En general, el efecto se manifiesta en los tres días siguientes, alcanzando su máximo en

1-2 semanas y manteniéndose alrededor de tres meses, tras los cuales puede repetirse el tratamiento (1).

Entre los riesgos se incluyen, la exposición corneal prolongada (al reducirse el parpadeo), sequedad ocular, edema local, glaucoma agudo de ángulo estrecho (debido al efecto anticolinérgico), diploplía y ptosis (30).

La mayor parte de la evidencia disponible proviene de estudios abiertos realizados en pacientes con blefarospasmo; no obstante, en los estudios controlados llevados a cabo el tratamiento mostró una eficacia adecuada y una baja incidencia de efectos adversos. Al no disponerse de otros tratamientos eficaces, la TB-A se considera una opción de tratamiento recomendable en esta situación clínica. De forma adicional, tras realizar el correspondiente ajuste de dosis, se consideran equivalentes los preparados de TB-A disponibles (Botox®, Xeomin® y Dysport®), sin considerar diferencias en eficacia o efectos adversos entre las diferentes formulaciones (31).

En el tratamiento del espasmo hemifacial, de acuerdo con los resultados de una revisión de la colaboración Cochrane, la t toxina botulínica mostrado ser segura y eficaz, pese al reducido número de estudios controlados de calidad disponibles. De acuerdo con algunas comparaciones indirectas de los resultados obtenidos con Botox®, Dysport® y Neurobloc® en esta indicación, no parecen existir diferencias en cuanto a eficacia y seguridad entre los tres productos (32).

### **Distonía cervical (tortícolis espasmódica)**

Está causada por la contracción involuntaria de los músculos del cuello y hombros, produciendo una postura anormal, sostenida y dolorosa. Dependiendo de la posición de la cabeza, la toxina botulínica se aplica en diferentes músculos del cuello (esternocleidomastoideo, esplenio, paravertebral, trapecio, escaleno, etc.), variando el número de inyecciones según el tamaño del músculo. La mejoría clínica suele aparecer en las 2 semanas posteriores a la inyección, alcanzándose el máximo beneficio a las 6 semanas, no recomendándose repetir el tratamiento hasta pasadas 10 semanas.

Se han realizado alrededor de 80 estudios con toxina botulínica, 14 de los cuales fueron controlados (7 de ellos con buena calidad metodológica), pudiendo concluirse que la toxina botulínica supone un tratamiento seguro y eficaz en esta situación clínica, dada además su amplia utilización y la ausencia de alternativas (33).

Se estima que en más del 50% de los pacientes los síntomas mejoran significativamente, siendo la disfagia el efecto adverso más notificado que, en casos graves, puede provocar neumonía por aspiración<sup>8</sup>. Para reducir la incidencia de disfagia se recomienda no aplicar la TB-A en los dos esternocleidomastoideos al mismo tiempo. Asimismo, también se ha descrito debilidad del cuello, dolor y xerostomía (34).

### **Distonía focal de miembros superiores**

Puede afectar a personas que realizan movimientos repetitivos durante periodos prolongados (escribir, tocar instrumentos de música, etc.). El objetivo del tratamiento con toxina botulínica es reducir la postura distónica y mejorar su funcionalidad, aunque cuando se pretende mejorar una función motora compleja (caso de los músicos) los resultados no son tan satisfactorios. La administración de la TB-A se suele realizar bajo control de electromiografía o estimulación

eléctrica, ya que la correcta aplicación en el músculo a tratar es de importancia para obtener un buen resultado (35).

Dado que no se dispone de otras alternativas (médicas o quirúrgicas) bien establecidas en el tratamiento de esta distonía, la utilización de toxina botulínica podría mejorar la sintomatología, si bien precisa de una técnica de administración cuidadosa que permita conseguir un bloqueo neuromuscular adecuado sin causar debilidad muscular excesiva. (1)- (35).

### **Distonía laríngea (disfonía espasmódica)**

Habitualmente se presenta como de tipo aductor y con menos frecuencia la de tipo abductor. En esta indicación la toxina botulínica se aplica mediante laringoscopia (de forma uni o bilateral) en el músculo vocalis, bajo control electromiográfico. Los efectos beneficiosos del tratamiento se mantienen de 6 a 12 semanas, observándose su inicio a los 2 días. El efecto adverso más frecuente (comunicado hasta en el 44% de los pacientes) es la aparición voz jadeante o sofocada (que puede persistir 8-10 días); también se han notificado la aparición de disfagia y sensación de ahogo que, en raras ocasiones precisó de traqueostomía de urgencia (36).

La evidencia que sustenta el empleo de la TB-A en el tratamiento de la distonía laríngea se considera limitada, al no disponerse apenas de ensayos clínicos controlados. No obstante, y dada la ausencia de otros tratamientos eficaces, se considera como una opción de tratamiento en la disfonía espasmódica tipo aductor. Por el contrario, en la de tipo abductor, no se dispone de evidencia suficiente que apoye su utilización (37).

### **Espasticidad focal**

La espasticidad en adultos puede deberse a diversas causas: ictus, esclerosis múltiple, traumatismo cerebral o de médula espinal. La administración de TB-A se suele realizar con la ayuda de electromiografía, estableciendo la dosis y el número de puntos de aplicación según el tamaño, número y localización de los músculos afectados, gravedad, presencia de debilidad muscular y la respuesta del paciente a los tratamientos previos. La mejoría del tono muscular suele producirse en las 2 semanas siguientes observándose el efecto máximo a las 4-6 semanas. No se debe aplicar de nuevo antes de que hayan transcurrido 12 semanas (19).

En los estudios realizados, la administración de TB-A, ha mostrado una eficacia variable (36). Así, mientras que en el tratamiento de pacientes con hemiplejía o hemiparesia tras accidente cerebrovascular ha mostrado reducir la discapacidad y la necesidad de un cuidador (35), en algunos ensayos frente a placebo la mejoría observada fue subjetiva o sólo mostró una eficacia significativa frente a variables secundarias (33).

Una revisión sistemática de 11 ensayos aleatorizados a doble ciego frente a placebo, incluyendo 782 pacientes con espasticidad por ictus, concluye que la toxina botulínica reduce significativamente la espasticidad de los miembros superiores, aunque los datos eran insuficientes para establecer su eficacia sobre los miembros inferiores, quedando también por establecer la mejoría de la capacidad funcional, especialmente en el contexto del tratamiento multidisciplinar de los pacientes (35).

En la práctica, la utilización de toxina botulínica en el tratamiento de la espasticidad constituye una opción de tratamiento a considerar en caso de fallo de los tratamientos por vía oral (miorrelajantes), en el marco de un tratamiento multidisciplinar dentro de un plan de

rehabilitación funcional global. Utilizada por personal experto, su administración se asocia a efectos adversos de carácter moderado y transitorio, debidos en su mayoría a la difusión de la toxina fuera de los músculos en los que se ha inyectado (37).

### **Estrabismo**

El estrabismo consiste en una desviación del alineamiento ocular en el que un ojo gira de forma intermitente o constante, siendo más frecuente en las personas con parálisis cerebral.

