

ARTÍCULO ORIGINAL

Resultados del tratamiento de las distonías focales en el adulto con el uso de toxina botulínica A3

Dr. Bárbaro José Martínez Brito, Lic. Mayelín Quintero Pérez, Dra. Mabel Reyes Rosa

Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Villa Clara, Cuba

RESUMEN

La toxina botulínica es un fármaco de uso local que ha demostrado mundialmente su eficacia en el tratamiento de las distonías focales en el adulto, por encima de los medicamentos orales e incluso, de la intervención quirúrgica, razón que motivó la apertura de una consulta externa para tratar a los pacientes sin necesidad de ingreso en el Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milián Castro" en el año 2003. Se realizó un estudio descriptivo, transversal en los pacientes con distonías focales en el período comprendido de enero de 2004 a diciembre de 2013. La población de estudio estuvo conformada por los pacientes con distonías focales atendidos en la Consulta de toxina botulínica (171) y coincidió con la muestra. La edad de presentación más frecuente de las distonías focales fue de 40-60 años, predominaron el sexo femenino y el color blanco de la piel y la distonía más frecuentemente tratada fue el blefarospasmo. Al mes de aplicado el tratamiento con la toxina botulínica la respuesta satisfactoria predominó en la mayoría de las distonías, excepto en la distonía laríngea por abducción. El 86.5% de los pacientes, luego de aplicarse el medicamento, se incorporaron a la vida social y laboral.

Palabras clave: toxina botulínica, trastornos distónicos, resultado del tratamiento

ABSTRACT

Botulinum toxin is a local drug use which worldwide has proven its effective in the treatment of focal dystonia in adults over oral medications and even surgery, provoking the opening of an outpatient clinic to treat patients without income at "Arnaldo Milián Castro" University Provincial Hospital in 2003. A descriptive, cross-sectional study was performed in patients with focal dystonia in the period of January 2004 to December 2013. Study population consisted of patients with focal dystonia attended in the botulinum toxin clinical office (171) and agreed with the sample. The most frequent age of presentation of focal dystonia was 40-60 years, females and white skin color predominated and dystonia more often treated was the blepharospasm. A month of having applied the treatment with botulinum toxin, satisfactory response predominated in the majority of dystonias, except in laryngeal dystonia by abduction. 86.5% of patients, after applying medication, they incorporated to the social and labor life.

Key words: botulinum toxins, dystonic disorders, treatment outcome

INTRODUCCIÓN

La historia del *Clostridium botulinum* se inicia oficialmente en 1820 con las investigaciones realizadas por Justinus Kerner (1786-1862) sobre los envenenamientos producidos por salsas con carne, conocidos como botulismo (de botulus, salsa).¹ Tanto en Württemberg como en el gran ducado de Baden eran frecuentes las intoxicaciones por el veneno de los embutidos o alantiasis; la alta mortalidad impactó a Kerner y también a Paulus, que prosiguió las investigaciones en 1834. Müller publicó en 1869 y 1870 extensas monografías sobre el tema.^{2,3} A lo largo del siglo pasado el interés se centró cada vez más en los embutidos y hasta el mismo Virchow, que abominaba las bacterias, las buscó infructuosamente en estos alimentos.⁴ Van den Corput postuló que el agente causal era un hongo, que denominó *Sarcina botulínica*, pero ninguno pudo cultivarlo.⁵ Después se observó que el veneno se encontraba en el centro de los embutidos y hasta llegó a hablarse de un ácido botulínico; sin embargo, el hecho más claro es que ninguna de estas sustancias podía reproducir en animales de laboratorio la característica parálisis del botulismo.⁶⁻⁸ Entre 1895 y 1897 los Especialistas en Microbiología Emile Pierre Van Ermengem y de Ghent (belgas) y Wilhelm Kempner (alemán) demostraron que el botulismo era causado por la toxina de un bacilo anaerobio. Todo comenzó en diciembre de 1895, en la Villa de Ellezelles, Hainault, Bélgica, en la que enfermaron 34 personas con síntomas que incluyeron estrabismo, diplopía, ptosis palpebral, afonía y disfagia.^{9,10} Van Ermengem halló esporas de un bacilo anaerobio que denominó *Bacillus botulinus*; además, utilizó un filtrado del cultivo, libre de bacilos y de esporas, pudo reproducir en animales de laboratorio signos de parálisis y demostró la existencia de una toxina.¹¹

