



APLICACIÓN DE LA NEUROTOXINA BOTULÍNICA EN PACIENTES CON TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO EN EL HOSPITAL CARLOS MANUEL DE CÉSPEDES DE BAYAMO

Autores: Melissa de la Caridad Borges Martínez,¹ Gabriel Mendoza Gutiérrez², Mabel Odoardo Aguilar³, Fernando Rivero Martínez⁴, Enriqueta Martínez Martínez⁵, Misterbino Borges García⁶.

¹ Doctora en Medicina, Residente de segundo año en Fisiología normal y patológica, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Email: proveedores@medilip.biocubafarma.cu

² Doctor en Medicina, Residente de segundo año en Bioquímica Clínica, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Universidad de Ciencias Médicas de Granma

³ Doctora en Medicina, Especialista de segundo grado en Neurología. Máster en Ciencias. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Carlos Manuel de Cespedes, Bayamo, Granma, Cuba.

⁴ Doctor en Medicina, Especialista de segundo grado en Fisiología normal y patológica. Máster en Ciencias. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Carlos Manuel de Cespedes, Bayamo, Granma, Cuba.

⁵ Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Especialista B en Gestión de la Calidad. Master en Tecnología y control de medicamentos. Laboratorio Farmaceutico Medilip, Bayamo, Granma, Cuba.

⁶ Licenciado en Biología. Máster en Biotecnología. Doctor en Ciencias Biológicas. Profesor Titular. Universidad de Granma, Bayamo, Granma, Cuba.

Resumen

Introducción. La terapia con toxina botulínica (TXB) en las distonías focales ha representado un avance farmacológico de gran impacto.

Objetivos. Evaluar la aplicación de la Toxina Botulínica tipo A (Xeomeen) en pacientes con trastornos del movimiento.

Materiales y métodos. Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo que se corresponde con un estudio de utilización de Toxina Botulínica tipo A (Xeomeen) 100 U, en 57 pacientes con trastornos del movimiento como: Blefaroespasma y Espasmo Hemifacial que acuden a consulta de Neurología del hospital Carlos Manuel de Céspedes de Bayamo. Se caracterizó la muestra según variables sociodemográficas. Se describió la evolución de los pacientes utilizando la escala de graduación de Jankovic (JRS) y el índice de discapacidad por blefaroespasma (BSDI).

Resultados y discusión. Se demostró una prevalencia de los trastornos del movimiento en el sexo femenino (61,4 %) y con mayor frecuencia en el rango de



edades de 50-65 años. Se evidenció con la aplicación de la escala la disminución de la intensidad y la frecuencia; así como el índice de discapacidad a los siete días y al mes de utilizado el tratamiento, mejorando la calidad de vida de los pacientes. No fueron identificados nuevos eventos adversos a los reportados en las bibliografías consultadas.

Conclusiones. La aplicación de la Toxina Botulínica tipo A (Xeomeen) en pacientes con trastornos del movimiento disminuyó la intensidad, frecuencia y el índice de discapacidad en pacientes con distonías.

Palabras claves: blefaroespasm, distonías, espasmo hemifacial

Summary

The therapy with botulinum toxin (TXB) in focal dystonias has represented a pharmacological advance of great impact. In the present investigation the application of Botulinum Toxin type A (Xeomeen) in patients with movement disorders was evaluated. An observational, descriptive, longitudinal and prospective study was carried out corresponding to a study of the use of Botulinum Toxin Type A (Xeomeen) 100 U *, powder for solution for injection), in 57 patients with movement disorders such as: Blepharospasm and Hemifacial Spasm who come to the Neurology clinic of the Carlos Manuel de Céspedes Hospital in Bayamo. The sample was characterized according to sociodemographic variables. The evolution of the patients was described using the Jankovic graduation scale (JRS) and the blepharospasm disability index (BSDI). The results obtained showed a prevalence of movement disorders in the female sex (61.4%) and more frequently in the age range of 50-65 years. It was demonstrated with the application of the scale that the intensity and frequency decreased as well as the disability index at seven days and one month after the treatment was applied, improving the quality of life of the patients. Not new adverse events were reported.

Keywords: blepharospasm, dystonia, hemifacial spasm



Introducción

Las distonías se definen clínicamente por la presencia de posturas y/o movimientos involuntarios secundarios a contracción sostenida de músculos antagonistas⁽¹⁾⁽²⁾. Cuando esta contracción compromete al orbicular de los párpados se manifiesta clínicamente como blefaroespasma y cuando son repentinas, involuntarias, unilaterales y sincrónicas en los músculos inervados por el nervio facial estamos ante el espasmo hemifacial⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾.

