



BUAP

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Medicina

Centro Médico Nacional "General de División Manuel Ávila Camacho"
Hospital de Especialidades de Puebla

"Relación entre el tiempo de diagnóstico y número de dosis administradas de incobotulinumtoxina A administrada en pacientes con diagnóstico de distonía focal facial y duración de efecto de dosis posteriores"

Tesis para obtener el Diploma de
Especialidad en
Medicina interna

Presenta:

Abel Lugo Peláez



Directores y asesores de tesis:

Dra. Alicia Garmendia Rebolledo

Dr. Arturo García Galicia

H. Puebla de Z. febrero del 2025

Registro Nacional: R-2024-2101-045



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **2101**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS **17 CI 21 114 055**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 21 CEI 002 2018073**

FECHA **Miércoles, 21 de febrero de 2024**

Maestro (a) Arturo García Galicia

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Relación entre el tiempo de diagnóstico y número de dosis administradas de incobotulinumtoxina A administrada en pacientes con diagnóstico de distonía focal facial y duración de efecto de dosis posteriores.** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2024-2101-045

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) JOSE ALVARO PARRA SALAZAR
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **21018**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS **17 CI 21 114 055**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 21 CEI 002 2018073**

FECHA **Lunes, 19 de febrero de 2024**

Maestro (a) Arturo García Galicia

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Relación entre el tiempo de diagnóstico y número de dosis administradas de incobotulinumtoxina A administrada en pacientes con diagnóstico de distonía focal facial y duración de efecto de dosis posteriores**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestro (a) Georgina Guadalupe Quiroz Bayardo
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21018

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

CENTRO MÉDICO NACIONAL
"GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

PUEBLA, PUE., A 31 DE JULIO DEL 2024

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: DRA. ALICIA GARMENDIA REBOLLEDO Y DR. ARTURO GARCÍA GALICIA

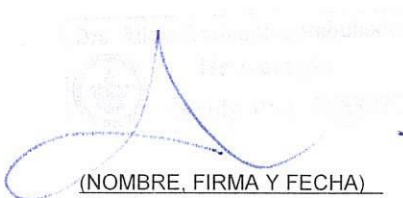
DE LA TESIS TITULADA: RELACIÓN ENTRE EL TIEMPO DE DIAGNÓSTICO Y NÚMERO DE DOSIS
ADMINISTRADAS DE INCOBOTULINUMTOXINA A ADMINISTRADA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
DISTONÍA FOCAL FACIAL Y DURACIÓN DE EFECTO DE DOSIS POSTERIORES

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: ABEL LUGO PELÁEZ

DE LA ESPECIALIDAD: MEDICINA INTERNA

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS CON
NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R-2024-2101-045

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN


(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)


(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a ____31____ de ____julio____ de 2024____.

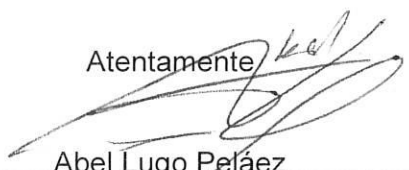
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) ____Abel Lugo Peláez____, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la especialización médica/maestría/doctorado en ____medicina interna____ de fecha ____2021 - 2025____ manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado ____Relación entre el tiempo de diagnóstico y número de dosis administradas de incobotulinumtoxina A administrada en pacientes con diagnóstico de distonía focal facial y duración de efecto de dosis posteriores____

_____, el
cual ha sido asesorado por el (los) doctor (es) _ Alicia Garmendía Rebolledo y Arturo García Galicia _____ en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente



Abel Lugo Peláez

Nombre y firma

Índice

RESUMEN.....	7
1.- INTRODUCCION	9
1.1- ANTECEDENTES GENERALES.....	9
1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	13
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
3.- JUSTIFICACIÓN.....	18
4.- MATERIAL Y MÉTODOS	18
4.1 TIPO DE ESTUDIO.....	18
4.2 PACIENTES.....	18
4.3 INSTRUMENTOS	20
4.4 PROCEDIMIENTOS.....	20
4.5 ANALISIS ESTADISTICO	20
4.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	20
5.- RESULTADOS	21
6.- DISCUSION	35
7.- CONCLUSIONES	38
8.- BIBLIOGRAFIA	39
9.- ANEXOS.....	42
9.1 VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN	42
9.2 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	44
9.3 ESCALA DE GRADUACIÓN DE JANKOVIC	45
9.4 FORMATOS DE APLICACIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA.....	46
9.5 SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	47
9.6 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	48

RESUMEN

Relación entre el tiempo de diagnóstico y número de dosis administradas de incobotulinumtoxina A administrada en pacientes con diagnóstico de distonía focal facial y duración de efecto de dosis posteriores.

