USO DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN PACIENTES CON BLEFAROESPASMO EN EL INSTITUTO DE NEUROLOGÍA

Autores: Mara Fernández Valdespino,[I] Alexis Lavastida,[II] Milena Díaz Molina[I]

[I] Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana, Cuba.

[II] Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

Autor por Correspondencia: Mara Fernández Valdespino. Instituto de Farmacia y Alimentos. Dirección: Calle 222 / 23 y 27 correo electrónico: mara.fernandez@ifal.uh.cu, teléfono 78791184. Código Orcid: https://orcid.org/0000-0002-3652-1663

RESUMEN

Introducción: El blefarospasmo es una distonía craneal, focal, bilateral, de presentación variable, de evolución progresiva y de etiología diversa, que puede comprometer la calidad de vida de los pacientes y llegar hasta la ceguera funcional. En su tratamiento se indican una variedad de medicamentos, entre ellos en la actualidad se indica inyectar pequeñas cantidades de toxina botulínica tipo A, en los músculos que cierran los párpados. El objetivo del presente trabajo fue determinar la efectividad y la seguridad del uso de la Toxina Botulínica tipo A en pacientes con blefaroespasmo atendidos en la consulta de trastornos del movimiento del Instituto de Neurología y Neurocirugía durante el periodo enero-diciembre del 2017. **Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo, en el cual se aplicó la escala de Jankovic, para valorar intensidad y frecuencia de los síntomas durante el tratamiento convencional y el uso de la toxina botulínica. Las variables estudiadas fueron grupo de edades, color de la piel, enfermedades concomitantes y los tratamientos aplicados, antes y después, teniendo en cuenta la frecuencia y severidad de los síntomas y la aparición de reacciones adversas. Se aplicó la prueba de McNemar para el análisis estadístico los datos. **Resultados:** Predominaron las mujeres blancas con edades comprendidas entre 60 a 69 años, las enfermedades cardiovasculares y degenerativas, la contracción del orbicular de los ojos, la fotofobia y la sensación de cuerpo extraño como manifestaciones clínicas. Hubo una disminución de la frecuencia y la severidad de los síntomas cuando se aplicó el tratamiento con la toxina botulínica, con una significación estadística de p=0,000. Con relación a las reacciones adversas detectadas, todos los pacientes con tratamiento convencional presentaron alguna, mientras que de los pacientes tratados con la toxina botulínica, solo nueve tuvieron alguna reacción adversa. **Conclusiones:** Se logró una disminución en la frecuencia y la severidad de los síntomas y de la aparición de reacciones adversas, con el tratamiento con la toxina botulínica en comparación con el tratamiento convencional.

Palabras clave: Toxina botulínica, blefaroespasmo

USE OF BOTULINUM TOXIN IN PATIENTS WITH BLEPHAROSPASM IN THE INSTITUTE OF NEUROLOGY

ABSTRACT

Introduction: Blepharospasm is a cranial, focal, bilateral, variable presentation dystonia, progressive evolution and diverse etiology, which can compromise the patients' quality of life and reach functional blindness. In its treatment, a variety of medications are indicated, being currently injecting small amounts of botulinum toxin type A, in the muscles that close the eyelids the most common and effective treatment. This study is designed with the objective of determining the effectiveness and safety of the use of Botulinum Toxin type A in patients with blepharospasm treated in the consultation of movement disorders of the Institute of Neurology and Neurosurgery during the period January-December 2017. **Methods:** A retrospective and descriptive study was performed, using the Jankovic scale, to assess the intensity and frequency of symptoms during conventional treatment and the use of botulinum toxin. The variables studied were age group, skin color, concomitant diseases and treatments, before and after, from the point of view of the frequency and severity of symptoms and the occurrence of adverse reactions The McNemar test was applied to the Statistical analysis data. **Results:** white women with ages ranging from 60 to 69 years predominated, cardiovascular and degenerative diseases, and contraction of the orbicularis of the eyes, photophobia and foreign body sensation as clinical manifestations. There was a decrease in the frequency and severity of symptoms with a statistical significance of p = 0.000 and all patients during the conventional treatment had some adverse reaction and only nine patients when applying botulinum toxin **Conclusions:** A decrease in the frequency and severity of symptoms and the occurrence of adverse reactions was achieved, when comparing both treatments.