Existen diversos tratamientos para alinear los ejes visuales: ejercicio ortópticos, cirugía y administración de TB. La TB se inyecta en los músculos extraoculares paralizándolos momentáneamente e induciendo un cambio de alineación ocular que revierte generalmente en 2-3 meses; durante este periodo de posición alterada del ojo, los ejes visuales pueden adoptar una alineación ocular que permite una visión simple binocular (38). El empleo de TB-A en el tratamiento del estrabismo no constituye una indicación autorizada en nuestro país, mientras que en otros está indicada para mayores de 12 años. Aunque se dispone de diversos estudios no controlados (27), en una reciente revisión Cochrane sólo se encontraron cuatro ensayos controlados con TB-A en el tratamiento del estrabismo, mostrando respuestas variables; no siendo posible establecer información sobre la eficacia de las diferentes dosis. No obstante, y a pesar de que la evidencia se basa en resultados controvertidos, se estima que, en la mayoría de los casos, el tratamiento se considera de utilidad (38).

## **Objetivos**

### General:

- Describir las características clínicas y del tratamiento con toxina botulínica en un grupo de pacientes con EH

### Específicos.

- Describir los aspectos demográficos y clínicos de los pacientes con EH.
- Describir los efectos terapéuticos en función del tiempo de latencia y la duración del efecto terapéutico.
- Analizar los resultados de la escala de evaluación clínica del Espasmo Hemifacial de Martí, Tolosa y Alom

## **Diseño metodológico**

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, en pacientes con EH tratados con neurotoxina botulínica en el Centro Internacional de restauración neurológica, en La Habana, Cuba, en el período comprendido entre los años 2009 y 2018.

### Universo.

El universo de esta investigación estuvo constituido por todos los pacientes que sufrían de EH y requirieron tratamiento con TB.

### Criterios de elegibilidad.

#### **Criterios de inclusión.**

- Pacientes con diagnóstico de EH mayor a 18 años y que aceptó incluirse en el estudio previo consentimiento informado el cual firmó voluntariamente.

#### **Criterios de Exclusión.**

- Pacientes con contraindicaciones al uso de la TB como hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de este producto, inflamación o infección en el punto de inyección.
- Pacientes con Miastenia Gravis o síndrome miasteniforme, por los graves efectos adversos de este tratamiento sobre estos pacientes.
- Pacientes embarazadas o en lactancia materna en las cuales no se aplicó el medicamento, excepto que a criterio médico fuese estrictamente necesario.

### Muestra

Se tomó una muestra no probabilística de 50 pacientes dada la poca incidencia de esta afección los cuales cumplen los criterios de inclusión.

### Variables y su operacionalización.

Para dar cumplimiento a los objetivos específicos se utilizaron las variables que a continuación se operacionalizan.

#### **Variables demográficas:**

1. Edad: según los años cumplidos.

Variable Cuantitativa discreta.

2. Sexo: se reconoció a los pacientes en los sexos femenino y masculino según sexo biológico.

Variable cualitativa nominal dicotómica.

3. Color de piel: Según color de la piel. para ello reconocieron las siguientes categorías:

- Blanca.
- Negra.
- Mestiza.

Variable nominal politómica

### **Variables clínicas**

4. Antecedentes patológicos personales: se reconocieron las siguientes enfermedades según refería el paciente:

- Hipertensión arterial.
- Diabetes mellitus.
- Cardiopatía isquémica.
- Polineuropatía.
- Hipotiroidismo.
- Glaucoma.
- Otras.

Variable nominal politómica.

5. Edad de inicio de los síntomas Según los años cumplidos la edad en que refirió comenzar con los síntomas del EH

Variable Cuantitativa discreta.

6. Grupo de etario al inicio de los síntomas: la variable anterior se agrupó en los siguientes grupos de edades a criterio de los autores.

- Menos de 20
- 20–29 años.
- 30-39 años
- 40-49 años.
- 50-59 años
- 60-69 años
- 70-79 años.
- 80 y más.

Variable nominal politómica.

7. Evolución en años de la enfermedad: se estimó esta variable restando la edad actual del paciente y la edad en que refirió comenzar con los síntomas del EH.

Variable Cuantitativa discreta

8. Posible origen asociado al EH: se refiere a las posibles causas que pueden originar una EH.

Se consideraron las siguientes condiciones.

- Antecedente de parálisis facial periférica: esta condición se definió según la referencia por parte del paciente.
- Causa secundaria: se definió si después de realizada los estudios por imagen se definía una causa tumoral o inflamatoria que justificara la presencia de los síntomas.
- Sin causa demostrable: aquí se agruparon a los pacientes a los que no se les pudo determinar ninguna causa demostrable o sea Idiopático.

Variable nominal politómica.

9. Distribución de la afección: se evaluó la hemicara afectada en cada paciente, Izquierda o derecha.

Variable cualitativa nominal dicotómica.

### **VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO**

#### 10. Dosis Total.

Se tuvo en cuenta la dosis total en la última sesión de cada paciente. Variable cuantitativa discreta que se mide en unidades.

11. Período de latencia: La latencia se define como el tiempo que media entre la aplicación del medicamento y el comienzo de los efectos positivos percibidos en el paciente, se expresó en horas.

Variable Cuantitativa discreta.

12. Inicio del efecto máximo del tratamiento: Esta variable se definió como el momento a partir del cual el paciente reportó su estado más óptimo, luego de la aplicación del medicamento. Se expresa en días.

Variable Cuantitativa discreta.

13. Duración del efecto terapéutico: Esta variable se definió como el tiempo que medió entre la aplicación del medicamento y cuando desaparecieron los efectos terapéuticos de la droga y que el paciente necesitó un nuevo tratamiento. Se expresó en meses. Variable Cuantitativa discreta

### **VALORES RELACIONADOS CON EL TIEMPO DEL TRATAMIENTO**

14. Tiempo de establecimiento del tratamiento: tiempo que medio entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento con TB en años

Variable Cuantitativa discreta

15. Numero de aplicaciones: cantidad de aplicaciones que ha recibido el paciente

Variable Cuantitativa discreta

16. Tiempo de tratamiento con TB: tiempo en que ha tratado el paciente con TB en años

Variable Cuantitativa discreta

17. Promedio anual de aplicaciones: división del número de aplicaciones entre el tiempo de tratamiento con TB

Para la recogida de estas variables relacionadas con el tratamiento al paciente o su familiar se le entregó una pequeña planilla donde aparecían los diferentes acápites. El paciente debía colocar la hora o la fecha en que se presentaban los signos de una u otra variable (Anexo 1).

### **ESCALAS ESPECÍFICAS DE LA ENFERMEDAD**

18. Porcentaje de deterioro funcional: Esta variable se estimó según la aplicación de la Escala de evaluación Clínica del EH de Martí, Tolosa y Alom, que es la escala recomendada por la Sociedad Española de Neurología en 1989 (Anexo 2).