Al trabajar con la cepa del belga, Kempner logró producir, en cabras, una antitoxina neutralizante cuatro años después, al investigar en Darmstadt una epidemia provocada por la ingestión de porotitos en conserva. Este último brote fue muy significativo pues era la primera vez que se involucraban alimentos vegetales en el botulismo.⁸

El primer brote documentado de botulismo en Chile, en la década de los setenta, fue provocado por porotitos en conserva preparados para consumo interno por religiosas de una colectividad española.^{12,13} El interés por estudiar la toxina recrudesció a raíz de dos hechos: primero, la aparición de casos de botulismo en lactantes por la ingestión de miel, y segundo, su posible uso terapéutico.¹⁴ En 1976 describió Pickett los primeros casos de botulismo infantil, aunque Arnon, que ha estudiado el problema a fondo, piensa que en 1931 ya se habían presentado otros, no debidamente diagnosticados.¹⁵ Arnon logró reunir una casuística de 26 lactantes, menores de un año, que enfermaron entre los 14 y los 351 días de vida porque sus torpes padres les dieron a comer miel que contenía entre diez y cien esporas¹⁶ -si se considera que la toxina botulínica es el veneno más potente conocido, con una dosis letal de 1mg/kg peso corporal, los efectos fueron desastrosos-; algunos niños tuvieron muerte súbita.

En 1968 los norteamericanos Allan Scott y Edward Schantz le tomaron la palabra e iniciaron los estudios de las bondades curativas de la toxina botulínica. Carl

Lamanna obtuvo la toxina botulínica tipo A en su forma más pura y cristalina. Schantz pudo proporcionar a Scott la preparación que, con permiso de la American Food and Drug Administration en 1989, inoculó a voluntarios humanos que sufrían de estrabismo, previo ensayos en monos rhesus; pronto las indicaciones se extendieron al blefarospasmo, ciertas formas de tortícolis y el espasmo hemifacial. En 1990 se crearon guías de indicación y aplicación de la toxina botulínica en el National Health Institutes.¹⁷

Mecanismo de acción

La toxina botulínica produce denervación transitoria que se manifiesta por parálisis de la musculatura inervada por el músculo estriado o el autonómico. Específicamente, la neurotoxina inhibe la transmisión de potenciales de acción a nivel de la unión neuromuscular de la unidad motora y a nivel preganglionar.¹⁵⁻¹⁷

En consecuencia, se evita la liberación de la acetilcolina al espacio sináptico y se produce la parálisis flácida del músculo o se impide la función de la glándula exocrina correspondiente. 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.¹⁸

La toxina botulínica A está ampliamente comercializada y disponible como Botox® (Allergan, Inc) en América, Xeomin® (Merzcompany) en Alemania y como Dysport® (Speywood) en otros países europeos. En China también se produce toxina botulínica tipo A para uso clínico (Lanzhou®).⁷ La toxina botulínica tipo B, aunque en menor medida, también está en el mercado, disponible como Myobloc® (ElanPharmaceuticals) en Estados Unidos y Neurobloc® (Elan Pharmaceuticals) en Europa.¹⁹

La toxina botulínica se aceptó internacionalmente como herramienta terapéutica a partir de sus marcados beneficios, observados en el manejo de pacientes con distonía, trastorno del movimiento caracterizado por contracciones musculares sostenidas que causan movimientos de torsión repetidos y posturas anómalas. Actualmente la inyección de toxina botulínica se considera el tratamiento de elección en la distonía focal y segmentaria.^{18,20}

Las distonías focales constituyen un problema que no solo afecta al sujeto en su medio laboral con su costo económico equivalente en certificados médicos y la pronta jubilación por su condición médica, además son enfermedades con una marcada significación social y familiar, por las limitaciones a sus actividades cotidianas y la carga psicológica que implica.