Otros trastornos neurológicos que pueden ser tratados con la infiltración local de toxina botulínica son ciertos temblores y la rigidez o espasticidad.

En Cuba hay un estimado de 3 300 pacientes que padecen distonía focal, a pesar de que los datos epidemiológicos son insuficientes para establecer una estimación sobre su prevalencia exacta ⁽¹⁾.

El advenimiento de la terapia con toxina botulínica (TXB) en las distonías focales ha representado un avance farmacológico de un impacto comparable al surgimiento de la Fenitoína en Epilepsia y la L-dopa en enfermedad de Parkinson. La Neurología es una de las especialidades médica en la que la toxina botulínica aporta mayores beneficios terapéuticos⁽⁸⁾.

La toxina botulínica es una proteína extraída de la bacteria *Clostridium botulinum* de la que se conocen actualmente 8 variantes antigénicas diferentes (denominadas de la A a la G) que comparten características estructurales similares, las tipo A y tipo B fueron diferenciadas en el año 1919 por Georgina Burke. En 1973, Alan Scott comenzó a utilizar toxina botulínica tipo A en el tratamiento del estrabismo, al principio en primates y en 1980 en humanos. También describió su uso en la miopatía orbital endocrina y en la parálisis del recto lateral. En 1984, Frueh describió el uso de la toxina A en el blefaroespasma. En años subsiguientes las inyecciones de toxina se transformaron en el tratamiento de primera línea para el blefaroespasma con resultados de mejoría espectacular en más del 90 % de pacientes inyectados⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾.

Su mecanismo de acción es bloquear la transmisión de los impulsos nerviosos desde las neuronas colinérgicas a las sinapsis neuromusculares y del sistema nervioso autónomo, evitando la liberación de acetilcolina a nivel de las terminaciones nerviosas colinérgicas periféricas por escindir del complejo SNAP-25, proteína necesaria para la fijación y la liberación de acetilcolina de las vesículas situadas en las terminaciones nerviosas. El mecanismo de la parálisis se realiza mediante la inhibición de la exocitosis vesicular de acetilcolina dependiente de calcio ⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾.

La toxina botulínica A está ampliamente comercializada y disponible como Botox® (Allergan, Inc) en América, Xeomeen ® (Merz company) en Alemania y como Dysport® (Speywood) en otros países europeos. La toxina botulínica tipo B (TBB) es una alternativa a la TBA esta aunque en menor medida, también está en el mercado, disponible como Myobloc® (Elan Pharmaceuticals) en Estados Unidos y Neurobloc® (Elan Pharmaceuticals) en Europa⁽⁷⁾.

Antes de cada sesión de TXB se debe hacer una evaluación completa del esquema de aplicación ya que puede variar en dosis por músculo, y músculos a inyectar.

La dosis habitual es de 2,5–5 U por punto de inyección. La eficacia es transitoria, con una duración media de 3–4 meses ^(10,15). Para el tratamiento inicial se deben utilizar 12,5 U por ojo, aplicado en 3 puntos (Figura 2).



La dosis máxima de TXB por sesión es de 400 U en adultos. Las dosis mayores (por ej.: 500 U) favorecen la producción de anticuerpos neutralizantes y la resistencia al tratamiento. La dosis máxima recomendada por sitio de inyección es de 50 U y el máximo volumen por sitio es de 0,5 mL, salvo algunas situaciones especiales. En general para la inyección de 100 U en un músculo como el esternocleidomastoideo, se acostumbra a repartir la dosis en 5 puntos como mínimo. En músculos profundos como el esplenio se pueden aplicar las 50 U en un solo punto ⁽¹⁶⁾.

En la infiltración intramuscular, es fundamental la localización precisa de la musculatura que se desea infiltrar.

La guía con electromiografía en el paciente despierto, o la estimulación eléctrica en el paciente anestesiado, son los métodos más frecuentemente usados. En algunos casos es aconsejable el uso de la ecografía en músculos más profundos, especialmente cuando el paciente presenta sobrepeso. La infiltración de glándulas salivales se debe realizar bajo ecografía ⁽¹⁷⁾.

La Toxina Botulínica no es un medicamento que provee una cura definitiva de la patología tratada, solo es una puerta de entrada al tratamiento terapéutico para la mejora de la enfermedad.

Para uso terapéutico de la toxina se usan presentaciones de 50 a 100 U por frasco y las dosis tóxicas se consideran que son de 2800 U, es decir 28 veces más que la dosis terapéutica.

