

MANEJO DEL BLEFAROESPASMO ESENCIAL CON TOXINA BOTULINICA*

Carlos Humberto Téllez Conti, MD.**

Resumen

Se realizó una revisión general del tema, tratando los conceptos básicos referentes al blefaroespasmó esencial y al manejo del mismo mediante la quemodenervación farmacológica con toxina botulínica tipo A. Se destacan los aspectos relevantes respecto al mecanismo de acción de la toxina, la dosis y su método de aplicación tanto para la administración inicial como para retratamientos ulteriores, y se describen detalladamente los efectos secundarios potenciales a corto y mediano plazo más frecuentemente registrados en la literatura. Paralelamente se presenta un informe preliminar de la experiencia en el Instituto Barraquer de América con 12 pacientes sometidos a esta modalidad terapéutica durante los últimos 18 meses, encontrando una respuesta clínica semejante a la publicada por otros autores, con efectos secundarios locales, transitorios y bien tolerados, como: ptosis del párpado superior, lagofthalmos y equimosis periorbitaria. Se concluye que la toxina botulínica, pese a su acción transitoria, es el tratamiento de elección en el blefaroespasmó esencial dada su alta efectividad (del 90% al 95%) en el control de los síntomas y la buena tolerancia en la mayoría de los pacientes; sin embargo, se advierte la importancia de ampliar lo más posible el intervalo de tiempo entre tratamiento y tratamiento debido al riesgo de inducir formación de anticuerpos y a la falta de conocimiento disponible sobre sus efectos secundarios a largo plazo.

Palabras claves: blefaroespasmó, distonía, toxina botulínica, quemodenervación, ptosis, lagofthalmos, retratamiento.

* Trabajo presentado en el XIII Encuentro de Egresados, Instituto Barraquer de América – Escuela Superior de Oftalmología, In Memoriam Prof. JOSE IGNACIO BARRAQUER MONER, Santafé de Bogotá D.C., 21-22 de marzo, 1998.

** Departamento de Estrabismo y Neurooftalmología del Instituto Barraquer de América.
A.A. 091019
Tel. 2187077 - 2188323 Ext. 518. Fax: 6216530.
Santafé de Bogotá D.C.(8), Colombia.

Summary

This article reviews the available literature concerning the basic aspects about essential blepharospasm and its management with botulinum -A toxin. Its pharmacologic action, the recommended dosage and the sites for the administration into the eyelids are described, all together with the postinjection follow-up and readministration protocol. The incidence of potential acute and chronic side effects is discussed. Simultaneously, a preliminary report based on the Instituto Barraquer de América experience in the management of 12 patients with this therapeutic modality is presented, after 18 months follow up, supporting the findings of previously published series. Local, mild and transient side effects included: weakening of the levator muscle (resulting in ptosis), lagophthalmos and ecchymosis. In conclusion, botulinum toxin injection is the treatment of choice for patients with essential blepharospasm; it is well tolerated and constitutes a very effective (90%-95%), although temporary, mode of therapy for controlling the signs and symptoms of this focal dystonia. Nevertheless, because the high risk of inducing humoral antibodies and until further studies on the long-term distant complications are available, it is recommended that patients receive as few life-time doses of toxin as possible, increasing the time between reinjections, consistent with adequate management of their spastic disorder.

Key words: blepharospasm, dystonia, botulinum toxin, chemodenervation, ptosis, lagophthalmos, reinjection.

Introducción

El blefaroespasmo esencial, entendido como la manifestación focal de una distonía craniocervical,⁷ se caracteriza por un cierre de los párpados involuntario e intermitente, causado por contracciones espasmódicas de los músculos orbiculares.^{1,10,4} En el 88% de los casos es binocular (aunque algunas veces asimétrico); se presenta con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, siendo preponderante en pacientes mayores de 60 años.¹⁰ Las manifestaciones clínicas típicamente desaparecen durante el sueño;

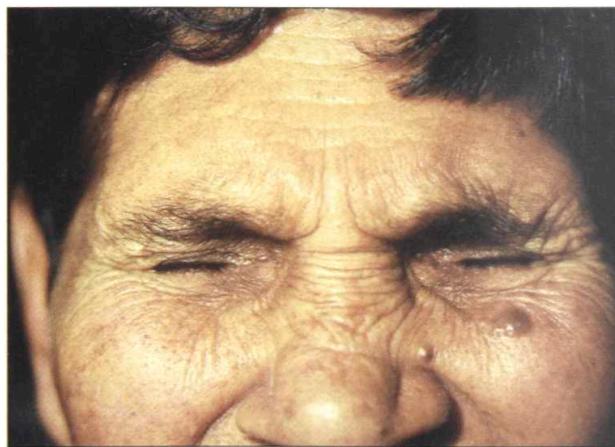


Foto 1A. Paciente de 69 años con blefaroespasmo esencial; obsérvese el signo de Charcot.



Foto 1B. Luego del tratamiento con TB se aprecia la posición natural de las cejas sobre los rebordes orbitarios.



Foto 2. Paciente de 73 años con síndrome de Meige bilateral.

una característica distintiva del blefaroespasmio es la depresión forzada de las cejas por debajo de las márgenes orbitarias superiores, conocida con el nombre de **signo de Charcot**^{5,7B} (fotos 1A y 1B). El blefaroespasmio esencial comunmente se encuentra asociado a, o puede progresar a otra forma de distonía que involucra además disquinesias de los músculos de la porción inferior de la cara, boca mandibula, cuello y paladar blando; tal asociación se llama **síndrome de Meige**^{4,5,10} (foto 2).

En la mayoría de pacientes el blefaroespasmio es idiopático, pero puede verse en enfermedades de los ganglios basales o asociado a lesiones cerebrales, diencefálicas o del tallo cerebral,¹ incluyendo esclerosis múltiple.⁴ Con frecuencia se observa que pacientes que sufren de blefaroespasmio tienen problema de ojo seco, por lo que se ha llegado a describir cierta asociación entre dicha condición y el síndrome de Meige.^{14A} En efecto, en nuestra experiencia en el Instituto Barraquer de América (IBA) una alta proporción de pacientes remitidos para manejo del blefaroespasmio han recibido tratamiento previo para ojo seco con lubricantes tópicos e incluso tapones lagrimales.