En Cuba comenzó a utilizar la toxina botulínica A3 en las distonías focales el Dr. Carlos Maragoto Rizo, del Centro Internacional de Restauración Neurológica de la Ciudad de La Habana. Antes del año 1998 en la Provincia de Villa Clara los pacientes descompensados se ingresaban en el Servicio de Neurología del Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milián Castro" y eran sometidos a tratamiento farmacológico (trihexifenidilo, levodopa) con sus conocidos efectos adversos gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos) y neurológicos; en el año 2002 el Dr. Bárbaro Martínez Brito logró la descentralización de esa consulta en la capital. Para someterse a este procedimiento los enfermos debían ingresar en la Sala de Neurología del hospital. En el año 2003 se creó la consulta externa

especializada en distonías para tratar a los pacientes sin necesidad de ingreso y se aplicó en las distonías focales, específicamente el blefaroespasma, la distonía cervical, la distonía laríngea (adducción y abducción) y la oromandibular (con cierre distónico, apertura distónica y musculatura orofacial) con una frecuencia de tres a cuatro veces al año, teniendo en cuenta la respuesta al medicamento, la cantidad de aplicaciones y la edad.

Mediante esta investigación se espera obtener beneficios como la mejoría clínica de los pacientes al evitar el uso de fármacos orales y las intervenciones quirúrgicas (rizotomía, ramisectomía y miotomía) por el riesgo que implican y un gran ahorro de recursos económicos en términos de certificados médicos y pronta jubilación y de estadía hospitalaria pues es un procedimiento ambulatorio, además de la pronta incorporación a la vida laboral y familiar y el alivio psicológico que lleva implícito. Por todo lo anteriormente expuesto se propuso determinar los resultados del uso de la toxina botulínica A3 en el tratamiento de las distonías focales en el adulto.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, transversal con los pacientes con distonías focales en el período comprendido de enero de 2004 a diciembre de 2013. La población de estudio estuvo conformada por los pacientes con distonías focales atendidos en la Consulta de toxina botulínica a los que se les aplicó el medicamento en ese período de tiempo. A través de un muestreo intencional no probabilístico quedó constituida la muestra por 171 pacientes.

- Criterios de exclusión: embarazadas o en períodos de lactancia y puerperio, enfermedades inmunosupresoras, pacientes con enfermedades neuromusculares como la miastenia gravis o la esclerosis lateral amiotrófica, pacientes con tratamiento con aminoglucósidos u otros fármacos que pueden interferir con la unión neuromuscular.
- Métodos de obtención de la información: los datos necesarios para el desarrollo de esta investigación fueron obtenidos de una base de datos confeccionada a partir de la tarjeta de control de la administración de la toxina botulínica A3 (anexo 1) que consta en la consulta y en la que están registrados todos los pacientes a los que se les ha administrado este medicamento.
- Procesamiento estadístico: para procesar la información se utilizó una computadora de mesa Pentium V con ambiente de Windows XP, así como Excel y Word en la confección de tablas, gráficos y documentos; además del paquete SPSS versión 15.0 para el análisis estadístico. Las variables cualitativas se expresarán en frecuencias absolutas y por cientos.
- Consideraciones éticas: Los resultados de esta investigación solo tendrán fines científicos y no se incluirán datos que puedan identificar a los integrantes, solo se publicarán con el consentimiento de la institución donde se realizará el estudio.

RESULTADOS

En la tabla 1 se relacionan los grupos etarios según el sexo y el color de la piel, el 63.1% de la muestra eran féminas y predominó el color de la piel blanco (95.9%); fueron más frecuentes las distonías focales en las edades comprendidas entre 50-59 años.

Tabla 1. Distribución de los pacientes según el sexo, el color de la piel y la edad

Variables en estudio		No. pacientes	%
Sexo	Femenino	108	63.1
	Masculino	63	36.8
Color de la piel	Blanco	164	95.9
	No blanco	7	4.09
Grupo de edades	20-29 años	3	1.7
	30-39 años	8	4.6
	40-49 años	41	23.9
	50-59 años	44	25.7
	60-69 años	35	20.4
	Más de 70 años	40	23.3
Total		171	100

Fuente: base de datos de la Consulta de toxina botulínica

La distribución de los pacientes según el tipo de distonías se refleja en la tabla 2: la más frecuente fue el blefaroespasma (51.4%), seguido de la distonía cervical (21.05%) y de la oromandibular en su variante de afectación de musculatura orofacial.