El inicio del efecto tiene lugar entre las 6-36 horas tras la inyección; la debilidad muscular inicia entre las 48 y 72 horas posteriores a la inyección, y logra su efecto máximo entre los 5 y los 14 días. La recuperación de la parálisis ocurre aproximadamente a los 90 días pos aplicación y se necesita una re aplicación a los cuatro a seis meses para mantener el efecto clínico ⁽¹⁸⁾.

Existen precauciones de empleo en casos especiales como embarazo y lactancia. En teoría, el efecto de la TXB se puede ver potenciado por los antibióticos aminoglucósidos, o por otros fármacos que interfieran en la transmisión neuromuscular, como los relajantes musculares del tipo de la tubocurarina ⁽¹⁹⁾.

En el tratamiento del blefaroespasma se han documentado mejorías de los síntomas distónicos de un 60 a 93 % en diferentes estudios (Brin, 1987; Taylor, 1991; Calace, 2003).

Xeomeen es una formulación innovadora de toxina botulínica A que está libre de complejo proteico y se caracteriza por su gran eficacia, tolerabilidad y practicidad en sus condiciones de almacenamiento ⁽⁷⁾.

En Cuba se comenzó la aplicación de la TXB A (Xeomeen) desde el año 2002, pero no es hasta julio del año 2015 que se comienza a utilizar en el servicio de Neurología del Hospital Carlos Manuel de Céspedes de Bayamo por no tener disponibilidad en la provincia de dicha toxina, hasta el momento en que se realiza el estudio se desconoce el comportamiento de la misma en los pacientes con trastornos del movimiento que acuden a la consulta de neurología.

Problema científico: ¿Es eficaz el tratamiento con toxina botulínica tipo A (Xeomeen) en los pacientes con trastornos del movimiento, que acuden a la consulta de Neurología del Hospital Carlos Manuel de Céspedes de Bayamo?



Objetivos

General: Evaluar la aplicación de la Toxina Botulínica tipo A (Xeomeen) en pacientes con trastornos del movimiento.

Específicos:

1. Caracterizar la muestra según variables sociodemográficas.
2. Describir la evolución de los pacientes utilizando la Escala de graduación de Jankovic(JRS) e Índice de Discapacidad por Blefaroespasma (BSDI).
3. Identificar nuevos eventos adversos durante el tratamiento.

Diseño metodológico

a) Contexto y clasificación del estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo que se corresponde con un estudio de utilización de Toxina Botulínica tipo A(Xeomeen) 100 U*, polvo para solución inyectable), en pacientes con trastornos del movimiento como Blefaroespasma y Espasmo hemifacial; que acuden a consulta de Neurología del Hospital Carlos Manuel de Céspedes de Bayamo.

* Un vial contiene 100 unidades DL50 de Neurotoxina de Clostridium botulinum tipo A(150KD) sin proteínas complejantes⁽²⁰⁾.

b) Universo y muestra de estudio

El universo de estudio estuvo constituido por los pacientes con diagnóstico de trastornos del movimiento que acuden a consulta del Hospital Carlos Manuel de Céspedes de Bayamo en el período comprendido del 1ro de enero del 2016 al 28 de febrero del 2018.

La muestra estuvo formada por 57 pacientes que acudieron a consulta durante este periodo y que poseían tratamiento con Toxina Botulínica tipo A(Xeomeen 100 U, polvo para solución inyectable).

Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de trastornos del movimiento
2. Ambos sexos.
3. Que acepte voluntariamente participar del estudio y firme el formato de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

1. Hipersensibilidad a Toxina Botulínica tipo A o algunos de los excipientes incluidos en la fórmula como Albúmina humana y Sacarosa.
2. Trastornos generalizados de la actividad muscular (Ej, miastenia grave).
3. Presencia de infección en el lugar propuesto para la inyección.



4. Embarazadas.
5. Niños de 0 - 17 años.
6. Mujeres lactantes.

d) **Métodos e instrumentos de recolección de datos**

Se utilizó la metodología establecida en la ficha técnica del medicamento emitida por el titular que autoriza la comercialización Merz Pharmaceuticals GmbH 60048 Frankfurt - Alemania. Texto revisado en marzo 2015⁽²¹⁾.

El medicamento fue administrado por neurólogos capacitados en la aplicación de toxina botulínica.

Se tuvo en cuenta el número de lote y el período de vigencia de cada bulbo administrado.