El blefaroespasmio esencial es una entidad que tiende a ser progresiva y los síntomas pueden llegar a ser tan severos que incapaciten al paciente en sus funciones cotidianas como trabajar, leer caminar, etc.

Diferentes modalidades terapéuticas han sido utilizadas para el manejo del blefaroespasmio: las diversas opciones farmacológicas (incluyendo antiepilépticos, ansiolíticos, anticolinérgicos, dopaminérgicos, antidopaminérgicos, etc.) y las técnicas quirúrgicas convencionales (miectomía de los músculos orbiculares, neurectomía selectiva del nervio facial y la suspensión frontal) han tenido resultados controvertidos, principalmente por la eficacia cuestionable de las primeras y la alta incidencia de complicaciones locales post-operatorias de las segundas,^{4A,5,7A,10,11,14} comparativamente con la reconocida, aunque transitoria, efectividad de la quemodenervación con toxina botulínica (TB), la cual es considerada hoy en día como el tratamiento de primera línea para el blefaroespasmio esencial.^{7A,10}

La TB es una neurotoxina producida por una bacteria anaeróbica en forma de bacilo gram-positivo y formadora de esporas llamada *Clostridium botulinum* (foto 3), y por otras especies relacionadas, responsable en los humanos del síndrome clínico del botulismo.³ Esta toxina comprende 7 proteínas antigénicamente diferentes, todas ellas similares en estructura y función. Con raras excepciones cada cepa de *Clostridium* produce usualmente un sólo tipo de toxina; los tipos A, B, E y F son los principales serotipos que afectan a los humanos. El tipo A fue el primero en ser aislado y purificado y es el más comunmente usado clínicamente.³



Foto 3: *Clostridium botulinum*: bacilos Gram-positivos, algunos con esporas subterminales. (Tomado de: Finegold SM, et al. Scope Monograph on Anaerobic Infections. Kalamazoo, MI, Upjohn Co., 1972:16. Cortesía del Dr. Guillermo Acevedo de F.)

La primera aplicación clínica en oftalmología de la TB tipo A tuvo su origen en la década de los setenta por el Dr. Alan B. Scott, de San Francisco, como alternativa a la cirugía de estrabismo; subsecuentemente la TB encontró otras aplicaciones en el campo de la oftalmología, incluyendo el manejo del blefaroespasma esencial¹⁰ (tabla 1).

Más recientes aplicaciones de la toxina se han extendido al campo de la estética facial, en el tratamiento de las arrugas cutáneas de la región periorcular y frontal.²

Tabla 1

INDICACIONES PARA EL USO DE TOXINA BOTULINICA EN OFTALMOLOGIA	
1.	ESTRABISMO (PARALITICO, NO PARALITICO)
2.	NISTAGMUS ADQUIRIDO
3.	BLEFAROESPASMO ESENCIAL
4.	ESPASMO HEMIFACIAL
5.	REGENERACION ABERRANTE DEL VII PAR
6.	MIOQUIMIA DE PÁRPADOS
7.	ENTROPION DE PÁRPADOS
8.	ULCERACION Y EXPOSICION CORNEAL
9.	ESTETICA FACIAL PERIOCULAR

Desde 1983 la TB tipo A BOTOX® en Estados Unidos; Dysport® en el Reino Unido ha venido siendo usada formalmente en el tratamiento del estrabismo y del blefaroespasma;³ en diciembre de 1989 la FDA aprobó su uso para el tratamiento de estas dos entidades, en pacientes mayores de 12 años.^{10,15}

Farmacología

La porción neurotóxica de la TB es un polipéptido que consiste en una cadena pesada y una cadena liviana unidas por un enlace disulfuro^{10,3} (fig.1). La toxina tipo A actúa a nivel de la sinapsis neuromuscular a través de un proceso de captación celular activo mediado por receptores de superficie en la membrana presináptica;^{3,7A} la cinética de la captación a nivel de la terminal nerviosa comprende 3 etapas^{3,7,10} (fig. 1):

1. Unión selectiva a los receptores de superficie de membrana a nivel de las terminales nerviosas colinérgicas, mediada por la cadena pesada del polipéptido.

