



Aplicación de Toxina Botulínica en Afecciones del Séptimo Par

Autoras: Dra. Ana Jacqueline Vázquez Jasso, Dra. Susana Díaz Barriga, Dra. Ma. Luz Pérez Benítez y Dra. Rosalía Flores. Médicas Especialistas en Terapia Física y Rehabilitación Adscritas al Hospital General de México.

El hemiespasmio del facial y el blefaroespasmio son las distonías craneofaciales más frecuentes. El primero, motivo de este trabajo, consiste en contracciones involuntarias, intermitentes, tónicas o clónicas de uno o más músculos inervados por el séptimo par craneal, se presenta en adultos e inicia afectando el orbicular de los párpados con espasmos clónicos cortos que gradualmente llegan a ser contracciones tónicas; los síntomas se exacerban con el estrés, la fatiga, la ansiedad, la lectura y al manejar, en casos crónicos se refiere dolor y debilidad muscular.^{1,14}

La etiología del hemiespasmio del facial es idiopática y mediante estudios de imagen como la resonancia magnética, tomografía axial computada y/o angiografía, se puede demostrar compresión por una arteria del sistema vertebro-basilar de la raíz del nervio facial.^{2,3} Raramente este trastorno puede ser bilateral o familiar.⁴

En el examen de electromiografía se observan descargas de alta frecuencia de los potenciales de acción de la unidad motora. El tratamiento farmacológico incluye carbamacepina, benzodiacepinas y agentes anticolinérgicos, mientras que el quirúrgico contempla la descompresión microvascular con sus posibles complicaciones quirúrgicas. Una alternativa para los pacientes que rechazan un procedimiento neuroquirúrgico invasivo es la blefaroplastia y la miectomía periorbicular.^{1, 8}

El blefaroespasmio es una distonía focal que provoca una contracción involuntaria del orbicular de los párpados y que da como resultado el cierre involuntario del ojo; se puede acompañar de fotofobia, ➔

Bibliografía

1. Evidence VGH, Adler ChH. Concise view for primary-care physicians Hemifacial spasm and other craniofacial movement disorders. Mayo Clin proc 1998 Jan;73(1):67-71.
2. Molter AR. Vascular compression of cranial nerves II. Pathophysiology. Neurol Res 1999; Jul 21(5):439-43.
3. Montaner J, Alvarez-Salem J, Rovira A, Molina C and col. Vertebrobasilar abnormalities in patients with hemifacial spasm. MR-angiography finding. Rev Neurol 1999; Oct 16-31;29(8):700-3.
4. Mivva H, Mizuno Y, Kondo T. Familial hemifacial spasm. Report of cases and review of literature. J Neurol Sc 2002 Jan 15;193(2):97-102.
5. Bryan A, Flandes M, Codire FG, Gauthies S, Dresner S, Stone L. Treatment of blepharospasm with medication, surgery and tipo A botulinum toxin. Canadian Ophthalmology 1987;22(1):24-8.
6. Lance I, Simposon. The original structure and pharmacological activity of botulinum toxin. Pharmacological Reviews 1981;33(3):155-88.
7. Carruthers J and col. Can ptosis incidence be reduced after lid injection of botulinum a toxin for blepharospasm and hemifacial spasm? Canadian J of Ophthalmology 1995;2(3):147.
8. Cuevas C, Madrazo I, Magallón E, and col. Toxina botulinica A para el tratamiento del espasmo hemifacial. Arch of Medical Research 1995;26(4):405-408.
9. Jankovic J. Movement disorder clinic. Baylor colleg of medicine HoustonTx. 1992;243:41-52.
10. Bodamy S, Kidan H, Honigam S. Clinical aspects and treatment of 95 patients with hemifacial spasm. Harefuah 2002;Mar 141(3):239-41.
11. Klein AW. Complications and adverse reactions with the use of botulinum toxin. Semin Cutan Med Surg 2001;Jun 20(2):109-20.
12. Biglan A, Mark M, Bowes R.A. Management of facial spasm with Clostridium Botulinum toxin type A. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1988; Dec 114:1407-12.
13. Cakmer R, Oztruk U, Uzunel F, Donmez B. Comparison of pre-septal and pretarsal injections of botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. J Neuro 2002; Jan 249(1):64-8.
14. Klivenyi P, Vecsei L. Clinical symptoms, diagnosis and treatment of focal dystonias. Orv Hetil 2001;Oct 21,142(42):2222-93-7.