Autores: García Galicia Arturo, Garmendia Rebolledo Alicia, Lugo Peláez Abel

Afiliación: Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional “General De División, Manuel Ávila Camacho” IMSS Puebla.

Introducción: La distonía es un trastorno del movimiento caracterizado por presentar las siguientes características: contracción sostenida o intermitente e involuntaria del musculo o grupo muscular afectado, provocando torsión, dolor, movimientos o posturas anormales. Cabe mencionar que en la mayoría de los pacientes que presenten este diagnóstico no solo se verán afectados físicamente, ya que se ha observado también la afección psicológica, representada principalmente por la coexistencia de depresión y ansiedad, lo cual conlleva a una disminución en la calidad de vida. En el presente estudio, nos enfocamos exclusivamente en los pacientes con diagnóstico de distonía focal facial, en los cuales su manejo de primera línea es la toxina botulínica tipo A, para ser más precisos, Incobotulinumtoxina A, sin embargo se ha observado una diferencia en la duración de la respuesta de algunos pacientes, por lo cual se realiza este estudio observacional con la intención de encontrar una relación entre el tiempo de diagnóstico y número de dosis administradas de incobotulinumtoxina A y el tiempo de respuesta de los pacientes.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional transversal, homodémico, retrolectivo, en el cual se evaluó a pacientes con diagnóstico de distonía focal facial, con tratamiento a base de Incobotulinumtoxina A, analizando el tiempo de diagnóstico y número de dosis recibidas determinando si existe relación con la duración de la administración de la última dosis.

Resultados: se realizó un estudio en el que se incluyó a 65 pacientes participantes de los cuales se obtuvieron los datos necesarios para llevar a cabo este protocolo, encontrándose que el 61.5% correspondía a mujeres y un 38.5% era representado por los hombres. La media

de edad fue de 63.18 y que por grupos de edad la mayoría se encontró en edades menores de 65 años de edad siendo un 52.3% mientras que los mayores de 65 años correspondían a un 47.7%. Hubo un predominio de afección del lado derecho con un total de 37 pacientes correspondiendo a un 56.9%, mientras que la afección izquierda se presentó en 25 pacientes correspondiendo a un 38.5% y en comparación con otros estudios, se encontraron 3 casos de afectación bilateral. En cuanto a la gravedad de acuerdo a la Escala de Graduación de Jankovic, la mayoría de los pacientes presentaban un grado 3 con un 44.6%. Se buscó la correlación entre el tiempo de evolución y la duración de la mejoría posterior a la administración de incobotulinumtoxina A y la correlación entre el número de dosis de incobotulinumtoxina A recibidas y el tiempo de duración de la mejoría de los síntomas posterior a su administración mediante una correlación de Pearson, obteniéndose una correlación positiva débil, no significativa en ambos casos. Se realizaron comparaciones por grupos de hombres y mujeres y por grupos de edad menores y mayores de 65 años, en cuanto a grado de gravedad y duración de la mejoría de los síntomas, obteniéndose una diferencia en esta última variable en los grupos de edad menores y mayores de 65 años.

Conclusión: Se encontró un predominio en mujeres con respecto a los hombres. La media de edad fue de 63.18. La lateralidad mayormente afectada fue la derecha con 56.9% y se encontraron casos con afección bilateral. El 44.6% presentaban un grado 3 de gravedad de acuerdo a la Escala de Graduación de Jankovic. Se encontró una correlación positiva débil, no significativa entre el tiempo de evolución y la duración de la mejoría de los síntomas posterior a la administración de incobotulinumtoxina A y entre el número de dosis de incobotulinumtoxina A recibidas y el tiempo de duración de la mejoría de los síntomas. Se encontró una diferencia en cuanto a la duración de la mejoría de los síntomas posterior a la administración de incobotulinumtoxina A entre los grupos de edad menores y mayores de 65 años. Es posible que sea necesario realizar otros estudios en el futuro con una cantidad de pacientes aun mayor para poder objetivar la presencia de correlaciones como las aquí planteadas o diferencias entre grupos. Este estudio puede servir de base para otros protocolos en pacientes con distonía focal facial en tratamiento con incobotulinumtoxina A en el futuro.