Keywords: Botulinum toxin, blepharospasm

INTRODUCCIÓN

El blefarospasmo es una distonía craneal, focal, bilateral, de presentación variable, de evolución progresiva y de etiología diversa. Se caracteriza por contracciones espasmódicas, fuertes e involuntarias de los músculos orbiculares del ojo (pretarsal, preseptal y periorbital), y que provoca cierre involuntario de los párpados. [(1)]

En esta enfermedad los síntomas suelen iniciarse en la quinta y sexta décadas de la vida y es tres veces más frecuente en mujeres que en hombres, con una incidencia aproximadamente de un caso por veinticinco mil habitantes. Habitualmente el paciente nota uno o varios de los siguientes síntomas:

parpadeo frecuente, sequedad de los ojos, “ojos cansados,” molestia a las luces brillantes y dificultades al leer o mirar el televisor. (1)

Esta enfermedad puede comprometer severamente la calidad de vida de los pacientes por el compromiso de actividades de la vida cotidiana con lo cual el paciente puede llegar hasta la ceguera funcional. (2)

Por ser un problema de tipo neurológico se indican en su tratamiento una variedad de medicamentos, entre ellos se encuentran las benzodiacepinas, los antiepilépticos, los neurolépticos, los antidepresivos, entre otros. Algunos pacientes obtienen mejorías modestas con esta terapia, pero otros abandonan el tratamiento debido a los efectos secundarios. (2-3)

Actualmente el tratamiento más común y efectivo consiste en inyectar pequeñas cantidades de toxina botulínica tipo A (TB-A), en solución altamente purificada y diluida, en los músculos que cierran los párpados. (3)

El concepto de toxina botulínica ha evolucionado, desde su descubrimiento y hasta la actualidad, pasando de ser el veneno más letal en la tierra a convertirse en una versátil herramienta clínica, con una variada lista de usos clínicos aún en expansión. (4)

El desarrollo de las indicaciones terapéuticas de la toxina botulínica y en particular en el blefaroespasmo, es posible por la mayor comprensión del mecanismo de acción de la TB-A, y un mejor conocimiento de su eficacia y seguridad en varias especialidades médicas. (4)

La administración de la toxina disminuye la transmisión de los impulsos eléctricos de las terminaciones nerviosas a los músculos, aliviando así los espasmos. Este procedimiento dura solo unos minutos y puede hacerse en el consultorio, pero es caro y debe repetirse a los pocos meses. Estas inyecciones son indicadas por lo general por un neurólogo, un oftalmólogo o un médico neuro-oftalmólogo y administradas por enfermeras entrenadas en este procedimiento. (2-4)

Resulta importante determinar la efectividad y la seguridad del uso de la Toxina Botulínica tipo A, en pacientes con blefaroespasmo atendidos en la consulta de trastornos del movimiento del Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN) durante el periodo enero-diciembre del 2017.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de prescripción, de los pacientes con diagnóstico de blefaroespasmo que acudieron a la consulta de trastornos del movimiento del INN, en el período enero-diciembre del 2017 y que tenían indicado para su enfermedad tratamientos con medicamentos convencionales.

Criterios de selección: pacientes adultos con diagnóstico de blefaroespamo, tratados en la consulta de trastornos del movimiento del INN, con diversos tratamientos convencionales y que podían ser tributarios de la aplicación de la toxina botulínica tipo A, que aceptaron participar en el estudio.

Se consideró como universo de estudio todos los pacientes con blefaroespamo que acudieron a la consulta de trastornos del movimiento en el período de estudio declarado. La muestra fue conformada por 50 pacientes con diagnóstico de blefaroespamo, que cumplieron los criterios de selección.
Se utilizó la escala de Jankovic (JRS), [5] una escala semicuantitativa que permite medir la intensidad de los síntomas asignando un nivel del 0 al IV de manera ascendente, tanto para la intensidad como para la frecuencia de aparición de los síntomas. Los mismos van desde sin síntomas (nivel 0) hasta ceguera funcional debido al cierre sostenido de los ojos, considerada como grave en la escala máxima (nivel IV).