Esta encuesta consta de varias secciones, el porcentaje de deterioro funcional se basa en una evaluación que se le realiza al paciente sobre la incapacidad que genera las contracciones involuntarias de los músculos faciales, sobre actividades cotidianas como:

- Lectura.
- Sueño.
- Vida social.
- Cine/TV.
- Concentración.

- Alimentación.
- Conversación.

Cada ítem tiene un puntaje de 0 a 3, donde 0 es normal y 3 el estadio más avanzado, el puntaje total es 21. El paciente se encuentra peor mientras mayor puntuación presente en el momento de la evaluación, por lo que el valor de 0 es el resultado ideal y 21 el peor posible. Con el valor numérico se obtuvo un porcentaje, según la fórmula de valor porcentual, el cual se colocaba debajo de la puntuación numérica en el acápite de porcentaje de deterioro funcional.

Esta escala es un score específico para la enfermedad, lo que le permite evaluar aspectos detallados relacionados con la capacidad funcional del individuo y condensa en una sola variable numérica varios caracteres. Su principal limitación es que no encontramos estudios de validación para dicha escala.

Antes de su aplicación fue evaluado por 3 expertos que incluyó neurólogos con experiencia en la atención a pacientes con trastornos del movimiento, los cuales estuvieron de acuerdo en la factibilidad del instrumento. Posteriormente se realizó un pilotaje en 8 pacientes, demostrándose su aplicabilidad.

Esta encuesta es utilizada como instrumento de evaluación de los pacientes con EH en las consultas especializadas de trastornos del movimiento del Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN).

La misma encuesta fue aplicada a cada paciente en las consultas de seguimiento lo que permitía evaluar la respuesta al tratamiento según el comportamiento del porcentaje de deterioro funcional.

#### 19. Gravedad y frecuencia del EH.

Como parte de la misma encuesta de Martí Tolosa y Alom, se midió la gravedad del EH, así como su frecuencia en la consulta de captación y en cada consulta de seguimiento.

Gravedad: se refiere a la intensidad de los espasmos y aparece clasificada con un puntaje de 0 hasta 4, donde 0 expresa ninguna afectación y el 4 significa el grado máximo de contracciones involuntarias.

Frecuencia: se refiere al número de veces que se presentaban las contracciones involuntarias durante el tiempo de vigilia, el valor de 0 se corresponde con la ausencia total de contracción y el valor de 5, se corresponde con contracción en más del 75% del tiempo de vigilia.

Para ambas variables se calcularon los valores medios en los pacientes en la consulta de captación y al final del seguimiento, comparándose antes y después del inicio con la aplicación de la TB.

20. Escala de severidad de Jankovic para el EH: esta escala complementa al expuesta anteriormente abarca valores del 0-4 teniendo en cuenta la implicación de los movimientos en la actividad cotidiana siendo 0 el mínimo y 4 el peor resultado

- 0= Ni espasmo, ni movimiento.
- 1=Leve espasmo ó movimiento apenas perceptible.
- 2= Moderado espasmo movimiento sin deterioro funcional.
- 3= Espasmo ó movimiento moderado con deterioro funcional.
- 4= Espasmo ó movimiento severo e incapacitante

21. Escala de Mejoría para el EH: Escala que permite evaluar la mejoría de los pacientes con EH tiene un rango de 0-4 donde 0 representa la no mejoría y 4 la mejor mejoría posible.

- 0= Sin efecto.
- 1= Mejoría Leve.
- 2= Mejoría Moderada, pero sin cambios en la Función.
- 3= Mejoría Moderada en la severidad y la función.
- 4= Mejoría importante en la severidad y la Función

#### Técnicas y Procedimientos:

#### **Recolección y procesamiento de la información.**

Para la recogida de los datos se utilizaron las historias clínicas donde aparecían las características generales del paciente, los elementos clínicos, los aspectos relacionados con la aplicación de la TB, así como sus efectos adversos e indicadores de respuesta a la terapia. El proceso de recolección de los datos se desarrolló desde Julio de 2017 hasta enero de 2019

#### **Para la aplicación del medicamento:**

Una vez debidamente diagnosticados y clasificados los pacientes y previa firma del consentimiento informado, los pacientes eran sometidos a las sesiones de terapia con TB. La técnica de la aplicación en los pacientes incluidos en el protocolo se detalla a continuación:

1. Los músculos a escoger para la aplicación de la inyección de TB fueron los siguientes:
  - Orbicular de los párpados.
  - Corrugadores
  - Labio Superior
  - Zigomáticos mayor y menor.
  - Maseteros
  - Mentoniano.
  - Platisma.
2. La localización se realizó según las referencias anatómicas.
3. Vía de aplicación: subcutánea, en algunos casos se administró de manera intramuscular.
4. Dosificación: en cada sesión de tratamiento se colocaban 25 U como dosis más frecuente, que podían extenderse entre 12.5 U y 70 U como dosis total. De acuerdo con la evolución se podía aumentar la dosis e incrementar el número de puntos de inyección y la frecuencia con que se aplicaban.

#### **Procesamiento estadístico.**

Los datos fueron vertidos en una base de datos EXCEL. Para el análisis estadístico se aplicó el programa SPSS versión 21.0 (SPSS Inc., Chicago, III, USA). Todas las variables cualitativas se expresaron en números absolutos y porcentajes, para las variables cuantitativas se utilizó la media y desviación estándar.

#### Consideraciones Éticas.

Se observó estrictamente todos los aspectos éticos de la investigación tanto de los pacientes como en la información y los datos obtenidos en cuanto a veracidad y privacidad. Este proyecto fue sometido a la evaluación y aprobación por parte del comité de ética de investigaciones y del consejo científico del hospital.

Se confeccionó un modelo de consentimiento informado, donde se le explicó al paciente el proceder a realizar, sus ventajas, así como su posible evolución y efectos adversos. De no estar de acuerdo el paciente estaba en derecho de abandonar la investigación sin que se afectara la atención médica por parte del personal técnico. Todos los datos obtenidos de la investigación fueron estrictamente utilizados con fines científicos.

## Resultados

Se utilizó una muestra no probabilística de 50 pacientes los cuales debían cumplir los criterios de inclusión.

### Variables demográficas

Las características generales de las variables demográficas del único grupo se muestra a continuación en la Tabla 1.

Se escogió la muestra de manera aleatoria y coinciden la misma cantidad de individuos de

**Tabla 1 Variables demográficas**

Edad	Media y DE	67,79 ± 13,71	
	Rango	97-32	
Sexo	Femenino	25	50%
	Masculino	25	50%
Color de piel	Blanco	34	68%
	Mestizo	7	14%
	Negro	9	18%

Fuente: Historias Clínicas

ambos sexos. Con respecto a la edad se notó un predominio de las edades comprendidas entre 60 y 79 años. Con respecto al color de la piel se nota un predominio de los pacientes blancos (68%) sobre el resto (32%).

### Variables relacionadas con la enfermedad

Con respecto a los antecedentes patológicos personales los más reportados fueron Hipertensión arterial (n=15) y parálisis facial periférica de etiología no precisa (n=13). Se destacan además un paciente con síndrome de Guillain-Barré de tipo Miller-Fischer y otro con Herpes Zoster facial ambas causas de parálisis facial. Otro resultado relevante es que dos pacientes luego de una cirugía de descompresión facial no presentaron alivio de su sintomatología.