Tabla 2. Distribución de los pacientes según el tipo de distonía

Tipo de distonías	No. pacientes	%
Blefaroespasma	88	51.4
Distonía cervical	36	21.05
Distonía laríngea		
- Adducción	10	5.8
- Abducción	4	2.3
Distonía oromandibular		
- Musculatura orofacial	17	9.9
- Con cierre distónico	6	3.5
- Con apertura distónica	10	5.8
Total	171	100

Fuente: base de datos de la Consulta de toxina botulínica

En cuanto a la respuesta al tratamiento al mes de aplicada la toxina botulínica fue satisfactoria en un 86.5%, medianamente satisfactoria en el 10.5% y no satisfactorio en un 2.9% (tabla 3).

Tabla 3. Respuesta al tratamiento al mes de aplicada la toxina botulínica

Distonías	Respuesta al tratamiento al mes					
	Satis- factorio	%	Medianamente satisfactorio	%	No satisfactorio	%
Blefaroespasma	80	90.9	8	9.09	-	-
Distonía cervical	28	77.7	6	16.6	2	0.05
Distonía laríngea						
- Adducción	10	100	-	-	-	-
- Abducción	-	-	1	25	3	75
Distonía oromandibular						
- Musculatura orofacial	14	82.3	3	17.6	-	-
- Con cierre distónico	6	100	-	-	-	-
- Con apertura distónica	10	100	-	-	-	-
Total	148	86.5	18	10.5	5	2.9

Fuente: base de datos de la Consulta de toxina botulínica

La tabla 4 evalúa el tiempo de reincorporación a la vida social: el 86.5% se incorporó en menos de un mes, el 10.5% de uno a tres meses y solo cinco pacientes de 171 se reincorporación a la vida social en más de tres meses.

Tabla 4. Tiempo de reincorporación a la vida social

Tiempo de reincorporación a la vida social	Menos de un mes	%	De uno a tres meses	%	Más de tres meses	%
Total de pacientes	148	86.5	18	10.5	5	2.9

Fuente: base de datos de la Consulta de toxina botulínica

DISCUSIÓN

El 63.1% de la muestra correspondió al sexo femenino, predominó el color de la piel blanco (95.9%) y fueron más frecuentes las distonías focales en las edades comprendidas entre 40-60 años; según Jankovic es más frecuente entre la quinta y la sexta décadas de la vida, con mayor incidencia en las mujeres en proporción de 3-1.²⁰ La distonía más frecuentemente tratada fue el blefaroespasma (51.4%), que es el trastorno que con más frecuencia se detecta en varias series.¹⁷ Al mes de aplicado el tratamiento con la toxina la respuesta satisfactoria predominó en la mayoría de las distonías, excepto en la distonía laríngea por abducción; en las demás enfermedades la respuesta estuvo por encima de un 75% y se destacaron con un 100% la distonía oromandibular (con cierre distónico y apertura distónica) y la distonía laríngea (adducción). Cuando se comparan estos resultados con estudios internacionales los hallazgos son similares, por ejemplo, en un estudio realizado en el año 2011 Koman, de Gran Bretaña, encontró una respuesta satisfactoria en un 72% de los pacientes con distonías,¹⁶ para Alvareva-Hernández, en los Estados Unidos, en ese mismo año, fue de un 80%¹⁸ y para Verplancke, en Rusia, en 2010, fue de un 90%;¹⁵ sin embargo, los tres estudios informaron que la peor respuesta fue en la distonía laríngea por abducción, lo que coincide con los resultados obtenidos en este estudio. Al parecer esta enfermedad, por las condiciones anatómicas, no tiene una adecuada respuesta al

uso de la toxina, aunque Koman, en Gran Bretaña, en el año 2011, tuvo una respuesta no satisfactoria de un 10% en la distonía cervical;¹⁶ en este estudio fue de un 0.05%, la segunda que menor respuesta tuvo a la aplicación del medicamento, lo que dice que estos resultados están al alcance de estudios internacionales.

En este trabajo la edad de presentación más frecuente de las distonías focales fue de 40-60 años y predominaron el sexo femenino y el color blanco de la piel; fue la distonía más frecuentemente tratada el blefaroespasmó; al mes de aplicado el tratamiento con la toxina botulínica la respuesta satisfactoria predominó en la mayoría de los pacientes, con pronta incorporación a la vida social y laboral.