La dosificación óptima y el número de puntos de inyección en el músculo tratado fueron elegidos individualmente según las necesidades de cada paciente. Figuras 1,2.

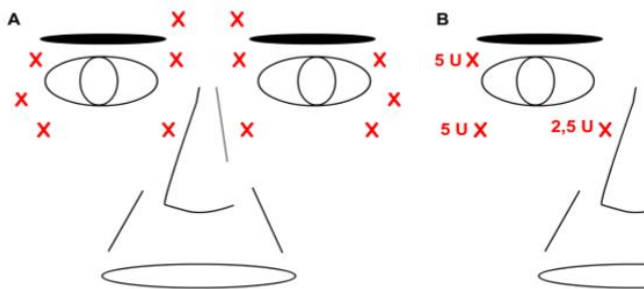


Figura 1. Esquema para inyectar TXB en blefaroespasma A. B Puntos iniciales de inyección.

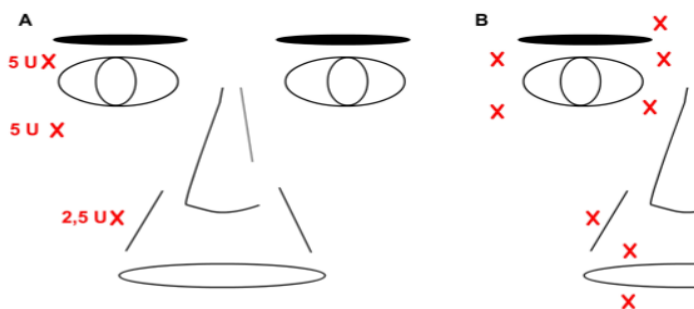


Figura 2. Esquema para inyectar TXB en el espasmo hemifacial A. Puntos de inyección iniciales. B Puntos habituales de inyección.



La reconstitución o dilución del medicamento antes de la administración se realizó según tabla 1.

Tabla 1. Disoluciones realizadas según recomendaciones del fabricante

Cantidad de disolvente 9mg/mL(0,9%) Solución inyectable (mL)	Cloruro de Sodio	Dosis resultante en unidades por 0,1mL.(U)
0,5		20
1,0		10
2,0		5
4,0		2,5
5.0		1,25

En la tabla 2 se muestra las posologías o dosis indicadas según los trastornos del movimiento presentados por cada paciente

Tabla 2. Posologías o dosis indicadas según los trastornos del movimiento presentados

Distonías	Dosis inicial	Dosis habitual	Número de puntos de inyección x músculos
Blefaroespasma,	12,5 U x ojo	2,5–5 U	3/ 6
Espasmo hemifacial	12,5 U x ojo	2,5–5 U	3/ 8

Para la administración del medicamento se utilizaron agujas estériles adecuadas de calibre de 20 GX1 con un volumen de inyección de aproximadamente 0,1 mL.

La recolección de los datos se realizó a través de las Historias Clínicas individuales.

En la primera semana se realizó una evaluación inicial de la respuesta del paciente ante el tratamiento. Para determinar si los pacientes habían evolucionado se aplicó la Escala de graduación de Jankovic (JRS) e Índice de Discapacidad por Blefaroespasma (BSDI) (Anexo 1), a los siete días y al mes de tratamiento. De 3 a 6 meses posaplicación y siempre y cuando se hubiera perdido el efecto terapéutico se hacía la segunda aplicación y se duplicaba la dosis.

La seguridad fue determinada a través de la monitorización de eventos adversos (EA), cambios en signos vitales, físicos y examen neurológico.

e) Técnicas y procedimientos estadísticos

El análisis de los datos se realizó mediante el empleo de la estadística descriptiva utilizando el programa estadístico Statistica versión 10.0 (Statsoft,)⁽²²⁾.

f) Parámetros éticos

Este estudio se realizó en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de las personas y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con



seres humanos, siguiéndose a estos efectos los contenidos en la Declaración de Helsinki y sus posteriores actualizaciones. ⁽²³⁾

Los valores éticos que se tuvieron en cuenta son los que corresponden a los principios básicos más importantes en la ética de la investigación con seres humanos como: Respeto a la persona. Beneficencia. Justicia, No maleficencia.

Los sujetos que participaron en este estudio lo hicieron voluntariamente.

También en este estudio se obtuvo y documentó el consentimiento informado, libremente expresado de cada uno de los sujetos antes de su inclusión, esto se realizó por escrito.

Resultados

En la tabla 3 se relacionan los grupos etarios según el sexo, el 61,4% de la muestra se correspondió con el sexo femenino, mientras que los trastornos del movimiento fueron más frecuentes en las edades comprendidas entre 50-65 años representando el 47,3% de la muestra.