A todos los pacientes de la muestra seleccionada se les aplicó la escala de Jankovic RS en dos momentos: cuando eran tratados con tratamientos convencionales y posteriormente cuando fueron tratados con la toxina botulínica.

Metodología de la investigación:

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con blefaroespamo, los diversos tratamientos convencionales que tenían prescritos, la clasificación de la severidad de la enfermedad evaluada según la escala de Jankovic y las reacciones adversas manifestadas. Después que se les aplicó la toxina botulínica tipo A a la muestra de pacientes seleccionados, se volvió a clasificar la severidad de la enfermedad y se identificaron las reacciones adversas manifestadas.

Variables sociodemográficas y epidemiológicas

a) Edad: años cumplidos en el momento de inclusión al estudio, se clasificaron en los siguientes estratos: 50-59; 60-69 y 70 años y más.
b) Sexo: masculino y femenino.
c) Color de la piel: blancos, mestizos y negros.
d) Enfermedades concomitantes: cardiovasculares, degenerativas, oftalmológicas, gastrointestinales, respiratorias y endocrinas.
e) Manifestaciones clínicas del blefaroespasmo en los pacientes con tratamiento convencional:

- Síntomas Motores: contracción del orbicular de los ojos; aumento frecuencia de parpadeo; distonía de otros músculos cráneo-cervical y apraxia del elevador del párpado.

- Síntomas no Motores: fotofobia, sensación de cuerpo extraño, ojo seco, visión borrosa y ceguera funcional.

f) Categoría farmacéutica de los tratamientos convencionales: benzodiacepinas, antiepilépticos, antidepresivos, neurolépticos, betabloqueadores y antiparkisonianos.

g) Reacciones adversas manifestadas con los tratamientos convencionales y con el tratamiento con la toxina botulínica.

Mediante la prueba estadística de McNemar se realizó el procesamiento y análisis estadístico de los datos, a través del programa *SPSS* versión 22, para *Windows* (EE.UU.), con alfa =0.05.

Los investigadores se comprometen con la confidencialidad de los datos, la privacidad y anonimato de los pacientes, según lo establecido en la Declaración de Helsinki, 2013.

RESULTADOS

En la tabla I se detallan las características socio-demográficas y clínicas de la muestra. Se observó, un predominio del sexo femenino, del grupo etario de 60 a 69 años de edad y color blanco de la piel.

Las enfermedades cardiovasculares se presentaron en la mayoría de casos y dentro de ellas, la hipertensión arterial, seguida de las enfermedades degenerativas, que incluyeron la enfermedad de Parkinson, la parálisis supranuclear progresiva, la artrosis y la mielopatía espondilótica. De las enfermedades oftalmológicas estuvieron presente las cataratas, el glaucoma y la queratitis, mientras que de las enfermedades gastrointestinales estuvieron presente la gastritis, las úlceras y el síndrome de mala absorción; el asma bronquial y la diabetes mellitus fueron las enfermedades respiratorias y de tipo endocrina, más frecuentes en la muestra de pacientes.

En la Tabla II se describen las manifestaciones clínicas propias del blefaroespasmo que se detallan en las historias clínicas de los pacientes al comenzar el estudio. Entre las manifestaciones motoras más relevantes se detectó la contracción del orbicular de los ojos y el aumento en la frecuencia de parpadeo (<20 parpadeos por minutos) y como síntomas no motores la fotofobia y la sensación de cuerpo extraño.

En la tabla III se describen las categorías farmacoterapéuticas indicadas como tratamientos convencionales a los pacientes, siendo las benzodiacepinas, los antiepilépticos y los antidepresivos los más empleados.