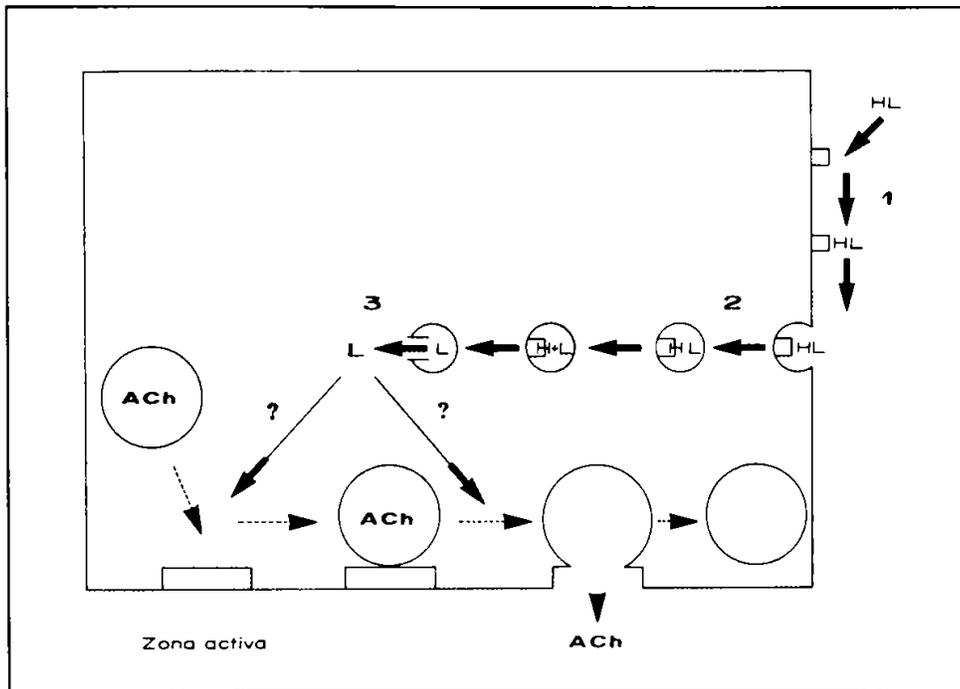


Fig 1. Representación esquemática del mecanismo de acción hipotético de la TB para la inhibición de la liberación de acetilcolina (ACh), a nivel de la terminal colinérgica presináptica en la unión neuromuscular. En condiciones normales, las vesículas cargadas de ACh se dirigen hacia las zonas activas liberando su contenido, en respuesta a un estímulo despolarizante. El polipéptido que representa la toxina (HL), se une a los receptores de membrana (pequeños cuadros: paso 1) y mediante endocitosis (paso 2) pasa al compartimento intracelular donde se separan la cadena pesada (H) y la liviana (L). Bajo condiciones de pH bajo, la cadena pesada se inserta en la membrana vesicular endocitótica y forma canales iónicos que probablemente favorecen la translocación de la cadena liviana hacia el citoplasma (paso 3). El efecto final tóxico de la cadena liviana aún no está claramente definido, pero se sabe que difiere entre los distintos serotipos de la TB. (Tomado de: Jankovic J, Hallett M (eds). *Therapy with Botulinum Toxin*. New York, Marcel Dekker, Inc. 1994:52.)

2. Internalización de la toxina hacia el compartimento intracelular mediante un proceso de endocitosis por vesículas sinápticas reciclables.

3. Parálisis muscular causada por la inhibición (no bien entendida) de la liberación de acetilcolina (ACh); la toxina no inhibe la síntesis o el almacenamiento de ACh pero aparentemente previene el proceso de exocitosis calcio-dependiente.

Dado que la ACh es un neurotransmisor requerido para la iniciación de la contracción muscular, la toxina produce un tipo de denervación química que ha sido empleado clínicamente para debilitar la fuerza de la actividad muscular.

El efecto paralítico de la TB está relacionado con la dosis, y el pico del efecto máximo ocurre 5 a 7 días luego de la inyección.¹⁰ La recuperación de la función motora ocurre

mediante varios mecanismos fisiológicos homeostáticos: aparecen receptores de ACh y canales de sodio extrasinápticos y caen en un 50% los niveles de acetilcolinesterasa a nivel de la unión neuromuscular.^{3,7} Lo más importante es que se ha demostrado (experimentalmente y en humanos), germinación neural y reinervación de las fibras musculares,^{3,4A,7,15} tal proceso regenerativo requiere mínimo 2 a 4 meses en hacerse clínicamente manifiesto y es responsable de la recurrencia de los síntomas de espasticidad luego de un tratamiento exitoso. Este proceso podría estar mediado por factores de crecimiento neurales específicos, liberados por el músculo denervado.³

Histopatológicamente se han descrito cambios morfológicos reversibles en los músculos denervados: así, en estudios de microscopía de luz y electrónica en músculo orbicular, se ha revelado pérdida de miofilamentos, reducción en el área de las fibras musculares y acumulación lisosomal. En los músculos

extraoculares tratados con TB se ha apreciado algún grado de atrofia fibrilar.^{3,7}

La preparación comercial la distribuye Allergan, Inc. (Irvine, CA) Para EE.UU. y latinoamérica. Se suministra en presentación de ampollas de complejo de neurotoxina purificada y liofilizada. Cada ampolla contiene 100 unidades de toxina tipo A de Clostridium botulinum en forma cristalina, 0,5 mg de albúmina humana, y 0,9 mg de cloruro de sodio en forma estéril, secada al vacío, sin preservativos (foto 4). La toxina permanece estable por años, si se guarda en congelador a temperaturas de -5°C ó menos. Una unidad (U) corresponde a la dosis letal media (LD/50) de la ampolla reconstituída, inyectada a ratones por vía intraperitoneal.

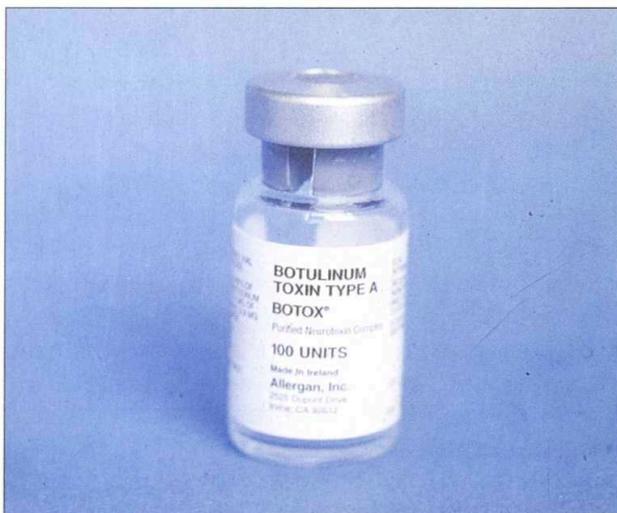


Foto 4. Ampolla de TB tipo A lista para su reconstitución; el interior del envase debe parecer ópticamente vacío.

A continuación se presenta el método de aplicación, la duración del efecto terapéutico, los efectos secundarios potenciales y algunos aspectos relevantes de nuestra experiencia preliminar de año y medio en el IBA, con 12 pacientes afectados de blefaroespasma esencial y manejados con TB tipo A.

Materiales y Métodos

Dilución y aplicación

Para su uso la ampolla debe ser reconstituída (diluída) en solución salina estéril al 0,9%, sin preservativos; puede diluirse a 5 ó 10 U 0,1 ml agregando 2 ml ó 1 ml de sol. salina, respectivamente.⁷ La ampolla reconstituída debe ser de aspecto claro, incoloro y libre de partículas. Debe guardarse nuevamente en el refrigerador y usarse en las primeras 4 horas luego de la dilución.