Tabla 3. Características sociodemográficas según sexo y edad.

	No	%
Sexo		
Masculino	22	38,5
Femenino	35	61,4
Grupo Etario		
12-30	3	5,2
>30 – 40 a.	1	1,7
>40 – 50 a.	8	14,0
>50 – 65 a.	27	47,3

Fuentes: Historias Clínicas Individuales

La distribución de los pacientes según el tipo de trastornos del movimiento se refleja en la tabla 4. Se evidencia un predominio del *Espasmo Hemifacial* (73,67%), seguido del *Blefaroespasma* (26,31%).

Tabla 4. Distribución de los pacientes según el tipo de Trastorno del movimiento.

Tipo de trastorno	No. pacientes	%
<i>Blefaroespasma</i>		
Izquierdo	3	5,26
Derecho	5	8,77
Bilateral	7	12,28
<i>Espasmo Hemifacial</i>		
Izquierdo	25	43,85
Derecho	17	29,82

Fuentes: Historias Clínicas Individuales



En las tablas cinco y seis se muestra la evolución de los pacientes después de aplicada la toxina donde se observa una disminución en intensidad y frecuencia.

Tabla 5. Respuesta de los pacientes a los 7 días de tratamiento según la escala de Jankovic y del Índice de Discapacidad por Blefaroespasmó.

Distonías	Intensidad	Frecuencia	ID
<i>Blefaroespasmó</i>	3	2,78	2
<i>Espasmó Hemifacial</i>	2	1,75	1,57

Tabla 6. Respuesta de los pacientes al mes de tratamiento según escala de Jankovic y del Índice de Discapacidad por Blefaroespasmó.

Distonías	Intensidad	Frecuencia	ID
<i>Blefaroespasmó</i>	0,7	0,8	0,66
<i>Espasmó Hemifacial</i>	1,13	1,63	1,25

Durante el tratamiento se presentaron los eventos adversos:

- Miastemia grave
- Parálisi del músculo orbicular del párpado
- Lagoftalmos

Discusión

En relación a las características sociodemográficas se evidenció una prevalencia del sexo femenino con un 61,4 % siendo más frecuente en las edades comprendidas entre 50-65 años lo cual se corresponde con lo reportado por Albanese A ⁽²⁴⁾ y Barrera Y ⁽¹⁾, al señalar que las distonías focales, generalmente son de inicio tardío, más frecuentes en personas mayores de 40 años, con incremento de su prevalencia conforme avanza la edad. Las mujeres desarrollan dicha entidad con más periodicidad que los hombres; en parte debido a su mayor expectativa de vida y asociación a enfermedades psiquiátricas (trastornos de ansiedad) y otras, que aumentan el riesgo de padecerlas.

La distonía es un trastorno del movimiento presente en determinadas enfermedades neurológicas, ya sean como signos acompañantes o como entidad única, caracterizada por movimientos anormales involuntarios hipercinéticos de contracciones sostenidas del músculo, que causa torceduras y movimientos repetitivos o posturas inapropiadas, intermitentes o de forma sostenida. Según lo planteado por Orisni ⁽²⁵⁾ la zona cráneo-cervical es la más involucrada en las distonías focales siendo el Blefaroespasmó, distonía oromandibular, Síndrome de Meige, la distonía cervical y la distonía laríngea las más frecuentes.

Varios autores han demostrado que en las últimas décadas, las opciones terapéuticas han experimentado cambios con la introducción de la toxina botulínica desplazando a la cirugía y las diferentes variantes medicamentosa a un segundo nivel Bentivoglio et al ⁽²⁶⁾, Huang XF ⁽²⁷⁾.



En los servicios de neurología del Hospital Carlos Manuel de Céspedes se observó a los siete días la efectividad del tratamiento a través de una notable mejoría de las manifestaciones clínicas. Al mes de evaluación de la respuesta se demostró la eficacia terapéutica de la Toxina botulínica, pues mejoró la calidad de vida de la mayoría de los pacientes que la utilizaron al disminuirse sustancialmente la intensidad y la frecuencia de los trastornos del movimiento así como el índice de discapacidad (Figura 4 y 5).