Tabla I. Caracterización sociodemográfica y clínicas de la muestra de pacientes seleccionados en este estudio

Variables	Descripción sociodemográficas	No de pacientes	%
Sexo	Hombres	18	36
	Mujeres ♦	32	64
Color de la piel	Blancos ♦	34	68
	Negros	13	26
	Mestizos	3	6
Grupo etario	50-59	13	26
	60-69 ♦	26	52
	70 y mas	11	22
Variables	**Descripción clínica**	**No de pacientes**	**%**
Enfermedades concomitantes	Enfermedades cardiovasculares ♦	31	62
	Enfermedades degenerativas ♦	23	46
	Enfermedades oftalmológicas	11	22
	Enfermedades gastrointestinales	7	14
	Enfermedades respiratorias	6	12
	Enfermedades de tipo endocrinas	5	10

♦ Significación estadísticas $p<0,05$

Tabla II. Manifestaciones clínicas propias del blefaroespasmo de la muestra de pacientes seleccionados en este estudio.

Síntomas Motores	**Pacientes**	**%**
Contracción del Orbicular de los ojos (OO)	27	54
Aumento en la frecuencia de parpadeo	12	24
Distonía de otros músculos cráneo-cervical	6	12
Apraxia del elevador del párpado	5	10
Síntomas no Motores	**Pacientes**	**%**
Fotofobia	41	82
Sensación de cuerpo extraño	37	74
Ojo seco	11	22
Visión borrosa	15	30
Ceguera funcional	4	8

Entre los medicamentos más indicados se encuentran el clonazepam, el diazepam y el alprazolam), como benzodiacepinas; la carbamazepina como antiepiléptico y la amitriptilina como antidepresivo. Otros medicamentos prescritos menos frecuentemente fueron la trifluoperazina (neurolépticos), el propanolol (betabloqueador) y triehexifenidilo (antiparkisoniano).

En la Tabla IV se muestra la comparación de la mejoría de la frecuencia y la severidad de los síntomas, según la escala de JRS.

En ambas categorías (frecuencia y severidad) de los síntomas, hubo una disminución de los mismos asociados a esta enfermedad, disminuyendo el número de pacientes clasificados en categorías superiores e incrementándose por tanto la cantidad de pacientes en las categorías inferiores, según la escala de Jankovic RS, con una significación estadística de p=0,000.

Tabla III. Categorías farmacoterapéutica indicadas como tratamientos convencionales para el blefaroespasmo a la muestra de pacientes seleccionados en este estudio.

Categorías farmacoterapéutica	**No. de pacientes**	**%**
Benzodiacepinas	31	62
Antiepilépticos	15	30
Antidepresivos	10	20
Neurolépticos	9	18
Betabloqueadores	8	16
Antiparkisonianos	7	14
Total	80	100

Tabla IV. Comparación de la mejoría de la frecuencia y la severidad de los síntomas del blefaroespasmo, según la escala de Jankovic RS (JRS) en los pacientes de la muestra seleccionada.

Tratamientos	**Frecuencia**			**Severidad**		
	Cantidad de pacientes	**Mejoría**		**Cantidad de pacientes**	**Mejoría**	
		NO	**SI**		**NO**	**SI**
Medicamentos convencionales	50	43	7	50	40	10
Toxina Botulínica	43	7	36	40	16	24

En la figura 1 se incluyen las reacciones adversas (RA) manifestadas por los pacientes objeto de estudio. Durante el tratamiento convencional todos los pacientes presentaron alguna RA, con predominio de la somnolencia, la visión borrosa, el parkinsonismo, la ataxia, el vértigo y la sedación. Solo nueve pacientes desarrollaron alguna RA al aplicársele la toxina botulínica.