1.- INTRODUCCION

1.1- ANTECEDENTES GENERALES

Distonía

Se define como **distonía** como un **trastorno del movimiento**, la cual cuenta con las siguientes características: **contracción sostenida o intermitente** del musculo o grupo muscular afectado, siendo estas **involuntarias**, desencadenando así **movimientos o posturas anormales**, pudiendo ser incluso **repetitivas**. (1)(2) Además debe presentar larga duración (aunque no siempre se cumpla con esto), contracción de grupos musculares **agonistas y antagonistas**, que tienden a ser continuas, generando así una alteración de la postura normal del sitio afectado. (1)

En ocasiones estos movimientos pueden alertar sobre la futura presentación de otra enfermedad neurodegenerativa, siendo así, la primera manifestación de esta. (1)

Dichos movimientos distónicos **comienzan al realizar la movilización voluntaria o se ven empeorados por estos**. (1) Además del movimiento, las distonías pueden verse **exacerbadas** por la presencia de estímulos **emocionales**, como el **estrés**, así como el **agotamiento** y el **embarazo**, también conocida como distonía gravídica. (1)

Agregado a las características previamente citadas, el dolor puede presentarse comúnmente en las distonías cervicales, mayormente referida como de baja intensidad. (1)

A comparación de otros trastornos del movimiento, en las distonías, hay una **disminución** de las mismas **al realizar presión en partes del cuerpo adyacentes al sitio afectado**, mejorando así la posición. (1)

Asimismo, podemos encontrar otra manifestación de esta patología, que, si bien es poco frecuente, tiende a presentarse en niños y adolescentes, denominado estatus distónico o tormenta distónica en la cual se presentan crisis súbitas de movimientos exacerbados, teniendo complicaciones tales como rabdomiólisis, desencadenando lesión renal aguda, comprometiendo así la vida de la persona afectada. (1)

Se han reconocido hasta **25 genes** que se han **relacionado con distonía**, presentando estos, un patrón de transmisión autosómica dominante, con una penetrancia reducida. Considerando esto último, el desarrollo de distonía se relacionaría con **factores ambientales** (cafeína, alcohol, drogas), **estrés** (tanto físico como emocional), de este modo podemos concluir que

los pacientes con componente hereditario son propensos a desarrollar distonía al exponerse a factores de riesgo. (2)

Si bien hay diversas maneras de clasificar a las distonías, comúnmente se realiza mediante la edad de inicio, la localización y la etiología. Sin embargo, en el 2013, la Movement Disorders Society la divide en 2 ejes, el primero se basa en la edad, localización, patrón temporal, presencia de otros movimientos, así como de otras manifestaciones neurológicas, resultando útil para determinar el pronóstico y como orientación diagnóstica; mientras que el segundo eje se basa en la etiología. (1)

Sin embargo, con fines de determinar un pronóstico en las distonías primarias, se ha preferido la clasificación de acuerdo a la edad de inicio, encontrándose que entre más joven sea la persona al momento del diagnóstico, la forma de presentación será más agresiva y la posibilidad de diseminación de la misma será más rápida. (1)

A su vez, las distonías pueden clasificarse según la distribución corporal afectada en: focales (afección de solo una región corporal), segmentaria (afección de dos o más regiones corporales adyacentes), multifocal (cuando se presentan dos o más regiones corporales no adyacentes), generalizada (cuando se presenta afección del tronco y al menos otras dos regiones), y hemidistonía (cuando dos o más regiones corporales están afectadas, manteniéndose en el mismo hemicuerpo). (3)

Si se eligiera clasificar de acuerdo a su curso temporal, sería persistente, de acción específica (al manifestarse solo al intentar ejecutar una tarea), fluctuante a lo largo del día (presentando variaciones en la severidad y/o fenomenología), paroxística (la distonía aparece en forma de episodios autolimitados precedidos o no por un estímulo desencadenante). (3)

Además, según los signos acompañantes de las distonías, estas pueden ser: aisladas (son aquellas que presentan la distonía como único trastorno de la movilidad, comúnmente no existen alteraciones analíticas ni antecedentes de lesión o patología cerebral asociada, además de no presentar respuesta al tratamiento con levodopa; cuando se presentan en la edad adulta se manifiesta como formas focales, principalmente cervical, blefaroespasma y de acción específica); o bien combinadas (presentándose en asociación con otros trastornos del movimiento, tales como parkinsonismo y/o mioclonías, en estos la etiología más frecuente es de origen genético). A su vez, se han evidenciado procesos autoinmunes causantes de

trastornos del movimiento, encontrándose relación entre la distonía y la presencia de los anticuerpos: CV2/CRMP5; Ma2; D2R; NMDA y GABA2R. (3)