irritación ocular y ojo seco. Su etiología es idiopática o secundaria, como en las secuelas de la parálisis facial periférica. El abordaje farmacológico se basa en benzodiazepinas (clonacepam), agentes anticolinérgicos (ciproheptadina, orfenadrina), anticonvulsivos (gabapentina, carbamacepina), baclofén y levo dopa.⁹ El tratamiento quirúrgico provee una mejoría de 75 por ciento mediante la realización de miectomías del orbicular de los párpados, y la terapia con toxina botulínica ofrece una mejoría de 85 a 90 por ciento.^{1,6,9,12,14}

Las sincinesias son movimientos asociados de dos o más músculos por una inervación anómala del séptimo par, frecuentemente como secuelas de la parálisis facial periférica.^{1,12}

La toxina botulínica fue introducida por el oftalmólogo Alan B. Scott en el tratamiento del estrabismo.⁵ A partir de 1982 se inician abordajes terapéuticos con esta sustancia en padecimientos como el estrabismo, hemispasmo del facial y blefaroespasma.¹² La toxina botulínica es un potente inhibidor neuromuscular de uso local altamente específico, que produce una denervación química por bloqueo de la liberación del neurotransmisor acetilcolina a nivel de la placa motora.

Este potente inhibidor neuromuscular es sintetizado en el citoplasma de la bacteria anaeróbica *Clostridium Botulinium*. Existen siete serotipos diferentes de toxina botulínica: A, B, C, D, E, F y G; el tipo A es uno de los más potentes y más utilizados. El complejo de toxina botulínica tipo A está compuesto por dos subunidades, una fracción tóxica y otra fracción no tóxica. La primera se activa mediante un desdoblamiento de la estructura en una cadena pesada y en una cadena ligera. La cadena pesada determina la especificidad colinérgica y es responsable de la fijación, en tanto que la cadena ligera es la molécula intracelular tóxica.

Mecanismo de Acción

La unión: Al introducirse la toxina botulínica en el músculo, se une a la terminal nerviosa presináptica a través de los receptores de alta afinidad del serotipo A de la cadena pesada de la fracción tóxica (Figura I).

La internalización: Se lleva a cabo gracias al mecanismo de endocitosis, dependiente energéticamente e independiente de la concentración del calcio y del estímulo nervioso (Figura II).

El bloqueo: Una vez dentro del citoplasma se produce la separación de la fracción tóxica y se activa al desdoblarse en la cadena pesada y en la cadena ligera; en esta última se genera una translocación y disrumpe la unión normal de las vesículas de acetilcolina con el axón al unirse la cadena ligera a las vesículas, evitando así su liberación del neurotransmisor (Figura III).

La neurogénesis: Posterior a la aplicación de la toxina botulínica se expande la región postsináptica y se estimula el desarrollo de terminales colaterales (Figura IV).

El restablecimiento: Después de cuatro a seis meses se reestablece la unión neuromuscular y la liberación de acetilcolina. Asimismo, se recupera gradualmente la actividad muscular, por lo que la denervación química es un proceso reversible. El periodo de interinyección se debe cumplir estrictamente por la formación de anticuerpos, que atenuaría la potencia de la toxina. Cuando existe una sobredosis de toxina el resultado será un exceso de debilidad muscular o la migración hacia grupos musculares vecinos.

La toxicidad es de 40 U/kg, o sea, 2500 a 3000 U para una persona de 70 kg y el rango de dosis con un margen de seguridad es de 400 U o 12 U/kg en niños. Se producen anticuerpos



Figura I. Unión



Figura II. Internalización



Figura III. Bloqueo

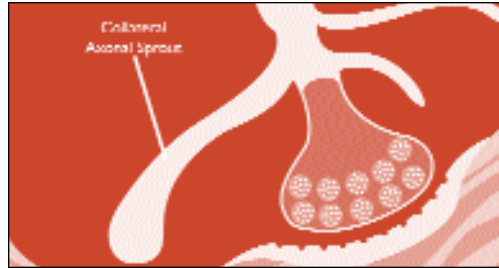


Figura IV. Neurogénesis

antitoxina botulínica en relación a la cantidad de toxina aplicada; en cantidades inferiores a 50 U no generan anticuerpos y en cantidades mayores sí. La concentración de los anticuerpos desciende alrededor de los tres meses, de ahí que se debe de cumplir estrictamente el periodo de interinyección.^{6,11} Los efectos secundarios más comunes son ptosis palpebral, keratitis, equimosis y hematoma.^{7,12,13}

Mater ial y Método

Se estudiaron pacientes canalizados del servicio de Neurología y Consulta Externa del Hospital General de México al servicio de Medicina Física y Rehabilitación en el periodo de marzo del 2000 a diciembre del 2002 con diagnóstico de hemiespasma del facial y secuelas de parálisis facial periférica con blefaroespasma y sincinesias.