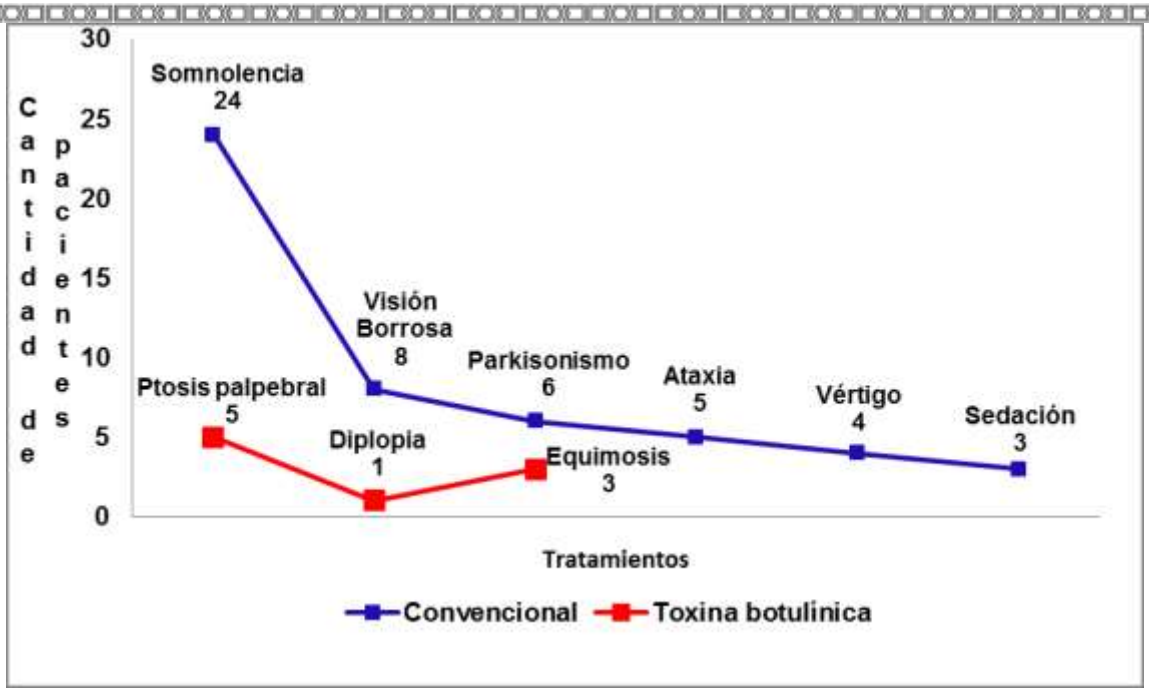

Figura 1. Frecuencia de reacciones adversas manifestadas por los pacientes con el tratamiento convencional y con la toxina botulínica.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio, con relación a las características sociodemográficas de los pacientes, y las comorbilidades más frecuentes en las edades comprendidas entre 60 y 69 años coinciden con estudios reportados por Rojas y col. [6] en el Instituto de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer", donde se evaluó en el año 2017 el uso de la toxina botulínica en pacientes con alteraciones espásticas palpebrales, entre las que se encontraba el blefaroespasmo.

Otros estudios con resultados similares son los realizados en el 2016 por Rojas y col [1] y el de Martínez y col., [7] que evaluaron la efectividad y la seguridad de la toxina botulínica en pacientes con diferentes distonías focales, entre ellas el blefaroespasmo fue muy frecuente.

Los registros estadísticos del Instituto de Neurología y Neurocirugía plantean que el grupo etáreo entre los 50-60 años fue el predominante con esta enfermedad durante el año 2015.

Los antecedentes patológicos que presentaron los pacientes del presente estudio, coinciden con trabajos en los que se reporta una prevalencia de hipertensión arterial y su relación con la parálisis facial periférica, la cual puede ser causa de una distonía o parálisis facial, tanto en niños como en

adultos. Algunos pacientes reportan la presencia de diabetes mellitus, [8-,10] comentando que el blefaroespasmo es una enfermedad idiopática. [5-11,12]

Rojas y col., [6] describen en su estudio que entre los pacientes con las afecciones palpebrales, la hipertensión arterial se presentó con mayor frecuencia, seguido de la diabetes mellitus.