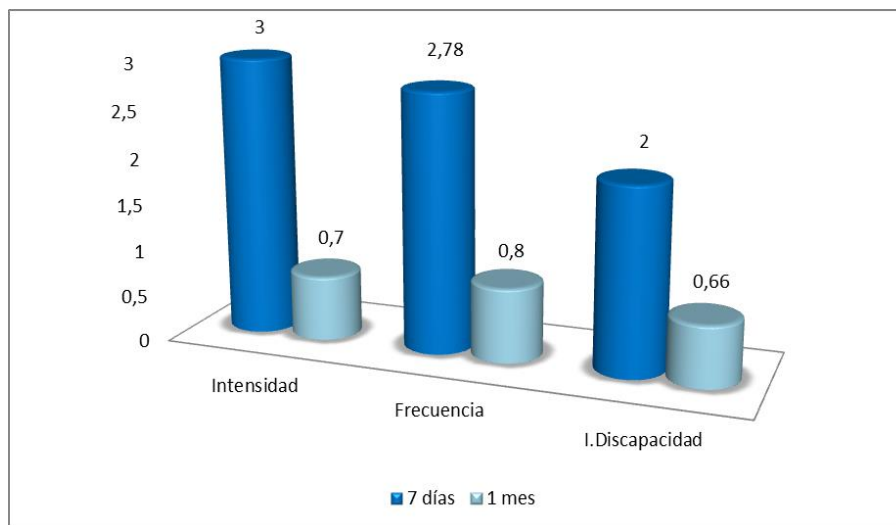


Figura 4. Respuesta de los pacientes con Blefaroespasmó a los siete días y al mes de tratamiento según la escala de Jankovic y del Índice de Discapacidad por Blefaroespasmó

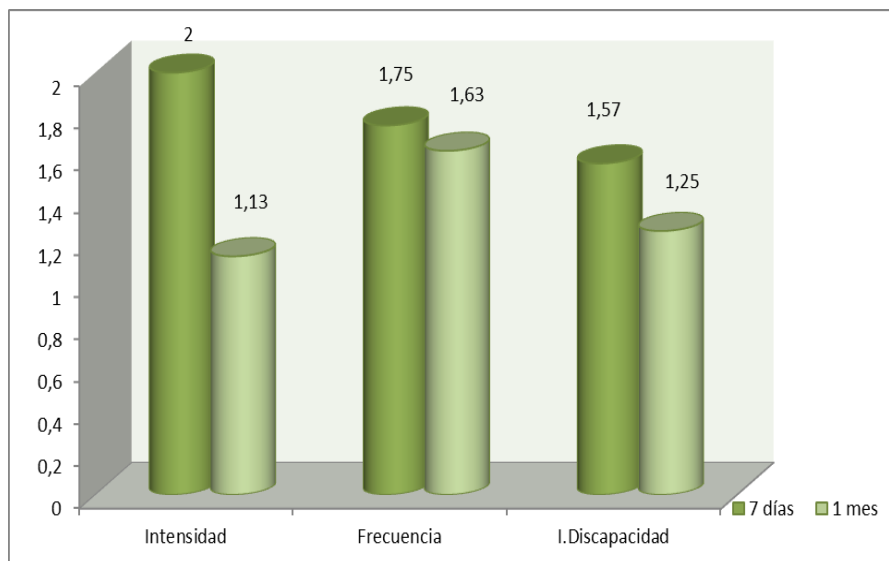


Figura 5. Respuesta de los pacientes con Discapacidad por Espasmo Hemifacial a los siete días y al mes de tratamiento según escala de Jankovic y del Índice de Discapacidad por Blefaroespasmó



Adicionalmente a lo señalado, las ventajas de este tratamiento fueron evidentes al demostrarse que el período de evolución, sin importar la cantidad de años (tabla 3) no tuvo influencia significativa en la eficacia y efectividad del tratamiento con neurotoxina; esto reafirma lo demostrado por los autores en los artículos consultados (29).

A pesar de la disminución de la intensidad y la frecuencia de los trastornos del movimiento así como el índice de discapacidad en ambas patologías se obtuvieron mejores resultados en el caso del Blefaroespasma (Figura 4 y 5) debido a que en el Espasmo hemifacial hay un mayor número de músculos implicados limitados a dos regiones contiguas y el Blefaroespasma es una distonía focal limitada a una región del cuerpo.

A los 3 meses pos aplicación de la toxina botulínica fue necesario repetir el doble de la dosificación al 70 % de los pacientes dicho comportamiento se corresponde con lo reportado por Cagliione F ⁽²⁸⁾ el cual plantea que se requiere de una reactivación a los 3-6 meses (12-24 semanas); la cual está en correspondencia con la dosis aplicada, la calidad de la toxina botulínica y la susceptibilidad inmunológica individual, el resto de los pacientes respondían aun positivamente al tratamiento.