ANEXOS

Anexo 1. Tarjeta de control de la administración de la toxina botulínica A3

Nombre y apellidos:						
Sexo:		Color de la piel:		Edad:	CI:	
Dirección:						
Diagnóstico:						
Fecha de inicio de la enfermedad:		Fecha de inicio del tratamiento:		Años de tratamiento:		
Músculos afectados:		Dosis:		Dosis total a administrar:		
		Tiempo de reincorporación a la vida social (marque con una x)		Menos de un mes	De uno a tres meses	Más de tres meses
Años	Día/mes	Día/mes	Día/Mes	Día/mes	Día/mes	

Anexo 2. Escala de Jankovic (JRS) para medir severidad del blefaroespasmó

Severidad	0: ninguno	<input type="checkbox"/>
	1: aumento del parpadeo con la presencia de estímulos externos (ej. luz, viento, lectura, conducir, etc.)	<input type="checkbox"/>
	2: ligero pero espontáneo parpadeo (sin ser un verdadero espasmó) definitivamente evidente, posiblemente embarazoso, pero no funcionalmente discapacitante	<input type="checkbox"/>
	3: moderado, espasmó muy perceptible solo de los párpados, ligeramente incapacitante	<input type="checkbox"/>
	4: severo, espasmó incapacitante de los párpados y posiblemente de otros músculos faciales	<input type="checkbox"/>

Anexo 3. Unifield Dystonia Rating Scale (UDRS) en cuanto a severidad motora

Distonía oromandibular	
0	Ninguna.
1	Ligera: abertura mandibular y protrusión de la lengua $\leq 25\%$ de escala posible o forzando el cierre mandibular, sin bruxismo
2	Moderada: abertura mandibular y protrusión de la lengua $> 25\%$ pero $\leq 50\%$ de escala posible o forzando el cierre mandibular con ligero bruxismo secundario a la distonía
3	Severa: abertura mandibular y protrusión (o ambas) de la lengua $> 50\%$ pero $\leq 75\%$ de escala posible o forzando el cierre mandibular con marcado bruxismo secundario a la distonía
4	Extrema: abertura mandibular o protrusión de la lengua $> 75\%$ de escala posible o forzando el cierre mandibular con incapacidad para abrir la boca
Distonía laríngea	
0	Ninguna.
1	Ligera: disfonía apenas detectable o con voz atascada u ocasionalmente voz rota
2	Moderada: obvia disfonía o con voz atascada o frecuentemente voz rota
3	Severa: notable disfonía o con voz atascada o voz rota constante
4	Extrema: imposibilidad de vocalizar
Distonía cervical	
0	Ninguna
1	Ligera: movimiento de la cabeza desde una posición neutral $\leq 25\%$ de rango normal posible
2	Moderada: movimiento de la cabeza desde una posición neutral $> 25\%$ pero $\leq 50\%$ de rango normal posible
3	Severa: movimiento de la cabeza desde una posición neutral $> 50\%$ pero $\leq 75\%$ de rango normal posible
4	Extrema: movimiento de la cabeza desde una posición neutral $> 75\%$ de rango normal posible

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Truong D, Dressler D, Hallett M, editors. Manual of Botulinum Toxin Therapy. 1 ed. [Internet]. England: Cambridge University Press; 2009 [citado 5 May 2014]. Disponible en: <http://www.cambridge.org/us/academic/subjects/medicine/neurology-and-clinical-neuroscience/manual-botulinum-toxin-therapy>
2. Hallett M, Albanese A, Dressler D, Segal KR, Simpson DM, Truong D, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. Toxicon [Internet]. 2013 [citado 20 Abr 2014];67:94-114. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23380701>
3. Aoki KR, Francis J. Updates on the antinociceptive mechanism hypothesis of botulinum toxin A. Parkinsonism Relat Disord [Internet]. 2011 [citado 20 Abr 2014];17 Suppl 1:S28-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21999893>
4. Highlights of prescribing information [Internet]. Los Angeles: Allergan Pharmaceuticals; © Allergan 2015 [actualizado 15 Abr 2015; citado 18 May 2015]. [aprox. 37 p.]. Disponible en: http://www.allergan.com/assets/pdf/botox_pi.pdf