En relación a la edad de inicio la media aritmética es de 51,97 años ±15,08 años de desviación estándar. La máxima de esta variable fue de 83 años y la mínima de 15 años. En la **Error! Reference source not found.** se muestra la distribución por grupos etarios de esta variable siendo los más frecuentes 60-69 años y 50-59 años seguido por 30-39 años.

La relación de esta variable y el sexo se describe en la Tabla 3. nótese que la edad de inicio es más alta en el sexo femenino.

Acercas de la variable evolución en años de la enfermedad la media aritmética es de 15,82 años ± 7,96 años de desviación estándar. El rango de esta variable varió de 4-40 años.

**Tabla 2 Distribución de la edad de inicio en diferentes grupos etarios**

Grupo etario en años	n	% del total de pacientes
menos de 20	2	4%
20-29	1	2%
30-39	10	20%
40-49	8	16%
50-59	11	22%
60-69	13	26%
70-70	4	8%
80 o mas	1	2%

Fuente: Historias Clínicas

Sobre la posible asociación del EH sobresalió la causa Idiopática (n=35 para un 70%) sobre la Parálisis Facial Periférica (n=15 para un 30%) de los cuales 10 eran de sexo femenino. En la causa idiopática la cual estuvo presente en 35 pacientes 15 fueron de sexo femenino. No se encontraron otras causas secundarias de esta afección en la muestra estudiada.

La distribución según la hemicara afectada muestra un predominio ligero de los afectados de la hemicara izquierda (n=26 para un 52%) sobre la derecha.

**Tabla 3 Relación entre la edad de inicio y el sexo**

Medidas	Femenino	Masculino
Media Aritmética	54,60	49,34
Desviación estándar	16,53	13,28
valor máximo	83,58	70,00
Valor mínimo	18,30	15,20

Fuente: Historias Clínicas

#### Variables relacionadas con el tratamiento

De la dosis total la máxima fue de 70 U y la mínima de 12,5 U teniendo como más frecuente 25 U y una media aritmética de 27,58 U  $\pm$  11,07 U de desviación estándar.

El periodo de latencia se describe en la Tabla 4. La mayor parte de los pacientes comenzaron a percibir los efectos positivos de la administración de TB después de las 48 h, solo un 26% del total lo refiere antes de este periodo.

El inicio del efecto máximo fue reportado por la mayoría de los pacientes después del 4to día

**Tabla 4 Distribución del periodo de latencia**

Periodo de latencia en horas	n	% del total de pacientes
24	13	26%
48	10	20%
72	22	44%
96	4	8%
120	1	2%

Fuente: Encuestas

con un total de 34 para un 68%. El día en que más frecuente se reportó fue el 5to con 14 (28%)

Con respecto a la duración del efecto terapéutico los resultados se expresan en la Tabla 5. Esta variable se comportó con un rango de 1-10 meses siendo la más frecuente 3 meses.

**Tabla 5 Duración del efecto terapéutico**

Duración del efecto terapéutico	n	%
1 mes	1	2%
2 meses	8	16%
3 meses	20	40%
4 meses	11	22%
5 meses	5	10%
6 meses	2	4%
7 meses	1	2%
8 meses	1	2%
10 meses	1	2%

Fuente: Encuestas

### Variables relacionadas con el tiempo de tratamiento

La Tabla 6 muestra el resumen de las variables relacionadas con el tiempo de tratamiento. Nótese que el paciente con menos tiempo de tratamiento lleva 2 años tratándose, además la media aritmética del tiempo establecimiento del tratamiento fue de 6,7 años. El total de aplicaciones en todo el estudio es de 1003.

**Tabla 6 Resumen de las variables relacionadas con el tiempo de tratamiento y el número de aplicaciones**

Tiempo de establecimiento del tratamiento	Media aritmética	6,7
	Desviación estándar	6,4
	Valor máximo	27 años
	Valor mínimo	9 meses
Numero de Aplicaciones	Media aritmética	20,06
	Desviación estándar	10,33
	Valor máximo	47
	Valor mínimo	3
Tiempo de Tratamiento	Media aritmética	8,96
	Desviación estándar	3,87
	Valor máximo	17 años
	Valor mínimo	2 años
Promedio anual de aplicaciones	Media aritmética	3,36
	Desviación estándar	1,02
	Valor máximo	5,36
	Valor mínimo	2,11

Fuente: Historias Clínicas

### Escalas específicas de la enfermedad

La Tabla 7 muestra la distribución de la variable Gravedad y la Tabla 8 muestra la distribución de la variable Frecuencia, ambas por cada uno de sus valores según la Escala de evaluación clínica del Espasmo Hemifacial de Martí, Tolosa y Alom. La Tabla 10 muestra la variable % de deterioro funcional por rango. La Tabla 9 muestra la distribución de la escala de severidad de Jankovic. En las 4 tablas se puede apreciar como al final del estudio hay una reducción en su valor máximo con respecto al momento de la captación.

**Tabla 7 Distribución de la variable Gravedad**

Gravedad	valor en la captación	% en la captación	Valor al final del estudio	% al final del estudio
0	0	0%	10	20%
1	8	16%	28	56%
2	14	28%	9	18%
3	10	20%	3	6%
4	18	36%	0	0%

Fuente: Escala de evaluación clínica del Espasmo Hemifacial de Martí, Tolosa y Alom

Todos los % en la tabla son del total de los pacientes

**Tabla 8 Distribución de la variable Frecuencia**

Frecuencia	valor en la captación	% en la captación	Valor al final del estudio	% al final del estudio
0	0	0%	10	20%
1	6	12%	30	60%
2	2	4%	5	10%
3	3	6%	2	4%
4	11	22%	2	4%
5	28	56%	1	2%

Fuente: Escala de evaluación clínica del Espasmo Hemifacial de Martí, Tolosa y Alom

Todos los % en la tabla son del total de los pacientes

Nótese la disminución de todas las medidas aplicadas en el momento de la captación con respecto al final del estudio. Consideramos significativa la reducción del porcentaje de deterioro funcional de manera general, así como la del valor máximo de la escala de severidad de Jankovic de manera específica.

**Tabla 10 Distribución del % de deterioro funcional por rangos**

Deterioro Funcional	valor en la captación	% en la captación	Valor al final del estudio	% al final del estudio
0-20,99%	2	4%	36	72%
21-40,99%	12	24%	14	28%
41-60,99%	14	28%	0	0%
61-80,99%	13	26%	0	0%
81-100%	9	18%	0	0%

Fuente: Escala de evaluación clínica del Espasmo Hemifacial de Martí, Tolosa y Alom

Todos los % en la tabla son del total de los pacientes

**Tabla 9 Distribución de la escala de severidad de Jankovic**

Escala de severidad de Jankovic	valor en la captación	% en la captación	Valor al final del estudio	% al final del estudio
0	0	0%	10	20%
1	4	8%	19	38%
2	15	30%	21	42%
3	18	36%	0	0%
4	13	26%	0	0%

Fuente: Escala de severidad de Jankovic.