Las manifestaciones clínicas presentadas por los pacientes, clasificadas como síntomas motores y no motores coinciden con lo descrito por algunos autores. [13,14]

El estudio realizado por Chana y col., [14] plantea que la capacidad funcional en los pacientes con blefaroespasmo y el síndrome de Meige, estaba severamente comprometida en todos los casos previos al tratamiento con TB-A. De igual forma coincide con un estudio que incluyó 374 pacientes con blefaroespasmo, donde la presencia de los síntomas motores como contracción orbicular y excesiva de los párpados, cierre involuntario de los ojos, apraxia del elevador del párpado entre otros, así como síntomas no motores dado por la sensación de cuerpo extraño, la dificultad para la actividad física, etc., son las más representados. [14]

La ceguera funcional, solo se presentó en cuatro pacientes del total de los sujetos en estudio, resulta de gran interés por la gran discapacidad que esta provoca, como ocurre como consecuencia de la enfermedad. [2-3,15]

Los fármacos del tratamiento convencional más utilizados, tienen en común que actúan sobre el sistema nervioso central principalmente por lo que solo alivian los síntomas de forma parcial pero no de manera efectiva. [12]

Los resultados logrados en la investigación ratifican la eficacia de la toxina botulínica y coinciden con los resultados obtenidos por Troung y col., donde se midió la variable eficacia primaria, tomando como referencia la discapacidad funcional medida por el porcentaje normal de actividad lograda en la escala de discapacidad del blefaroespasmo (DBS). Como resultado secundario tomaron en cuenta la frecuencia de los movimientos involuntarios faciales medidos por la escala de tasa de severidad (SRS). Después de cuatro semanas la discapacidad funcional fue significativamente inferior con el uso de la toxina botulínica para todas las dosis en relación al placebo ($p<0,006$), la eficacia fue dosis dependiente.[15]

Algunos investigadores, definieron que la toxina es la primera línea de tratamiento del blefaroespasmo con una eficacia considerable en más del 90 % de los pacientes. [16] Otro estudio midió la eficacia clínica a través la escala de graduación de JRS para el blefaroespasmo, y se comprobó la eficacia para la distonía oromandibular y Síndrome de Meige, detectándose que la media

del cambio en el total de la calificación de la escala, al trascurrir tres meses fue de -0,95 para la toxina botulínica con una reducción significativa de los síntomas y se percibió además una mejoría en la intensidad y frecuencia de aparición de los síntomas en los pacientes. [1,16]

En sentido general en ambas categorías (frecuencia y severidad) de los síntomas, hubo una disminución de los mismos asociados a esta enfermedad, disminuyendo el número de pacientes en categorías superiores, incrementándose por tanto la cantidad de pacientes en las categorías inferiores.

La propia actividad farmacológica de los medicamentos que actúan sobe el SNC hace que los mismos tengan mayores efectos adversos sobre el organismo las cuales se presentaron en el 100 % de los pacientes, no siendo así con el uso de la toxina botulínica donde los efectos adversos fueron leves o moderados, siempre transitorios y bien tolerados, no requiriendo de un tratamiento específico. Las reacciones más comunes manifestadas fueron inflamación local con leves molestias en los músculos inyectados entre otras y solo estuvieron presentes en el 18 % de la muestra en estudio, lo que se representa en la figura 1. [17]

Con el empleo de la toxina botulínica en el tratamiento del blefaroespasmo se logró una disminución en la frecuencia de aparición de los síntomas y en la severidad de los mismos, cuando se compara con el tratamiento tradicional, además se observó una mayor disminución en la aparición de reacciones adversas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en el presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rojas-Rondón Irene, Llamas-Meriño Jarleis, Ramírez-García Lázara, Gómez-Cabrera Clara, Rodríguez Salinas Gustavo, Álvarez Mesa Nelsy. Aplicaciones de la toxina botulínica en afecciones palpebrales. Rev Cubana Oftalmol. 2016;29(2): 316-331. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762016000200013&lng=es.