Si nos enfocáramos en la etiología, las distonías pueden ser hereditarias (las cuales pueden seguir un patrón de herencia autosómica dominante, recesiva o ligada al X), adquiridas (lesiones cerebrales perinatales, infecciones, inducidas por fármacos, tóxicos, vasculares, neoplásicos, traumatismos, psicogénica) o bien, idiopáticas (con causa desconocida, evidenciándose dos tipos: esporádica y familiar). (3)

Dentro de las probables etiologías se encuentran las lesiones focales, neurodegeneración, causas hereditarias y adquiridas. Comúnmente las lesiones tienden a localizarse en los ganglios basales, aunque también se han encontrado en otras localizaciones como hemisferios cerebrales, tálamo, cerebelo o tallo cerebral. Actualmente se han identificado cerca de 25 genes relacionados con distonía, presentando un patrón de transmisión autosómica dominante con penetrancia reducida. (2)

Las distonías secundarias se presentan en menor frecuencia que las primarias, estas son causadas por lesiones a nivel cerebral, encontrándose principalmente en ganglios basales, así como por lesiones en el tronco cerebral. (4) dentro de las principales causas se encuentran neoplasias, etiología vascular cerebral, traumatismos, enfermedades desmielinizantes, infecciosas, metabólicas, autoinmunes, intoxicaciones, mecánicas, farmacológicas, siendo esta última la principal causa y dentro de estas, los fármacos antidopaminérgicos, por lo que el tratamiento consistirá en el retiro del mismo. (4)

Para orientar el diagnóstico hacia una causa secundaria es necesario interrogar sobre antecedentes como epilepsia, traumatismos, encefalitis, hipoxia perinatal, consumo de fármacos, alteraciones del desarrollo, etc. Durante la exploración física hay que valorar la presencia de paresias, ataxias, amiotrofias, entre otras. Además, a diferencia de las distonías primarias que inician al movimiento, las secundarias se presentan en el reposo, presentando además afección en otros sitios. (4)

El diagnóstico de la distonía es mediante el análisis clínico, siempre identificando si se trata de una distonía aislada o combinada con otros trastornos del movimiento, así como sus características, patrón temporal y la distribución corporal orientando de este modo a un diagnóstico a procesos neurodegenerativos o causas secundarias. (3)

Hay que sospechar de causas hereditarias al identificar historial familiar positivo a trastornos de movimientos o cuando el paciente presenta un cuadro de inicio temprano, en los primeros años de vida, en la infancia o en la adolescencia. (3)

Enfocado a descartar otras causas del trastorno del movimiento del paciente, se recomienda realizar los siguientes estudios: cobre en orina de 24 horas y ceruloplasmina (descartar enfermedad de Wilson o aceruloplasminemia), creatinfosfoquinasa (la cual tiende a estar elevada en enfermedades mitocondriales), ácidos orgánicos en sangre y orina (descartar metabolopatías como aciduria glutárica o metilmalónica), ácidos grasos de cadena larga y muy larga (presentando anormalidades en determinadas leucodistrofias como la adrenoleucodistrofia), frotis de sangre periférica para la valoración de acantocitos (presentes en entidades como el Niemann Pick tipo C o la neurodegeneración por acúmulo de hierro cerebral), descartar trastornos autoinmunes (anticuerpos antineuronales en sangre y líquido cefalorraquídeo). (3)

La Resonancia magnética craneal resulta útil para descartar lesiones isquémicas, tumores, lesiones o alteraciones en los ganglios basales (atrofia del caudado, como en la enfermedad de Huntington, lesiones glióticas o necróticas como en las enfermedades mitocondriales), depósito de hierro, lesiones en la sustancia blanca (leucodistrofias y metabolopatías). (3)

Otras pruebas a considerar son: la tomografía computarizada y/o tomografía por emisión de positrones (descartar síndrome paraneoplásico), tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT) con FP-CIT (detecta degeneración nigroestriatal en distonías combinadas con parkinsonismo), estudio de mioclonías con promediación retrógrada (prueba neurofisiológica en la que se observan los potenciales de acción recogidos en un registro electromiográfico y su relación con las ondas corticales registradas mediante electroencefalografía), biopsia muscular y/o estudio genético. (3)

Además de lo anterior mencionado, es de suma importancia mencionar que las personas con diagnóstico de distonía, no solo se verán afectadas físicamente, sino que se ha observado la presencia de trastornos del espectro mental, tales como depresión y ansiedad, sin embargo, se desconoce con precisión si esta presentación clínica es consecuencia neurobiológica de la distonía o si es derivada del afrontar la gravedad de este padecimiento. (5)