Todos los % en la tabla son del total de los pacientes

En la Tabla 11 se muestra la distribución de los elementos que forman parte de la escala de incapacidad funcional en el momento de la captación y al final del estudio en la misma se muestra que la actividad más afectada en ambos momentos es ver la televisión. En todas las actividades se puede observar la disminución de la afectación el momento final del estudio.

La escala de mejoría tiene de media aritmética 2,92 y  $\pm 0,94$  de desviación estándar, un rango de 1-4 y su valor más frecuente fue 4.

**Tabla 11 Distribución de los Indicadores de deterioro Funcional**

Variables	Medidas	valor en la captación	Valor al final del estudio
Lectura	Media Aritmética	1,68	0,46
	Desviación estándar	0,98	0,61
	Suma Total	84	23
Sueño	Media Aritmética	1,86	0,34
	Desviación estándar	0,97	0,56
	Suma Total	93	17
Vida social	Media Aritmética	1,62	0,21
	Desviación estándar	0,97	0,50
	Suma Total	81	10
Cine/TV	Media Aritmética	1,96	0,78
	Desviación estándar	0,92	0,55
	Suma Total	98	39
Concentración	Media Aritmética	1,44	0,48
	Desviación estándar	0,84	0,71
	Suma Total	72	24
Comer	Media Aritmética	1,46	0,38
	Desviación estándar	0,84	0,49
	Suma Total	73	19
Conversación	Media Aritmética	1,82	0,29
	Desviación estándar	0,92	0,29
	Suma Total	91	14

Fuente: Escala de evaluación clínica del hemiespasmio facial de Martí, Tolosa y Alom

## Discusión de los Resultados

Con respecto a la edad, el grupo de Jitpimolmard et al. tuvo una media de 49 años (39). Bentivoglio et al. describieron en sus pacientes una edad media de  $51.6 \pm 16.9$  años, con edades extremas que variaron entre los 29 y 86 años (40). Barbosa et al. reportó en una muestra de 54 pacientes 48,3 años como edad promedio (41). En una muestra de 100 pacientes Batisti et al. encontró que la edad promedio fue de 63,1 años con  $\pm 12,4$  años de desviación estándar (31), Defazio et al. de 65 pacientes reportó una edad promedio de 56 años (42), lo que es semejante en los encontrados en la presente serie, aunque con un promedio de edad ligeramente mayor. Según Batisti et al. la edad no es una influencia en la efectividad del tratamiento y además que las diferencias entre las distintas edades promedio se debe a las diferencias en la muestra (31).

Las variables sexo, color de piel, antecedentes patológicos personales, edad de inicios de los síntomas y grupo etario según edad de inicios de los síntomas según varios autores las mismas no influyen en la eficacia del tratamiento con toxina botulínica. (3), (6), (18), (19), (24), (27), (29), (30) (31) (32) (33) (34). Por lo cual no se encuentra bibliografía actualizada de las mismas.

El análisis de la respuesta al tratamiento por subgrupos de pacientes es un aspecto muy escasamente tratado en la literatura, algo que consideramos tiene un aspecto novedoso en la presente investigación. La influencia que pudiera tener el tiempo de evolución de la enfermedad, la causa del EH, el sexo y el tipo de medicamento aplicado pudiera modular la respuesta en el individuo, según el criterio de los autores de la presente investigación.

A pesar de ello no se encontraron diferencias apreciables en el comportamiento de los diferentes gráficos expuestos. Una limitación del estudio es que la poca cantidad de pacientes limitó la posibilidad de aplicar test de significación estadística. Por ello la inclusión de un mayor número de casos, en los cuales se comparen estas variables u otras que se consideren de interés pudiera aportar un nuevo conocimiento.

El EH es una enfermedad que ha sido descrita más en mujeres que en hombres. Por ejemplo, un reporte de Jitpimolmard et al. (39) en 157 pacientes con EH, tratado con TB tipo A de la marca Dysport®, describió una mayor frecuencia de mujeres (118 vs 40), que representó una relación mujer/hombre de 3/1.

Esto resultados también coinciden con los de Bentivoglio et al. (40) que compararon los efectos de la TB tipo A de la marca Botox® y Dysport®, en pacientes con Blefaroespasmo y EH, siendo más frecuente las mujeres entre los enfermos con EH. Por otra parte, Cannon et al. (43), también obtuvieron una relación mujer /hombre de 3/1 en una serie de pacientes con EH.

La causa del EH ha sido investigada por varios grupos, la cual es dividida en primaria, cuando esta se asocia a una compresión vascular del nervio facial en el territorio de la fosa posterior, estando implicadas las arterias cerebelares anteroinferior (AICA, por sus siglas en inglés) y posteroinferior (PICA, por sus siglas en inglés) (7) (8). Guan et al. demostraron que la presencia de la desviación lateral de una o las dos arterias vertebrales se asociaba al 86,4% de los casos con EH, en el análisis multivariado esta condición mostró un riesgo relativo (RR) de 8,44; por lo que plantearon que esta condición constituye un factor de riesgo para desarrollar esta enfermedad (9).

En el presente estudio no se detectaron anomalías vasculares en los casos con EH, pero la potencia de la RMN con que contamos no garantiza este diagnóstico. Los estudios

angiográficos no tienen una adecuada relación riesgo beneficio (10), por lo que no se indicó este complementario.

Dos artículos del investigador Defazio sugieren que el EH primario se pudiera asociar a HTA (42) (44), lo cual coincide con nuestros resultados, pero otros autores refieren que esta asociación se debe a la alta incidencia de HTA en la población mundial (17) (18) (19) (20) (24) (27) (29) (30) (31) (32) (33) (43). El papel de la HTA en este contexto parece estar relacionada con la ectasia de los vasos, esta dilatación provocaría una compresión secundaria del nervio facial, que sería responsable del desarrollo del EH (45).

El tiempo de evolución presento gran variabilidad en la literatura revisada. Li et al. reportaron que el tiempo de evolución promedio fue de 4,35 años  $\pm$  3,12 años de desviación estándar. Este resultado se menor al reportado en este trabajo, pero hay que tener en cuenta que la muestra de Li et al. es de 20 pacientes<sup>20</sup>, Jitpimolmard et al. describieron en su serie una media de 4 años con síntomas, con valores extremos desde 0,25 años hasta los 25 años (39). Por otra parte, Bentivolgio et al. encontraron en su serie una media en la duración de los síntomas del EH de 12.3  $\pm$  8.1 años, con pacientes que sufrían la enfermedad entre 3 y 26 años (40) resultado mas cercano al nuestro pero con valores extremos mucho menores.

Un estudio realizado en Tailandia describió una serie de 53 pacientes que tenían una media de tiempo con síntomas previos al diagnóstico de EH de aproximadamente 3 años, pero con valores extremos entre los 0,3 y los 20 años (46) Un pequeño estudio brasileño, reportó en pacientes con EH, un tiempo de evolución de los síntomas de 10,7  $\pm$  4,7 años (47).