5. Koussoulakos S. Botulinum neurotoxin: the ugly duckling. *Eur Neurol* [Internet]. 2009 [citado 25 May 2014];61(6):331-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19365125>
6. Jankovic J, Comella C, Hanschmann A, Grafe S. Efficacy and safety of incobotulinum toxinA (NT 201, Xeomin) in the treatment of blepharospasm-a randomized trial. *Mov Disord* [Internet]. 2011 [citado 25 May 2014];26(8):1521-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21520284>
7. Popoff MR, Poulain B. Bacterial toxins and the nervous system: neurotoxins and multipotential toxins interacting with neuronal cells. *Toxins (Basel)* [Internet]. 2010 Apr [citado 25 May 2014];2(4):683-737. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22069606>
8. Gu S, Jin R. Assembly and function of the botulinum neurotoxin progenitor complex. *Curr Top Microbiol Immunol* [Internet]. 2013 [citado 25 May 2014]; 364:21-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23239347>
9. Dressler D. Five-year experience with incobotulinumtoxinA (Xeomin®): the first botulinum toxin drug free of complexing proteins. *Eur J Neurol* [Internet]. 2012 Mar [citado 25 May 2014];19(3):385-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035051>
10. Habek M, Karni A, Balash Y, Gurevich T. The place of the botulinum toxin in the management of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2010 [citado 25 May 2014];112(7):592-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20615606>
11. Gill HS, Kraft SP. Long-term efficacy of botulinum a toxin for blepharospasm and hemifacial spasm. *Can J Neurol Sci* [Internet]. 2010 [citado 25 May 2014];37(5):631-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21059510>
12. Wabbels B, Jost WH, Roggenkämper P. Difficulties with differentiating botulinum toxin treatment effects in essential blepharospasm. *J Neural Transm (Vienna)* [Internet]. 2011 [citado 25 May 2014];119(3):425-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21221669>
13. Bakheit AM, Zakine B, Maisonobe P, Aymard C, Fheodoroff K, Hefter H, et al. The profile of patients and current practice of treatment of upper limb muscle spasticity with botulinum toxin type A: an international survey. *Int J Rehabil Res* [Internet]. 2010 [citado 25 May 2014];33(3):199-204. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20154631>
14. Turner-Stokes L, Fheodoroff K, Jacinto J, Maisonobe P. Results from the Upper Limb International Spasticity Study-II (ULIS-II): a large, international, prospective cohort study investigating practice and goal attainment following treatment with botulinum toxin A in real-life clinical management. *BMJ Open* [Internet]. 2013 [citado 25 May 2014];3(6):e002771. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3686177/>
15. Grein S, Mander GJ, Fink K. Stability of botulinum neurotoxin type A, devoid of complexing proteins. *Botulinum J* [Internet]. 2011 [citado 25 May 2014];2(1):49-58. Disponible en: www.inderscienceonline.com/doi/pdf/10.1504/TBJ.2011.041815
16. Hefter H, Hartmann C, Kahlen U, Moll M, Bigalke H. Prospective analysis of neutralising antibody titres in secondary non-responders under continuous treatment with a botulinumtoxin type A preparation free of complexing proteins-a single cohort 4-year follow-up study. *BMJ Open* [Internet]. 2012 [citado 25 May 2014];2(4).pii: e000646. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22864418>
17. Butler DP, Leckenby JI, Miranda BH, Grobbelaar AO. Botulinum Toxin therapy versus anterior belly of digastric transfer in the management of marginal mandibular branch

- of the facial nerve palsy: a patient satisfaction survey. Arch Plast Surg [Internet]. 2015 [citado 25 May 2014]; 42(6):735-740. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4659987/>
18. Ababneh OH, Cetinkaya A, Kulwin DR. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin A injections to treat blepharospasm and hemifacial spasm. Clin Experiment Ophthalmol [Internet]. 2014 [citado 20 Abr 2015];42(3):254-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23844601>
19. Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's Disease & Movement Disorders. 5th ed. Houston, Texas: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
20. Cillino S, Raimondi G, Guépratte N, Damiani S, Cillino M, Di Pace F, et al. Long-term efficacy of botulinum toxin A for treatment of blepharospasm, hemifacial spasm, and spastic entropion: a multicentre study using two drug-dose escalation indexes. Eye (Lond) [Internet]. 2010 [citado 20 Abr 2014];24(4):600-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19648904>

Recibido: 21-10-2014

Aprobado: 16-7-2015

Dr. Bárbaro José Martínez Brito. Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro". Avenida Hospital Nuevo e/ Doble Vía y Circunvalación. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)(42)270000 barbaromb@hamc.vcl.sld.cu