2. Digre, K. B. Benign essential blepharospasm-there is more to it than just blinking. J. Neuroophthalmol. 2015; 35(4), 379–381. doi:10.1097/WNO.0000000000000316

3. Defazio, G., Hallett, M., Jinnah, H. A., Conte, A., & Berardelli, A. Blepharospasm 40 Years Later. Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society, 2017; 32(4): 498–509. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28186662/

4. Navarro, Lesmas, and María José. Incidencia del Síndrome de Frey diagnosticado mediante Test de Minor y su tratamiento con Toxina Botulínica, Valencia, 2015. Disponible en: https://scholar.google.com.cu/scholar?q=related:LWTda6Fg1FQJ:scholar.google.com/&scioq=&hl=es&as_sdt=0,5

5. Jankovic J, Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study. Neurology. 1987; 37(4):616-23 Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Botulinum+A+toxin+for+cranial-cervical+dystonia%3A+a+double-blind%2C+placebo-controlled+study.+Neurology

6. Rojas Rondón Irene, Rodríguez Jiménez Yamila, Padilla González Carmen María, Miqueli Rodríguez Maritza, González Pereira Bárbara, Vigoa Aranguren Lázaro. Uso de la toxina botulínica en pacientes con alteraciones espásticas palpebrales. Rev Cubana Oftalmol 2017; 30(3): 1-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762017000300005&lng=es

7. Martínez Brito B.J, Quintero Pérez M, Reyes Rosa M. Resultados del tratamiento de las distonías focales en el adulto con el uso de toxina botulínica A3. Hospital Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Acta Médica del Centro

2015;9(4):21-30 Disponible en: http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/issue/view/15

8. Alcolea López J.M. Actualización sobre aplicaciones de la toxina botulínica en estética facial. Cir. plást. iberolatinoam 2011;37(1):81-90. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S037678922011000100012&lng=es

9. Aboyles Meléndez CA, Morales Franco MG, Torres Flores J, Torres Valenzuela A. Parálisis facial periférica idiopática y su asociación con el síndrome metabólico y sus componentes. Rev Mex Neuroc. 2016; 17(4):8-16

10. Bag Özlem, Karaarslan Utku, Acar Sezer, Isgüder Rana, Ünalp Aycan, Öztürk Aysel. Alternating facial paralysis in a girl with hypertension: Case report. Arch. argent. pediatr. 2013;111(6):e133-5. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24196770/

11. Khooshnoodi MA, Factor SA, Jinnah HA. Secondary blepharospasm associated with structural lesions of the brain. J Neurol Sci. 2013;15;331(1-2):98-101.

12. Guía neurológica / Asociación Colombiana de Neurología. Tratamiento farmacológico de los trastornos del movimiento cap. 14 pág. 247-262. Editores Miguel Rueda S., Manuel Uribe G. Disponible en: http://www.acnweb.org/guia/g1c14i.pdf

13. Jinnah HA, Berardelli A, Comella C, et al. The focal dystonias: Current views and challenges for future research. Mov Disord 2013; 28:926–943. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3733486/

14. Chaná P, Kunstman C, Benavides O, Muñoz S.D., 2 Tapia¬ Núñez. J, Tratamiento del Blefaroespasmo y Síndrome de Meige con toxina botulínica. Experiencia y seguimiento en 18 casos. Rev. Ecuat. Neurol 2008;17(1-3). Disponible en: http://revecuatneurol.com/magazine_issue_article/tratamiento-blefaroespasmo-sindrome-de-meige-con-toxina-botulinica/

15. Truong D, Comella C, Fernandez HH, Ondo WG. Efficacy and safety of purified botulinum toxin type A (Dysport) for the treatment of benign essential blepharospasm: A randomized, placebo-controlled, phase II trial. Parkinsonism Relat Disord 2008; 14:407–414. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18325821/

16. Karp BI, Alter K. Botulinum toxin treatment of blepharospasm, orofacial/oromandibular dystonia, and hemifacial spasm. Semin Neurol 2016; 36:84–91. Disponible en: http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/3027

17. Cortés-Monroy H.C.; Soza B.S. Usos prácticos de la toxina botulínica en adultos en medicina física y rehabilitación. Rev. Med. Clin. Condes 2014; 25(2) 225-236. Disponible en: https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2014/2%20marzo/6-Dra.Cort-%C2%AEs-Monroy.pdf