Según varios autores esta variable no influye en la eficacia del tratamiento con toxina botulínica (3) (6) (18) (19) (24) (27) (29) (30) (31) (32) (33) (34) (41) (42) (44).

Batisti et al. así como Barbosa et al. reportaron que el 61% de sus pacientes tenían afectado el lado izquierdo (31) (41) lo cual es más alta que la cifra reportada en este estudio, pero se concluye que ese es el lado más afectado. En la presente serie no se registraron pacientes con lesión bilateral, lo cual coincide con la literatura. Jamjooon (4) en el año 90 publicó un artículo demostrando lo infrecuente de la misma. Años más tarde, en el 2008, Felício et al. (5) publicaron una serie de 10 casos con esta modalidad y plantearon que la frecuencia de la misma puede variar entre un 0,5% hasta un 5% en los diferentes grupos. Salvo en estas dos fuentes, en la literatura revisada no se reportan pacientes con lesión bilateral llegando a revisar series de más de 100 pacientes.

La dosis promedio reportada por otros investigadores es similar a la nuestra. Batisti et al. reportó 27,98 U como dosis promedio (31) y Barbosa et al. 34,47 U (41).

El tiempo de latencia reportado por otros investigadores es mayor que el reportado en este estudio. Thussu et al. reporto 11,63 días (48) y Batisti et al. reporta 7,1 días (31). Aunque Li et al. reporto una latencia ligeramente mayor a las 48h lo cual se acerca más a lo reportado en el presente estudio (32)

El inicio del efecto máximo no fue analizado en ninguna bibliografía citada. La duración del efecto terapéutico reportado por otros investigadores coincide con la nuestra. Sorgun y Ababneh et al. reportaron 14 semanas (3 meses) (49) (50). Batisti et al. reportó 3,14 meses (31), Barbosa et al. reportó 3,42 meses (41), Defazio et al. reportó 3,5 meses (42) y Thussu et al. reportó 4 meses (48).

El tiempo de establecimiento del tratamiento no es analizado en otras investigaciones, pero los autores lo consideramos importante pese es una medida del infra-diagnóstico que tiene esta

enfermedad así mismo es una prueba del poco conocimiento en nuestro medio tanto de la enfermedad como el tratamiento de elección.

El número total de aplicaciones es mucho más alto que los reportados en otras investigaciones Batisti et al. reportó 550 (31), Barbosa et al. reportó 808 (41), Defazio et al. reportó 239 (42) y Thussu et al. reportó 45 aplicaciones (48). Esta diferencia se asocia a que los estudios anteriores el tiempo de seguimiento es mucho menor que en el nuestro. Sucede igual con la media de aplicaciones por paciente, al ser mucho mayor nuestro seguimiento es de esperar que este valor sea mayor.

El promedio de aplicaciones anual un es reportado como valor integro, pero Ababneh et al. en un periodo de 10 años con una muestra de 64 pacientes reporto que el promedio de aplicaciones por paciente fue de 44,4 aplicaciones por lo que se infiere que debe de ser un promedio anual de 4,4 aplicaciones (50) y Batisti et al. refiere que la mayoría de sus pacientes se les aplicaba el tratamiento de 2 a 3 veces en el año (31); ambos resultados coinciden con los nuestros.

Para analizar la eficacia del tratamiento muchos autores se concentran en el porciento de funcionalidad o sea el valor opuesto el deterioro funcional y cuyo resultado se obtiene restándolo a 100 y no toman en cuenta el resto de la escala de evaluación clínica del Espasmo Hemifacial de Martí, Tolosa y Alom. Sorgun reportó una mejoría del 73.7 % o sea un deterioro del 26.3% (49), Barbosa et al. reportó un 83,18% de mejoría (41), o sea un deterioro del 16,82%, Batisti et al. reportó un 81% de mejoría, o sea un deterioro del 19 % (31). De manera general se muestra que el tratamiento con toxina botulínica es eficaz para el tratamiento del Espasmo Hemifacial con lo cual también concuerda nuestro estudio.

Yoshimura et al., en el único estudio aleatorizado a doble ciego con placebo que se ha encontrado sobre el tratamiento con TB en el EH, demostró una tasa de respuesta positiva en el grupo de estudio que varió entre el 70% y el 100%, dependiendo de la dosis, resultados muy superiores al placebo (51).

El análisis del resto de la escala es importante de acuerdo con los autores, pero no encontramos ninguna fuente que lo analice.

Según nosotros interpretamos de los datos subjetivos de los indicadores de deterioro funcional de la escala ver TV/Cine es la acción más afectada pues es la que la mayoría realiza y ocupan un tiempo importante.

Del análisis de la frecuencia y la gravedad podemos concluir que ambas se reducen significativamente con el tratamiento con toxina botulínica, pero al igual que los indicadores del deterioro funcional no son analizados otras fuentes.

## **Conclusiones**

Existe un predominio de las edades entre 60 y 79 años. El color de piel predominante es blanco. El lado afectado con mayor frecuencia fue el izquierdo, la edad de inicio la media aritmética es de 51,97 años  $\pm$ 15,08 años de desviación estándar.

El tiempo de latencia más frecuente fue de 72 horas y la duración del efecto terapéutico fue de 3 meses.

La escala de evaluación clínica del Espasmo Hemifacial de Martí, Tolosa y Alom aplicada a los pacientes demuestra la eficacia del tratamiento con toxina botulínica aunque no es analizada por otros autores.

## **Limitaciones**

Se hizo un análisis de los resultados solo en la captación y al final del estudio y no de manera seriada.

La poca bibliografía existente sobre el tema y los pocos estudios similares al nuestro.

## **Recomendaciones**

Realizar un análisis de las mismas variables de manera seriada; por ejemplo, hacer cortes cada 3 meses.

Abogar por la utilización de una escala de evaluación única por todos los investigadores del tema pues no se pueden comparar los resultados de manera directa