La piel de los párpados debe estar limpia y libre de maquillaje; si se utiliza alcohol para limpiar la piel, debe dejarse secar bien antes de aplicar la inyección, ya que puede desactivar la toxina. La toxina se envasa en jeringa de insulina de 1ml utilizando una aguja número 25; la aplicación se hace con la aguja número 26 proporcionada con la jeringa.¹² Nuestro esquema terapéutico inicial para pacientes sin ptosis preexistente del párpado superior o de las cejas corresponde al descrito por Wirtschafter y Rubenfeld,¹⁵ así: 5 U subcutáneas en los extremos medial y lateral del párpado superior cerca a línea de las pestañas (fotos 5 y 6), 5 U a 1 cm por fuera de los cantos laterales (fotos 7 y 8) y 5 U en el extremo medial y lateral de la región pretarsal del párpado inferior (fotos 9 y 10); esto suma una dosis inicial de 25 U por ojo, pudiéndose suplementar con 2,5 y 5 U sobre el músculo corrugador de cada lado (fotos 11 y 12). Esta técnica tiene la ventaja de que evita el tercio medio del párpado superior, reduciendo la posibilidad de aparición de ptosis, al igual que la porción media del párpado inferior, minimizando complicaciones como entropion y exposición corneal.^{12A} La dosis inicial debe reducirse en casos de cirugía previa sobre el músculo orbicular (miectomía);¹⁵ así mismo,

es igualmente aconsejable tener precaución con los pacientes sometidos previamente a blefaroplastia, pues en tales casos la interrupción del septum orbitario puede facilitar la difusión de la toxina hacia la órbita, causando limitación funcional de músculos extraoculares, principalmente el oblicuo inferior y el recto inferior;¹² en el párpado superior, el riesgo de ptosis para estos últimos pacientes puede incrementarse hasta 4 veces, en comparación con pacientes no operados previamente.^{12A}

Luego de la inyección, puede recomendarse a los pacientes reducir o suspender la medicación previamente formulada para controlar el blefaroespasmó (Ejem: lorazepam, carbamazepina, clonazepam, etc.). Con el fin de limitar la formación de hematomas en el sitio de la inyección es aconsejable, en lo

posible, suspender el uso de aspirina 2 semanas antes.

De rutina se formula un ungüento lubricante para usar en las noches, con el fin de prevenir exposición corneal durante el sueño, dado el caso en que se presentara debilidad del párpado inferior o incluso ectropion.

Nuestra corta casuística es, hasta el presente, de 12 pacientes tratados; 11 de ellos para blefaroespasmó bilateral (unos pocos con sind. de Meige) y uno solo para blefaroespasmó unilateral. Todos recibieron en la primera aplicación una dosis aproximada de 25 U por ojo. Durante un período de 18 meses, 3 pacientes han requerido retratamiento en 6 oportunidades, ajustándoles la dosis de acuerdo a la respuesta.

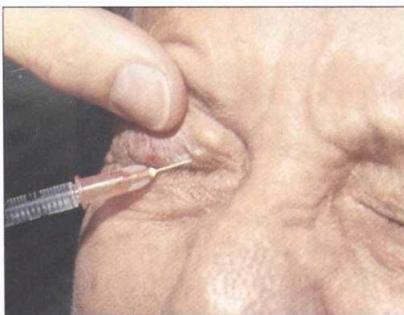


Foto 5

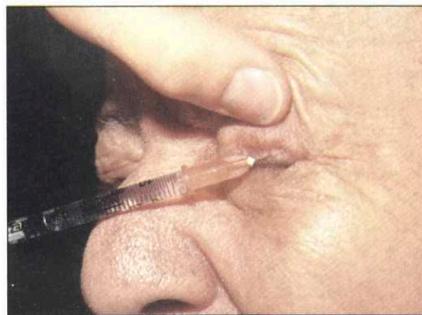


Foto 6



Foto 7

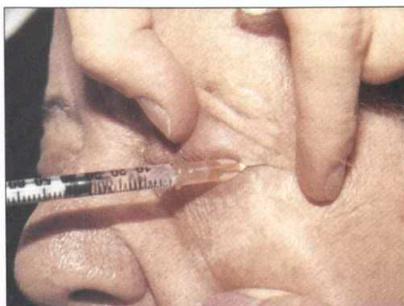


Foto 8

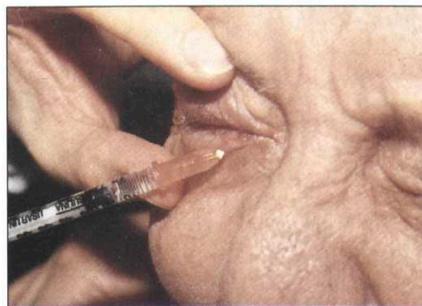


Foto 9

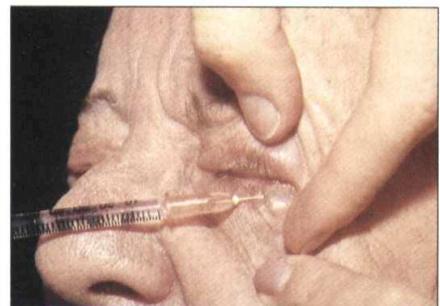
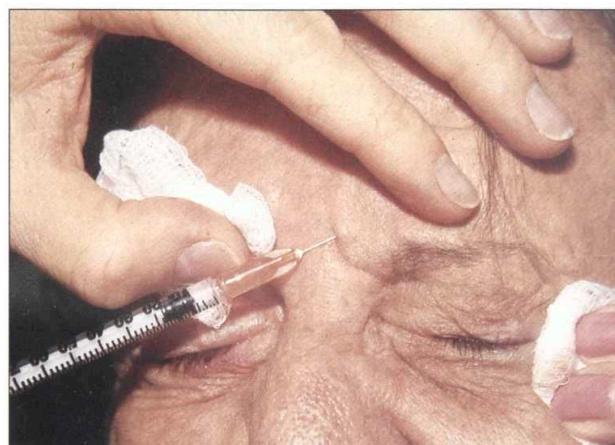
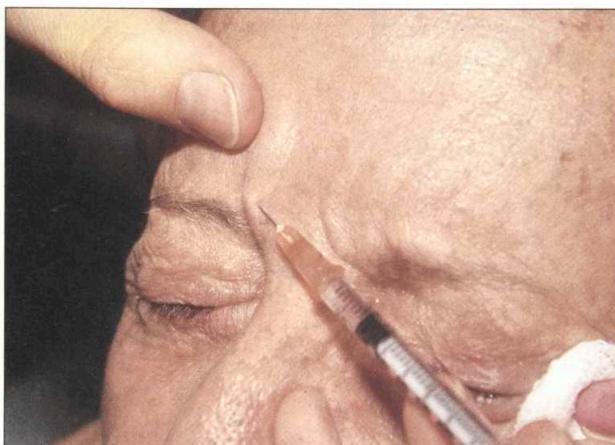


Foto 10

Fotos 5 - 10 Aplicación subcutánea de la TB para el manejo del blefaroespasmó esencial. La inyección debe producir una elevación local, pequeña y circunscrita de la piel. Obsérvese que la aguja se orienta en dirección opuesta al tercio medio de los párpados, con el fin de reducir la difusión de la toxina hacia esa zona, disminuyendo así la posibilidad de efectos secundarios.