No fueron identificados nuevos eventos adversos. Los eventos adversos que se manifestaron coinciden con los informados en las fichas técnicas del medicamento y todos los artículos revisados ^{(7), (29)}.

Se presentaron reacciones adversas en tres de los pacientes estudiados como: Miastenia grave, parálisis del músculo orbicular del párpado y lagofthalmos lo que representó el 5,3 % del total de pacientes estudiados, teniendo que discontinuar el tratamiento en uno de ellos. Los efectos secundarios en el resto de los pacientes tras la administración de la toxina, independientemente de las características sociodemográficas, fueron transitorios, de leves a moderados en intensidad.

Como limitación del estudio se puede considerar que el tratamiento con TXB en los pacientes que sufren trastornos del movimiento en los momentos actuales es muy heterogéneo debido a que existen dificultades en cuanto a los recursos, especialmente en el equipamiento (posibilidad de realizar electromiografía) y la disponibilidad del medicamento debido a su alto costo. Además, no se cuenta con Unidades de Trastornos del Movimiento con los requerimientos necesarios y no todo el personal que ofrece atención a estos pacientes está debidamente adiestrado.

Conclusiones

1. Se evidenció una prevalencia de los trastornos del movimiento en el sexo femenino y con mayor frecuencia en el rango de edades de 50-65 años.
2. Se demostró con la aplicación de la escala de Jankovic que disminuyó la intensidad y la frecuencia así como el índice de discapacidad de los pacientes a los siete días y al mes de aplicado el tratamiento.
3. No se identificaron nuevos eventos adversos.

Bibliografía

1. Barrera Y. Eficacia y seguridad del uso de la Toxina botulínica ante otras alternativas medicamentosas en pacientes con distonías focales. Rev haban cienc méd [Internet] 2016 [citado 23 de diciembre 2017]; vol. 15(3) : 3-5. Disponible en <http://scielo.sld.cu/scielo>.



2. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, et al. European Federation of Neurological Science (EFNS) guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol*. 2011; 18(1):5-18.
3. Costa J, Espírito-Santo CC, Borges AA, Ferreira J, Coelho MM, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD004900. DOI: 10.1002/14651858.CD004900.pub2.
4. Gutiérrez A, Droguet P, Martínez C, Díaz F, Chaná P, Barrientos N . Toxina Botulínica En Distonías Focales. *Rev Neuropsiquiat* 1995;33 87-94.
5. Jost Wh, Kohl A. Botulinum Toxin: Evidence-Based Medicine Criteria In lepharospasm And Hemifacial Spasm. *J Neurol*. 2001 Apr; 248 Suppl 1:21-4.
6. Álvaro Moyano. Toxina botulínica y su importancia en el campo de la rehabilitación. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2010; 21: 319 – 25.
7. Merz Pharmaceutical GmbH. Monografía Neurotoxina Botulinica tipo A libre de complejo proteínico Xeomeen versión 2.1, 2010.
8. Rojas Rondon, Irene et al. Aplicaciones de la toxina botulínica en afecciones palpebrales. *Rev Cubana Oftalmol [online]*. 2016, vol.29, n.2, pp.316-331.
9. Aguilar-Rebolledo F. Nuevas indicaciones de la toxina botulínica tipo A (TBA). *Plasticidad y Restauración Neurológica*. 2005; 4(1-2):25-30.
10. Betancourt Nápoles, Rigoberto. Guía para el tratamiento con toxina botulínica de las distonías focales, el espasmo hemifacial y la espasticidad. *Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía*, [S.l.], p. 192-200, jul. 2014. ISSN 2225-4676. Disponible en: <<http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/149>>. Fecha de acceso: 06 mayo 2019
11. Garcia-Ruiz PJ. Applications of botulinum toxin in Neurology. *Medicina Clinica*. 2013 Jul;141(1):33-36.
12. Arango G. Indicaciones actuales para el uso de la toxina botulínica en neurología. *Asociación Colombiana de Neurología*, 2004.
13. Brunetto BM, Nazar S, Olavarría L, Christian Olavarría , Armando Gutiérrez C, Gladys del Peso D y otros . Experiencia con toxina botulínica en el tratamiento de la disfonía espasmódica. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza y cuello* 2014; 64: 105-112.
14. Moyano Á, Cubillos O, Maldonado A Paula, San Martín E. Toxina botulínica y su importancia en el campo de la rehabilitación. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2010; 21: 319 – 25.
15. Gil Polo C, Rodríguez Sanz MF, Berrocal Izquierdo N, Castrillo Sanz A, Gutiérrez Ríos R, Zamora García MI, et al. Blefarospasmo y espasmo hemifacial: tratamiento a largo plazo con toxina botulínica. *Neurología*. 2013;28(3):131-6. doi: 10.1016/j.nrl.2012.03.009.
16. Agencia nacional de regulación, control y vigilancia sanitaria. TOXINA BOTULÍNICA: USOS Y RECOMENDACIONES. Reporte de seguridad No 10. Guayaquil, 7 de diciembre de 2017.
18. Yusta A. [La toxina botulínica: Tratamiento para la espasticidad localizada](#). Unidad de daño Cerebral Instituto de Enfermedades Neurológicas de Castilla la Mancha, 2015.