## Bibliografía

1. **Jost, WH, Palmowski-Wolfe, A and Laskawi, R.** Therapy of Hemifacial Spasm with Botulinum Toxin. s.l. : Fortschr Neurol Psychiatr., 2017. Vol. 85, 4.
2. **Betancourt Nápoles, R;** Guía para el tratamiento con toxina botulínica de las distonías focales, el espasmo hemifacial y la espasticidad. s.l. : Rev Cubana Neurol Neurocir, 2014. Vol. 4, 2, pp. 192–200.
3. **Praween, Lolekha, Arthita, Choolam and Kongkiat, Kulkantrakorn.** A comparative crossover study on the treatment of hemifacial spasm and blepharospasm: preseptal and pretarsal botulinum toxin injection techniques. s.l. : Neurological Sciences, 2017. Vol. 38, 11, pp. 2031–2036.
4. **Jamjoon, AB; Anderson, RL; Jordan, DR; Patrinely JR;** Bilateral hemifacial spasm. s.l. : Journal of Clinical Neuro-ophthalmology, 1990. Vol. 10, pp. 153-154.
5. **Felício, AC; Godeiro-Junior, CDO; Borges, V; Silva, SM; Ferraz, HB;** Bilateral hemifacial spasm: a series of 10 patients with literature review. s.l. : Parkinsonism & Related Disorders, 2008. Vol. 14, 2, pp. 154–156.
6. **Carvalho da Silva Martins, Warley , Freitas de Albuquerque, Lucas Alverne and Cardoso de Carvalho, Gervásio Teles .** Tenth case of bilateral hemifacial spasm treated by microvascular decompression: Review of the pathophysiology. s.l. : Surg Neurol Int., 2017. 10.4103/sni.sni\_95\_17.
7. **Carlo, C; Matteo, B; Simona, L;** A comparative study of primary and secondary hemifacial spasm. s.l. : Archives of Neurology, 2006. Vol. 63, 3, pp. 441–444.
8. **Sindou, MP.** Microvascular decompression for primary hemifacial spasm. Importance of intraoperative neurophysiological monitoring. s.l. : Acta Neurochirurgica, 2005. Vol. 147, 10, pp. 1019–1026.
9. **Guan, HX; Zhu, J; Zhong , J;** Correlation between idiopathic hemifacial spasm and the MRI characteristics of the vertebral artery. s.l. : Journal of Clinical Neuroscience, 2011. Vol. 18, 4, pp. 528–530.
10. **Hermier M.** Imaging of hemifacial spasm. s.l.: Neurochirurgie, 2018. 10.1016/j.neuchi.2018.01.005..
11. **Andrew G. and Neil R. Miller.** Alleviating Maneuvers for Benign Essential Blepharospasm and Hemifacial Spasm. 2016. Vol. 134, 11, pp. 1253-1254.
12. **Tan, NC; Tan, EK; Khin, LW;** Diagnosis and misdiagnosis of hemifacial spasm: a clinical and video study. s.l. : Journal of Clinical Neuroscience, 2004. Vol. 11, 2, pp. 142-144.
13. **Wabbels, B; Roggenka, P;** Botulinum toxin in hemifacial spasm: the challenge to assess the effect of treatment. s.l. : J Neural Transm, 2012. Vol. 119, pp. 963–980.
14. **Lu, AY; Yeung, JT; Gerrard , JL; Michaelides, EM;** Hemifacial Spasm and Neurovascular Compression. Review Article. s.l. : Scientific World Journal, 2014.
15. **Kenney, C and Jankovic, J.** Botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. 2008. Vol. 115, pp. 585–591.
16. **Lefaucheur JP.** New insights into the pathophysiology of primary hemifacial spasm. s.l. : Neurochirurgie, 2018. 10.1016/j.neuchi.2017.12.004.

17. **Marsh, Wallace A , Monroe, Deirdre M and Brin, Mitchell F** . Systematic review and meta-analysis of the duration of clinical effect of onabotulinumtoxinA in cervical dystonia. s.l. : BMC Neurology, 2014. Vol. 14, 91.
18. **Safarpour, Y and Jabbari, B.** Botulinum Toxin Treatment of Movement Disorders. s.l. : Curr Treat Options Neurol., 2018. Vol. 24, 20.
19. **Jankovic J.** Botulinum toxin: State of the art. s.l. : Mov Disord., 2017. Vol. 32, 8.
20. **Schrader, C, Ebke, M and Adib Saberi , F.** Botulinum toxin therapy in patients with oral anticoagulation: is it safe? 2018. Vol. 135, 12, pp. 173-176.
21. **Maragoto, C; Mendoza, F; Alvarez, L; Morales, JM; Rodriguez, G; Alvarez, E;.** Clinical characterization of cranio-cervical dystonia treated with botulinum toxin type A. s.l. : Movement Disorders, 2002. Vol. 17, 5.
22. **Maragoto Rizo, C; Vera Cuesta, H; Ortega González, MA; Gómez, L; González, TB;.** Uso de la toxina botulínica tipo a en el tratamiento integral de pacientes con Parálisis Cerebral. s.l. : REV NEUROL, 2006. Vol. 42, 6.
23. **Dolly, JO and Aoki, KR.** The structure and mode of action of different botulinum toxins. s.l. : Eur J Neurol, 2012. Vol. 13, pp. 1-9.
24. **Dressler, Dirk , Tacik, Pawel and Saberi, Fereshte Adib** . Botulinum toxin therapy of cervical dystonia: comparing onabotulinumtoxin A (Botox) and incobotulinumtoxin A (Xeomin). s.l. : J Neural Transm, 2014. Vol. 121, pp. 29-31. 10.1007/s00702-013-1076-z.
25. **Poulain, B and Humeau, Y.** Le mode d'action des neurotoxines botuliques: aspects pathologiques, cellulaires et moléculaires. s.l. : Ann Réadap Med Phys, 2013. Vol. 46, pp. 265-275.
26. **Erbguth, F.** Historical note on the therapeutic use of botulinum toxin in neurological disorders. s.l. : J neurol neurosurg Psychiatry, 1996. Vol. 60, 51.
27. **Carruthers, A.** History of the clinical use of botulinum toxin A and B. s.l. : Clin Dermatol, 2013. Vol. 21, pp. 469-72.
28. **Kutschenko A, Weisemann J, Kollwe K.** Botulinum neurotoxin serotype D - A potential treatment alternative for BoNT/A and B non-responding patients. s.l. : Clin Neurophysiol, 2019. Vol. 19.
29. **Baduni, Apala and Krishnamoorthy, Bhuvana.** Treatment of hemifacial spasm in patient with hemifacial atrophy using combination therapy (ultrasound therapy and TENS): a case report. s.l. : Korean J Pain, 2017. Vol. 30, pp. 304-307.
30. **Cicik, Erdogan , Yildirim, Rengin and Arici, Ceyhun** . Effect of Hemifacial Spasm on Intraocular Pressure Measurement. s.l. : Journal of Ophthalmology, 2018. Vol. 2, p. 4.
31. **Batisti, Jean Pierre Mette, Kleinfelder, Alais Daiane Fadini and Galli, Natália Bassalobre** . Treatment of hemifacial spasm with botulinum toxin type a: effective, long lasting and well tolerated. s.l. : Arq Neuropsiquiatr, 2017. Vol. 75, 2, pp. 87-91.
32. **Li, Y.J. ; Huang, Y. ; Ding, Q. ; Gu, Z.H.; Pan, X.L.** Evaluation of concentrations of botulinum toxin A for the treatment of hemifacial spasm: a randomized double-blind crossover trial. s.l. : Genet. Mol. Res., 2015. Vol. 14, 1, pp. 1136-1144.
33. **Bilyk, Jurij R. , Yen, Michael T. and Bradley,, Elizabeth A.** . Chemodenervation for the Treatment of Facial Dystonia. s.l. : Ophthalmic Technology Assessment, 2018. pp. 1-9.