Fotos 11 - 12 En caso de espasmo de los músculos corrugadores pueden suplementarse, en forma subcutánea, 2.5 - 5U de toxina a cada lado.

Resultados

Con el fin de apreciar la respuesta, el paciente debe ser visto 1 semana después del tratamiento, ya que los efectos de la toxina se manifiestan días después de la inyección.

Los efectos iniciales se detectan durante los primeros tres días, alcanzando su máxima acción 1 ó 2 semanas después de la inyección. El promedio de duración de la respuesta al tratamiento es de 3 meses;^{12,15} En un 7% de pacientes aproximadamente, se encontrará que el efecto dura menos de 4 semanas y en un 6% de pacientes se apreciará alivio de los síntomas hasta por 6 meses.¹⁵

Frecuentemente, es difícil juzgar objetivamente la efectividad de la toxina debido a que los espasmos varían espontáneamente en su frecuencia e intensidad; así por ejemplo, algunos pacientes pueden acusar síntomas a pesar de una apariencia objetiva de adecuado debilitamiento de los músculos orbiculares, mientras que otros podrán sentirse satisfechos con el tratamiento a pesar de un espasmo residual verificado por el terapeuta. Sin

embargo, la duración de la mejoría sintomática manifestada por el paciente es considerada como el parámetro más importante al juzgar la efectividad de la TB, primando sobre cualquier criterio objetivo.¹⁰

Retratamiento

La duración del efecto menor de 2 meses se considera criterio de respuesta insuficiente a la TB. En caso de que la respuesta al primer tratamiento sea insuficiente, la dosis puede aumentarse e incluso duplicarse en las siguientes reaplicaciones. No es recomendable excederse en más de 300 U de BOTOX para administrar en un periodo de 3 meses;¹⁵ lo más aconsejable es intentar siempre dar un lapso de tiempo lo más amplio posible^{12A} y no menor de 3 meses entre inyección e inyección.¹² En la experiencia de algunos autores, hay pacientes con distonía severa que llegan a requerir inyecciones cada 2 meses;¹⁵ en tales casos se debe aumentar la dosis por aplicación, con el fin de procurar espaciar lo más posible los retratamientos; sin embargo, hay que tener en cuenta que existe un punto en el cual no se logra mayor efectividad terapéutica con dosis altas, sino la aparición

de efectos secundarios como ptosis y ectropion. Dos de nuestros 3 pacientes sometidos a retratamiento han requerido duplicación de la dosis en las siguientes sesiones, logrando un adecuado control de los síntomas durante 3 ó 4 meses, al recibir aprox. 50 U por ojo. En dichos pacientes no hemos encontrado efectos secundarios significativos hasta el momento.

Efectos secundarios locales

La frecuencia de efectos secundarios reportados en la literatura por los diferentes investigadores es muy variable (tabla 2); probablemente ello se deba a los diferentes esquemas terapéuticos (especialmente en lo referente a la dosis y a las técnicas de inyección) empleados por cada uno.⁹

Tabla 2

EFFECTOS SECUNDARIOS LOCALES DE LA TOXINA EN EL TRATAMIENTO DEL BLEFAROESPASMO		
	INCIDENCIA GLOBAL %	RANGO %
PTOSIS	13.0	0 - 52.0
QUERATITIS	4.0	0 - 46.0
EPIFORA	3.5	0 - 20.0
OJO SECO	2.5	0 - 18.0
DIPLOPIA	2.0	0 - 17.0
EDEMA PÁRPADOS	1.6	0 - 30.0
DEBILIDAD FACIAL	0.9	0 - 4.60
LAGOFTALMOS	0.5	0 - 63.6
EQUIMOSIS	0.3	0 - 9.00
ENTR/ECTROPION	0.3	0 - 6.70
DOLOR LOCAL	0.2	0 - 100

Tomado de Dutton, J.J.: Surv. Ophthalmol 41:51 -65, 1996.

Los efectos locales más frecuentemente observados son:³

Ptosis : Es el principal y más frecuente efecto secundario de los pacientes que se someten a este tratamiento.^{12A} Se relaciona con la difusión de la TB a través del septum orbitario o con la aplicación de inyecciones muy profundas, que sobrepasan el septum. Algunos pacientes nunca la experimentan a pesar de múltiples inyecciones y otros la sufren casi cada vez que reciben el tratamiento. Existen casos que manifiestan ptosis repetidamente sólo en un párpado y raramente en el contralateral. Probablemente tal discrepancia resulte de la interacción de algunos factores como: diferencias en la anatomía del septum entre persona y persona, variabilidad en la inervación facial entre ambos lados de la cara, y distintos grados de sensibilidad interindividual del músculo elevador a los efectos de quemodenervación periférica creados por la TB. Se ha establecido en muchos casos, que tanto el grado como la incidencia de la ptosis están directamente relacionados no solamente con la dosis de aplicación, sino también con la aplicación de la inyección en el tercio medio del párpado superior.^{9,12A} Debido a que la TB no actúa sobre las fibras musculares inervadas por el simpático, el músculo de Müller permanece activo;⁸ por tal motivo para el manejo transitorio de esta complicación se han empleado la fenilefreina y la apraclonidina tópicas, con buenos resultados;^{8,13} ambos medicamentos estimulan el músculo de Müller a través de receptores alfa adrenérgicos, incitando su contracción. La ventaja de la apraclonidina sobre la fenilefrina es la mínima dilatación pupilar que produce. Dado que la duración de la ptosis es frecuentemente menor que el alivio del blefaroespasmo, dicha medicación no requiere usarse más allá de 3 a 4 semanas.¹³

Queratitis, Ojo Seco, Lagofthalmos: La mayoría de pacientes tratados muestran defectos de parpadeo debido a debilidad del músculo orbicular, lo que conlleva cierto grado de lagofthalmos con exposición corneal y queratitis inferior consecuentes, todo esto asociado a síntomas de ojo seco. Por tal motivo es recomendable el uso de humectantes tópicos en todos los pacientes que se someten a tratamiento.