19. Equipo de Redaccion de [TXB](#). Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT – Argentina. Enero de 2014.
20. Laboratorioebro Ebromar S.A. Estuche del medicamento, 2017.
21. Merz Pharmaceuticals GmbH 60048 Frankfurt - Alemania. Texto revisado en marzo 2015.
22. Statsoft. 2011. Statistica for Windows. Release 10.0. Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA.
23. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. Published online October 19, 2013. doi:10.1001/jama.2013.281053.
24. Albanese A et al. European Federation of Neurological Science (EFNS) guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol*. 2011; 18(1):5-18.
25. Orsini M, Leite MA, Chung TM, Bocca W, de Souza JA, de Souza OG, et al. Botulinum Neurotoxin Type A in Neurology: Update. *Neurol Int*. 2015; 7(2):5886.
26. Bentivoglio AR, Del Grande A, Petracca M, Ialongo T, and Ricciardi L (2015) Clinical differences between botulinum neurotoxin type A and B. *Toxicon* 107 (Pt A):77 – 84
27. Huang XF, Wang KY, Liang ZH, Du RR, Zhou LN. Clinical Analysis of Patients with Primary Blepharospasm: A Report of 100 Cases in China. *Eur Neurol*. 2015; 73(56):337-41.
28. Scaglione F. Conversion Ratio between Botox(®), Dysport(®), and Xeomin(®) in Clinical Practice. *Toxins (Basel)*. 2016; 8(65).
29. Martínez BBJ, Quintero PM, Reyes RM. Resultados del tratamiento de las distonías focales en el adulto con el uso de toxina botulínica A3. *Acta Med Cent*. 2015;9(4):21-30.



Anexo 1

Escala de Jankovic (JRS) e Índice de discapacidad por blefaroespasma (BSDI)

Escalas Cuantitativas: Registro de la Extensión del Blefaroespasma

1. Escala de graduación de Jankovic (JRS)

Esta herramienta incluye 5 puntos (0 a 4) para intensidad y 5 puntos para frecuencia (Jankovic, 1982). La calificación general es la suma de ambas, con un máximo posible de 8 puntos.

JRS-Intensidad

0 Sin síntomas

1 Aumento del parpadeo (aleteo palpebral) sólo ante estímulos externos (por ejemplo, luz brillante, viento, lectura).

2 Parpadeo leve, cierre espontáneo (sin espasmos reales), claramente visible, a veces problemático pero sin deterioro funcional.

3 Moderado. Espasmos palpebrales claramente visibles; deterioro moderado.

4 Grave. Espasmos deteriorantes de los párpados, tal vez con involucramiento de otros músculos faciales.

JRS-Frecuencia

0 Sin síntomas.

1 Incremento leve en la frecuencia de parpadeo.

2 Parpadeo de los ojos con duración menor de un segundo en la frecuencia individual del parpadeo.

3 Espasmos palpebrales que duran más de un segundo; los ojos permanecen abiertos durante más del 50% del tiempo de vigilia.

4 Ceguera funcional debida al cierre sostenido de los ojos durante más del 50% del tiempo de vigilia.

2. Índice de discapacidad por blefaroespasma (BSDI)

El BSDI mide el deterioro funcional debido a blefaroespasma (Goertelmeyer, 2002). Los pacientes evalúan el grado de deterioro al realizar varias de sus actividades.

Actividades que son evaluadas:

Lectura, conducción de un automóvil, ver televisión, hacer compras, otras actividades de la vida cotidiana, caminata.

Grado de deterioro

■ Ninguno (0 puntos)

■ Leve (1 punto)

■ Moderado (2 puntos)

■ Intenso (3 puntos)

■ Actividad imposible a causa de la enfermedad (4 puntos)