34. **Fernandez HH, Pagan F, Danisi F.** Prospective Study Evaluating IncobotulinumtoxinA for Cervical Dystonia or Blepharospasm: Interim Results from the First 145 Subjects with Cervical Dystonia. s.l. : Tremor Other Hyperknet Mov, 2013. Vol. 3.
35. **O'Dell, M.W.; Brashear, A.; Jech, R.; Lejeune, T.; Marque, P.; Bensmail et. al.** Dose-dependent effects of abobotulinumtoxina (dysport) on spasticity and active movements in adults with upper limb spasticity: Secondary analysis of a phase 3 study. s.l. : PMR, 2017.
36. **Frevert, Jürgen , Ahn, Ki Young and Park, Mee Young.** Comparison of botulinum neurotoxin type A formulations in Asia. s.l. : Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, 2018. Vol. 11, pp. 327–331.
37. **Dressler, D.** Long-term efficacy and safety of incobotulinumtoxin A injections in patients with cervical dystonia. s.l. : J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013. Vol. 84, pp. 1014-1019.
38. **Rowe, FJ.** Toxina botulínica para el tratamiento del estrabismo (Revision Cochrane traducida). s.l. : Wiley & Sons, 2009. Vol. 2.
39. **Jitpimolmard, S and Tiamkao, S.** Long term results of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of hemifacial spasm: report of 175 cases. s.l. : Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1998. Vol. 64, 6, pp. 751-757.
40. **Bentivoglio , AR; Lalongo, T; Bove, F; De Nigris, F; Fasano, A.** Retrospective evaluation of the dose equivalence of Botox and Dysport in the management of blepharospasm and hemifacial spasm: a novel paradigm for a never ending story. s.l. : Neurol Sci, 2012. Vol. 33, pp. 261–267.
41. **Barbosa, ER; Takada, LT; Costa, RM; Gonçalves, LR; Chien, EH.** Botulinum toxin type A in the treatment of hemifacial spasm: an 11-year experience. 2010. Vol. 68, 4, pp. 502-505.
42. **Defazio, G; Berardelli, A; Abbruzzese, G; Coviello, V; De Salvia, R; Federico, F; et.al.** Primary hemifacial spasm and arterial hypertension: a multicenter case-control study. s.l. : Neurology, 2000. Vol. 54, 5, pp. 1198-1200.
43. **Cannon, PS; MacKenzie, KR; Cook, AE; Leatherbarrow, B.** Difference in response to botulinum toxin type A treatment between patients with benign essential blepharospasm and hemifacial spasm. s.l. : Clinical and Experimental Ophthalmology, 2010. Vol. 38, pp. 688–691.
44. **Defazio, G; Martino, D; Aniello , MS; Masi, G; Logroscino, G; Manobianca, G; et al.** Influence of age on the association between primary hemifacial spasm and arterial hypertension. s.l. : J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003. Vol. 74, 7, pp. 979-981.
45. **Abbruzzese, G; Berardelli, A; Defazio, G;.** Hemifacial spasm. s.l. : Handbook of Clinical Neurology, 2011. Vol. 100, pp. 675–680.
46. **Setthawatcharawanich, S; Sathirapanya, P; Limapichat, K; Phabphal, K;.** Factors associated with quality of life in hemifacial spasm and blepharospasm during long-term treatment with botulinum toxin. s.l. : Qual Life Res, 2011. Vol. 20, pp. 1519–1523.
47. **Oliveira, FC, et al.** Influência da toxina botulínica tipo A na função lacrimal de pacientes com distonias faciais. s.l. : Arq. Bras. Oftalmol., 2010. Vol. 73, 5, pp. 405-408.
48. **Thussu, A, Barman, C and Prabhakar, S.** Botulinum toxin treatment of hemifacial spasm and blepharospasm : objective response evaluation. s.l. : Neurol India., 1999. Vol. 47, 3, pp. 206-209.
49. **Sorgun, MH.** Botulinum toxin injections for the treatment of hemifacial spasm over 16 years. s.l. : Clin Neurosci, 2015. 26100157.

50. **Ababneh, Osama H, Cetinkaya, Altug and Kulwin, Dwight R .** Long-term efficacy and safety of botulinum toxin A injections to treat blepharospasm and hemifacial spasm. s.l. : Clinical and Experimental Ophthalmology, 2013.
51. **Yoshimura, DM; Aminoff, MJ; Tami, TA; Scott, AB;.** Treatment of Hemifacial Spasm with botulinum toxin. s.l. : Muscle Nerve, 1992. Vol. 15, pp. 1045-1049.

**Anexos**

Anexo 1

**Planilla de entrega al paciente para su llenado personal en el hogar.**

Paciente.....HCl.....

Fecha.....

Diagnostico.....

Ultima inyección de TB.....

Evolución.....

Latencia.....

Inicio del efecto máximo.....

Fin del efecto máximo.....

Duración total del efecto del medicamento.....

Efectos adversos.....

Unidades TB                      músculos.

.....                      .....

.....                      .....

.....                      .....

Total de TB.....

Próxima aplicación.....

## Anexo 2

### Escala de evaluación clínica del Espasmo Hemifacial de Martí, Tolosa y Alom

#### Gravedad y frecuencia

Gravedad		Frecuencia	
0	Ninguna	0	Ausente
1	Solo Clonias intermitentes	1	Presente menor 10 % tiempo
2	Espasmos leves si cierre del	2	Presente del 10 % al 25 % del
3	Espasmos moderados con	3	Presente del 26 % al 50 % del
4	Espasmos intensos con cierre	4	Presente del 51 % al 75 % del
		5	Presente mavor del tv.

#### Escala de incapacidad Funcional.

1. Lectura	No incómoda .....	0
	Incómoda pero no limita .....	1
	Leve a moderada limitación .....	2
	Marcada limitación .....	3
2. Sueño	No incómoda .....	0
	Incómoda pero no limita .....	1
	Leve a moderada interferencia con el sueño ..	2
	Marcada interferencia con el sueño .....	3
3. Vida social	No incómoda .....	0
	Incómoda pero no limita .....	1
	Reduce la vida social .....	2
	Marcada limitación de la actividad social .....	3
4. Cine/TV	No incómoda .....	0
	Incómoda pero no limita .....	1
	Leve a moderada limitación .....	2
	Marcada limitación .....	3
5. Concentración	No incómoda .....	0
	Incómoda pero no limita .....	1
	Leve a moderada limitación .....	2
	Marcada limitación .....	3
6. Comer	No incómoda .....	0
	Incómoda pero no limita .....	1
	Leve a moderada dificultad en comer .....	2
	Marcada limitación .....	3
7. Conversación	No incómoda .....	0
	Incómoda pero no limita .....	1
	Leve a moderada dificultad .....	2
	Marcada limitación .....	3

#### Escala de severidad de Jankovic (Para el Espasmo Hemifacial).

- 0- Ni espasmo, ni movimiento.
- 1- Leve espasmo ó movimiento apenas perceptible.
- 2- Moderado espasmo movimiento sin deterioro funcional.
- 3- Espasmo ó movimiento moderado con deterioro funcional.
- 4- Espasmo ó movimiento severo e incapacitante.

#### Escala de Mejoría (Para Espasmo Hemifacial).

- 0- Sin efecto.
- 1- Mejoría Leve.
- 2- Mejoría Moderada pero sin cambios en la Función.
- 3- Mejoría Moderada en la severidad y la función.
- 4- Mejoría importante en la severidad y la Función.