Epífora: La pérdida de tono muscular del párpado inferior conlleva necesariamente una alteración en el mecanismo de la bomba lagrimal, lo que puede manifestarse en forma de epífora.

Diplopia: Ocurre por difusión orbitaria de la toxina produciéndose un trastorno en la motilidad ocular, más comunmente causado por compromiso del músculo oblicuo inferior, debido a que dicho músculo está localizado inmediatamente por dentro del reborde orbitario inferior y por detrás del septum orbitario.⁶ Tal localización hace que este músculo sea especialmente vulnerable a los efectos de la toxina inyectada profundamente en la porción media del párpado inferior; por tal motivo es prudente evitar la inyección a nivel del tercio medio del párpado inferior. La recuperación es completa en un término de 1 ó 6 semanas. La diplopia también ha sido reportada como consecuencia de la difusión de la TB hacia el músculo recto superior.^{4A}

Edema de párpados: Edema palpebral de varios días, hasta de 1 semana de duración, se ha descrito en algunos pacientes luego de la inyección de la toxina. Puede pasar inadvertido (por lo que su incidencia podría ser mayor) si el paciente no lo menciona o si el examinador no repara en registrarlo.

Debilidad facial: Dado que la capa de tejido conectivo entre el sistema aponeurótico muscular superficial y los músculos faciales permite una fácil disección por edema y sangre que fluyan desde los párpados hacia la parte inferior de la cara, gracias a la influencia de la fuerza de gravedad, de igual forma la TB puede difundir en forma descendente dando como resultado sensación de debilidad en el tercio inferior de la cara y la boca. Aunque usualmente con consecuencias menores, puede llegar a presentarse caída de la comisura facial y babeo. Pese a que la incidencia de tal complicación es baja (0,9%) cuando se inyecta exclusivamente el m. orbicular, puede incrementarse hasta el 12% cuando la toxina se aplica en el tercio medio o inferior de la cara, para casos de espasmo hemifacial o distonía oromandibular.

Equimosis: La equimosis y la formación de hematomas son más comunes en pacientes con telangiectasias, fragilidad capilar y en aquellos que reciben medicamentos como esteroides o aspirina. Puede ser que la incidencia sea mayor del 0,3% ya que las pequeñas equimosis no son consideradas como complicación por la mayoría de investigadores. Usualmente se resuelve sin secuelas en 1 ó 2 semanas.

Entropion y Ectropion: Tales malposiciones del párpado inferior no son complicaciones usuales del tratamiento con TB; probablemente se relacionan con laxitud horizontal involucional preexistente del párpado inferior y con redundancia de sus retractores. El debilitamiento del m. orbicular causado por la TB puede potenciar tales anomalías anatómicas, en pacientes predispuestos, por la reducción del tono de las lamelas musculares anteriores. En tales pacientes es preferible evitar la inyección de la toxina en el párpado inferior ya que los síntomas por irritación o exposición corneal pueden ser más molestos que el mismo espasmo muscular.^{3,12A}

Dolor Local: Aunque la manifestación de dolor al momento de la inyección ha sido notada en un 100%, la incidencia de dolor local lo suficientemente intenso como para causar una respuesta desfavorable para el paciente ha sido considerada tan baja como del 0,2%. Tales niveles de dolor probablemente están relacionados con la técnica de aplicación de la inyección y con el umbral de cada paciente al dolor. Para los pacientes en que el dolor representa un problema serio, se ha ensayado en Estados Unidos una crema anestésica tópica, diseñada originalmente para procedimientos de venopunción en pediatría.

Efectos secundarios infrecuentes ³

Tabla 3

EFECTOS SECUNDARIOS NO FRECUENTES DE LA TOXINA EN EL TRATAMIENTO DEL BLEFAROESPASMO		
VISION BORROSA	0.2	0 - 2.1
ADORMECIMIENTO FACIAL	0.1	0 - 4.0
PTOSIS DE CEJAS	0.03	0 - 0.7
NAUSEA	0.03	0 - 5.9
DISFAGIA	0.05	0 - 3.4
DISFONIA	0.02	0 - 0.7

Visión Borrosa: En la gran mayoría de casos es secundaria a exposición corneal y a irregularidades en la película lagrimal asociadas a débil parpadeo y lagofthalmos. En los pacientes que experimentan epífora refleja, el aumento del lago lagrimal puede causar visión borrosa, en infraversión, durante la lectura.

Adormecimiento Facial: La sensación de adormecimiento en el área de distribución del nervio infraorbitario, parece resultar de trauma mecánico directo sobre las terminaciones



Foto 13A. Paciente de 53 años con blefaroespasmo esencial previo al tratamiento.



Foto 13B. Un mes luego del tratamiento con TB (aplicada en otra institución), se aprecia ptosis leve del párpado superior derecho.



Foto 14. Paciente en primera semana post-tratamiento para blefaroespasmo esencial unilateral izquierdo: se advierte lagofthalmos con deficiente fenómeno de Bell; sin embargo, no se presentaron signos de lesión por exposición del epitelio corneal. Teniendo en cuenta tal efecto, en los retratamientos futuros podría ensayarse omitir la inyección de TB en el párpado inferior.

nerviosas sensitivas, bien sea provocado por la introducción de la aguja o bien por compresión de la solución inyectada alrededor del foramen infraorbitario.

Ptosis de Cejas: Es una condición frecuente en pacientes de edad avanzada debida a la pérdida involucional de sostén de la galea aponeurótica del músculo frontal (fotos 16 A y B). En pacientes predispuestos, el debilitamiento que causa la TB sobre el m. frontal puede precipitar una "caída de la ceja". La incidencia real de esta complicación se desconoce ya que frecuentemente pasa inadvertida tanto por el paciente como por el examinador. En la mayoría de casos no tiene significado clinico a menos que esté asociada a ptosis significativa del párpado superior.

Disfagia, Disfonía: Han sido reportadas como casos aislados luego del empleo de TB para blefaroespasmos; tales sintomas podrian ser consecuencia de la difusión del fármaco hacia el plexo faringeo y músculos adyacentes.