El objetivo de este estudio es probar el uso de toxina botulínica en combinación con tratamiento rehabilitatorio en las afecciones del séptimo par. A los pacientes se les realizó historia clínica, se evaluó su simetría facial (en reposo y actividad), sincinesias, blefaroespasma y tem-

blor y se les practicó examen manual muscular de cara. De igual forma, se determinaron zonas de afección y dosis de aplicación de toxina botulínica tipo A. Se hizo una dilución de 2.5 U por 0.1 ml (Tabla 1) y se infiltró a músculos pequeños con 2.5 U y a músculos más grandes con 5 a 7.5 U. Se llevaron a cabo dos infiltraciones en un intervalo de tres meses. Los pacientes fueron ingresados a tratamiento de rehabilitación con terapias de calor local, masaje, reeducación muscular y apoyo psicológico. Se elaboró una estadística con medidas de tendencia central, para lo cual se efectuaron evaluaciones cada tres semanas, considerando resultados buenos, regulares y malos según los siguientes parámetros:

Bueno: Cuando hubo simetría facial con mínima sincinesia, blefaroespasma y temblor.

Regular: Cuando hubo asimetría facial, con moderada sincinesia, blefaroespasma y temblor.

Malo: Cuando no hubo respuesta.

Resultados

A 65 pacientes de una edad de entre 26 y 80 años, 49 de ellos (75 por ciento) del sexo

Tabla 1. Diluciones de la Toxina Botulínica
(Vial con 100 U de Toxina Botulínica)

Dilución	Solución Salina
2.5 U / 0.1 ml	4 ml
5.0 U / 0.1 ml	2 ml
10 U / 0.1 ml	1 ml

femenino y 16 (25 por ciento) del sexo masculino, se les aplicó toxina botulínica. El tiempo de evolución de los sujetos de estudio fue de tres meses a 38 años con una media de 19 años.

Once pacientes (17 por ciento) tuvieron diagnóstico de hemiespasma del facial y 54 (83 por ciento) presentaban secuelas de parálisis facial periférica. Los músculos que con mayor frecuencia se infiltraron fueron el orbicular de los párpados superior e inferior, zigomático, risorio, triangular, elevador del labio superior, frontal y cutáneo en orden decreciente, con una dosis promedio de aplicación de 20-30 U en cada infiltración.

Se realizó una sola aplicación de toxina botulínica a 25 pacientes (38.4 por ciento), dos aplicaciones a 30 pacientes (46.1 por ciento), tres aplicaciones a siete pacientes (10.7 por ciento) y cinco aplicaciones a tres pacientes (4.6 por ciento). Al tratamiento de rehabilitación acudieron 51 pacientes (78.5 por ciento) y se les dio programa de casa a 14 individuos (21.5 por ciento).

Los resultados se calificaron como buenos en 25 pacientes (38 por ciento) y regulares en 22 pacientes (34 por ciento), lo que suma un total de 47 pacientes (72 por ciento) que presentaron mejoría. Los resultados malos se observaron en 18 pacientes (27 por ciento), de los cuales ocho (12 por ciento) no regresaron después de la primera aplicación de la toxina.

En los 11 pacientes con hemiespasma del facial se obtuvo una mejoría de 90 por ciento y se notó una respuesta inmediata posterior a la aplicación de la toxina botulínica.

Las complicaciones más frecuentes tras el procedimiento fueron equimosis (15 por ciento), debilidad muscular en el elevador del labio superior (38 por ciento) y solamente cinco pacientes (7.6 por ciento) presentaron ptosis palpebral y diplopía. Los efectos secundarios fueron cansancio en 20 pacientes (30 por ciento), hipersomnía en 15 pacientes (23 por ciento) y cuadros gripales en dos pacientes (3 por ciento).

Discusión

El resultado de la toxina botulínica se observa en los primeros días de aplicación y su máximo efecto se presenta a la semana. La toxina botulínica es un tratamiento seguro y efectivo, su aplicación es local, presenta mínimos efectos secundarios y ofrece grandes beneficios a los pacientes cuyo tratamiento médico no fue exitoso y a quienes rechazaron o se fracasó con el abordaje quirúrgico.

La morbilidad y el riesgo de los procedimientos quirúrgicos han hecho que algunos pacientes descarten el manejo quirúrgico. El tratamiento de toxina botulínica tipo A en afecciones del séptimo par es una alternativa con grandes beneficios en relación a la severidad y cronicidad del padecimiento; también demuestra mayor respuesta con la combinación de la aplicación de la toxina botulínica y terapia de rehabilitación, en la cual se enfatiza sobre la reeducación muscular para obtener la máxima recuperación del paciente. La única desventaja de este procedimiento es el alto costo del medicamento, difícilmente accesible para pacientes de bajos recursos económicos. **DOLOR**