De todos los efectos locales anteriormente expuestos, hemos presenciado: Ptosis del párpado superior (1 caso) no referida por el paciente (fotos 13A y 13B). Lagofthalmos (2 casos) sin repercusión sobre el epitelio corneal (foto 14). Dolor local tolerable al momento de la inyección y Equimosis periorbitaria insignificante para el paciente (fotos 15A y 15B).

Efectos Secundarios Distantes

Náusea, prurito (sin rash cutáneo asociado), malestar general y estasis biliar (tabla 4) han sido reportados en algunos pacientes;³ su relación causa-efecto con la administración de TB es especulativa, hasta el presente. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la TB se liga a receptores específicos de las terminaciones nerviosas colinérgicas y que tales terminales se encuentran no solamente a nivel de las uniones neuromusculares de los músculos esqueléticos,

Tabla 4

EFECTOS SECUNDARIOS DISTANTES DE LA TOXINA BOTULINICA	
*	NAUSEA
*	PRURITO
*	SOMNOLENCIA - MALESTAR
*	ESTASIS BILIAR

sino también a lo largo del sistema nervioso autónomo. Es así como el bloqueo colinérgico del sistema nervioso autónomo puede causar hipotensión, náusea, vómito, dolor abdominal, dilatación pupilar, y posiblemente también contribuya a causar disfagia y disminución en el control del esfínter vesical.³

Ninguno de nuestros pacientes, hasta la fecha, ha referido efectos distantes luego de la inyección de la toxina.



Foto 15A. Blefaroespasmos esencial previo al tratamiento. Se observa como esta paciente ha recurrido a la colocación de cintas adhesivas en los párpados superiores para lograr una abertura palpebral que le permita deambular



Foto 15B. Cuatro días luego de la aplicación de la toxina hay adecuada abertura de las hendiduras palpebrales y equimosis periorbitaria inferior derecha.

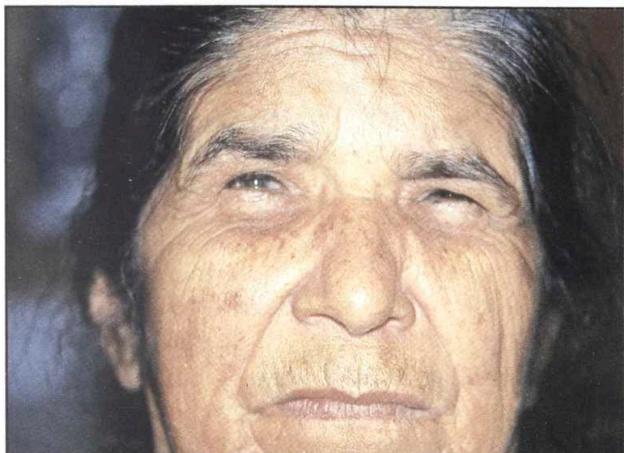


Foto 16A. Caso corresponde a la misma pte. de la foto 2: en el intervalo de relajación del blefaroespanto (previa aplicación de TB). hay presencia de ptosis significativa del párpado superior y ptosis leve en la ceja del lado izq.

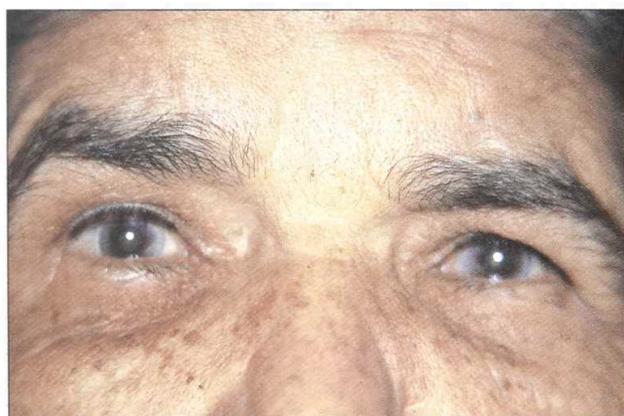


Foto 16B. Sesenta y nueve días post-tratamiento: persiste inmodificable el grado de ptosis involutiva de la ceja (pese a la aplicación adicional de TB sobre los músculos corrugadores) y se ha reducido la ptosis del párpado superior izq., como consecuencia de la eliminación del espanto muscular.

Efectos a Largo Plazo (tabla 5)

Atrofia Muscular: En el contexto clínico de la utilización de la TB, todos los estudios han mostrado completa recuperación de la función neuromuscular luego de varios meses;^{3,9} igualmente se ha demostrado que el intervalo de tiempo entre inyección e inyección, en que el paciente permanece libre de síntomas, no aumenta a pesar de múltiples retratamientos;

así mismo, no parece posible reducir la dosis, con el tiempo, al cabo de varias aplicaciones.⁹ Aunque hasta el presente no se han documentado cambios morfológicos significativos en el músculo orbicular inducidos por la TB, aún no está claro el efecto que pueda presentarse a más largo plazo, luego de varias décadas de su uso.³

Debilidad Generalizada: Se considera como el efecto potencial más significativo. Evidentemente, en el tratamiento del blefaroespanto se ha registrado una incidencia de debilidad generalizada entre el 0,2-2,0%;^{3,4} con dosis bajas entre 25-50 U de TB la incidencia ha sido del 0,06%. Sin embargo, luego de la administración de dosis entre 100-280 U para el tratamiento de tortícolis, la incidencia de debilidad generalizada se ha situado en un rango alto, entre 5-20%. Por otra parte, se ha observado que los pacientes con enfermedad neuromuscular asintomática de base (v. gr.: Miastenia Gravis, Sind. de Eaton Lambert), presentan un mayor riesgo de desarrollar debilidad muscular generalizada luego de inyecciones locales de TB.³

Anticuerpos Anti-Toxina Botulínica (AC Anti-TB): La TB es una potente neurotoxina capaz de inducir anticuerpos en humanos.

Tabla 5

EFECTOS SECUNDARIOS A LARGO PLAZO CON EL USO DE TOXINA BUTULINICA		
- ATROFIA MUSCULAR		
- DEBILIDAD GENERALIZADA (0.2 - 2.0%)		
- AC ANTI-TB	(4%	< 500 U/año
	100%	> 2000 U/año)

Aparentemente la incidencia para la formación de tales anticuerpos está en función de: la dosis total acumulada, la carga antigénica por dosis y el intervalo de tiempo entre inyecciones.⁷ Así, se ha registrado una incidencia del 4% para una dosis total acumulada, en un año, menor de 500 U, y del 100% para dosis mayores de 2000 U³ (tabla 5). Se concluye que pequeñas dosis de toxina administradas durante largos periodos de tiempo pueden inducir el desarrollo de anticuerpos. Para los pacientes que desarrollen anticuerpos se están ensayando otros serotipos de TB, como el **B** y **F**:³ con esta última se ha reportado éxito terapéutico.⁷

Contraindicaciones Relativas

Algunas condiciones preexistentes deberán tenerse en cuenta como posibles contraindicaciones para inyectar la TB, al momento de la valoración del paciente previa al tratamiento:¹⁵

Locales:

- Ptosis palpebral o de cejas
- Excesiva dermatochalasis de párpados
- Infección local al momento de la inyección

Sistémicas:

- Trastornos de la coagulación (uso reciente de aspirina)
- Miastenia Gravis
- Sind. de Eaton-Lambert

- Uso de Aminoglucósidos (?) (por exacerbación de los efectos del botulismo sistémico, pero probablemente no del tratamiento con TB).

- Embarazo (varias mujeres han sido inyectadas durante el primer trimestre, sin presentar complicaciones).

- Historia de botulismo (no se han presentado anafilaxis ni manifestaciones alérgicas al momento del tratamiento con TB, en pacientes con AC Anti-TB comprobados).

Discusión

La TB tipo A se ha constituido en un tratamiento efectivo y seguro para el blefaroespasma esencial, ya que más del 90% de pacientes experimentan mejoría significativa, a diferencia de otras modalidades terapéuticas como el manejo farmacológico o las técnicas quirúrgicas tradicionales: estas últimas quizá debieran reservarse para ese pequeño grupo de casos (0-10%) que muestra una respuesta fallida a la quemodenervación farmacológica con TB.^{4,14}

La principal desventaja de este tratamiento es su naturaleza transitoria, lo que sumado con el alto costo comercial que representa cada ampolla, limita las posibilidades de cierto núcleo de pacientes para lograr la continuidad con la terapia que los liberaría de síntomas por prolongados lapsos de tiempo.

Como bien se ha podido comprobar en forma preliminar con el reducido grupo de pacientes previamente presentado, en general las complicaciones con la toxina tienden a ser leves y transitorias, lo que hace que los efectos secundarios antes mencionados sean ordinariamente tolerables para las personas que los sufren y además preferibles a las severas limitaciones psíquicas y físicas que imponen los episodios de blefaroespasma: esto supone en el paciente una motivación personal para el seguimiento del tratamiento a través del tiempo.^{6,9} Sin embargo, algunos posibles efectos locales y distantes infrecuentes aún no han podido ser descifrados por completo a largo plazo. Hasta tanto no se tenga un mejor

conocimiento de tales efectos es preferible repetir el menor número posible de veces las sesiones de retratamiento para cada caso en particular, siendo, eso sí, consecuentes con un adecuado control de los síntomas asociados a la distonía.

Referencias

1. Aramideh M, Ongerboer de Visser BW, Holstege G, Majoie CBLM, Speelman JD. Blepharospasm in association with a lower pontine lesion. *Neurology* 1996; 46: 476-78.
2. Carruthers JDA, Carruthers A. Botulinum A exotoxin in clinical ophthalmology. *Can J Ophthalmol* 1996; 31 (7): 389-400.
3. Dutton JJ. Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasms, short- and long-term, local and systemic effects. *Surv Ophthalmol* 1996; 41: 51-65.
4. Dutton JJ, Buckley EG. Long-term results and complications of Botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm. *Ophthalmology* 1988; 95: 1529-34.
- 4A. Elston JS. Long-term results of treatment of idiopathic blepharospasm with botulinum toxin injections. *Br J Ophthalmol* 1987; 71: 664-68.
5. Engstrom PF, et al. Effectiveness of Botulinum toxin therapy for essential blepharospasm. *Ophthalmology* 1987; 94: 971-75.
6. Frueh BR, Musch DC. Treatment of facial spasm with Botulinum toxin. An interim report. *Ophthalmology* 1986; 93: 917-23.
7. Gonnering RS. Pharmacology of Botulinum toxin. *Int Ophthalmol Clin* 1993; 33(4): 203-26.
- 7A. Jankovic J. Botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm. In: Jankovic J, Tolosa E, ed. Facial dyskinesias. *Advances in Neurology*; vol 49. New York: Raven Press, 1988: 467-72.
- 7B. Katz B, Rosenberg JH. Botulinum therapy for apraxia of eyelid opening. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 718-19.
8. Lingua RW. Sequelae of Botulinum toxin injection. *Am J Ophthalmol* 1985; 100:305-7.
9. Nüßgens Z, Roggenkämper P. Long-term treatment of blepharospasm with botulinum toxin type A. *German J Ophthalmol* 1995; 4: 363-7.
10. Osako M, Keltner JL. Botulinum A toxin (Oculinum®) in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1991; 36: 28-46.
11. Roggenkämper P, Nüßgens Z. Frontalis suspension for essential blepharospasm unresponsive to botulinum toxin therapy. First results. *German J Ophthalmol* 1993; 2: 426-28.
12. Savino PJ. Uso de la toxina botulínica en neurooftalmología. *Simposio Interamericano de Neuro- oftalmología*, Santafé de Bogotá, mayo 9-11, 1996.
- 12A. Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 347-50.

MANEJO DEL BLEFAROESPASMO ESENCIAL CON TOXINA BOTULINICA

13. Singer M: Botulinum toxin treatment of essential blepharospasm and hemifacial spasm. *Ophthalmology* 1996; 103 (3): 348.

14. Small RG: Facial neurectomy an option for blepharospasm. American Academy of *Ophthalmology: EyeNet*, october 1997: 17.

14A. Tsubota K, Fujihara T, Kaido M, Mori A, Mimura M, Kato M. Dry eye and Meige's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 439-42.

15. Wirtschaffer JD, Rubinfeld M. Botulinum toxin injections for treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *Int Ophthalmol Clin* 1991; 31(4): 117-132.