Actualmente, el tratamiento de las distonías es sintomático y el método terapéutico a elegir dependerá de las características de la distonía presentada por el paciente, por lo tanto, en

distonías focales y segmentarias aisladas, el tratamiento de elección es la toxina botulínica. (3)

Sin embargo, si bien el tratamiento de elección actualmente es la toxina botulínica, algunas formas de distonía no responden al mismo como por ejemplo la distonía focal de la mano. (2)

1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Distonía focal facial

Habitualmente, las **distonías focales tienden a presentarse en la etapa tardía de la vida**, siendo personas **mayores de 40 años** los principales afectados, presentando un aumento de la prevalencia a edades superiores; a su vez se ha observado que es en **mujeres** donde se ha presentado el mayor número de casos en comparación con los hombres. (12)

Dentro de las distonías, la zona **principalmente afectada es la craneal y la cervical** (12). Esta se define como una contracción involuntaria y sostenida de los **músculos periorbitarios, faciales, oromandibulares, faríngeos, laríngeos o cervicales**. (13) Y en estas, se observa que tienen una **mayor frecuencia el blefaroespasmó y la distonía cervical**, encantándose una asociación del primero con la distonía oromandibular, también llamado *Síndrome de Meige*, así como con hemiespasmó facial y distonía laríngea. (12)

La distonía focal facial **puede generar desviación de la mandíbula, subluxación, trauma de tejidos blandos orales y reabsorción ósea, asimismo ocasiona disfagia y disfonía**, encontrándose además **dolor** en la articulación temporomandibular. (13) (14)

A su vez la distonía oromandibular se ha encontrado asociada con otros tipos de distonía craneal o cervicales, siendo la principal el blefaroespasmó, lo cual se conoce como *Síndrome de Brueghel*. (13)

Por su parte, el **blefaroespasmó** es una contracción de los **músculos pretarsianos, preseptales y periorbitarios** que tienen como consecuencia el **cierre involuntario de los ojos**, a su vez, este puede presentarse acompañado de la **contracción de otros** grupos musculares como los **paranasales, masticadores, labiales, faríngeos**, en cejas, etc. Y se ha observado principalmente en mujeres con edades superiores a la sexta década de la vida. Además,

presenta **exacerbación por** estímulos tales como la **luz, viento, movimiento, estrés, como reflejo ante estímulos auditivos, táctiles o visuales.** (14)

En cuanto a la **etiología**, se han encontrado como causas la predisposición **genética**, **alteraciones en el sistema nervioso central**, **traumatismos periféricos**, **medicamentos**, alteraciones **metabólicas** o **intoxicaciones** y enfermedades **neurodegenerativas**. Sin embargo, en la mayoría de los casos, no se ha encontrado una causa específica. Asimismo, se encontró **mayor** afección en **mujeres que hombres**, encontrándose una edad de aparición promedio de los síntomas en **edades** comprendidas **entre los 31 y los 58 años.** (13)

Escalas para valoración en distonía

Si bien hay varios tipos de escalas para precisar la respuesta terapéutica de la administración de toxina botulínica en los **diferentes tipos de distonía**, entre las cuales se encuentran:

La Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale: usada en la evaluación del paciente en situación basal, al momento del efecto máximo del tratamiento y la situación clínica antes de la siguiente aplicación, esta está recomendada por la Movement Disorder Society.

La Cervical Dystonia Impact Scale: recomendada para valorar la distonía cervical, recomendada por la Movement Disorder Society.

La Cervical Dystonia Questionnaire: recomendada por la Movement Disorder Society para valorar la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de distonía craneocervical.

La Burke-Fahn: es la principalmente usada en distonía generalizada, está validada en castellano, sin embargo, no está orientada a valorar la respuesta en pacientes en tratamiento con toxina botulínica.

La Blepharospasm Rating Scale o Blepharospasm Disability Scale: usadas en blefaroespasmo. La Functional Disability Questionnaire, Tsui Scale y Body Concept Scale: estas escalas no han sido recomendadas por la Movement Disorder Society, tan sólo sugeridas, de acuerdo con la evidencia científica disponible. (7)

Asimismo, para valorar la severidad del blefaroespasmo se cuenta con la escala de **Jankovic** que se utiliza para la **valoración inicial y el seguimiento**, para determinar la respuesta al tratamiento. (15)

Toxina botulínica

Las toxinas botulínicas son proteínas producidas por diferentes clases de bacterias del tipo *Clostridium*, la cual bloquea la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular produciendo así una denervación química transitoria. (9)

Antes del uso de las toxinas botulínicas como tratamiento para distonías, los fármacos anticolinérgicos (trihexifenidilo y la bengtropina) eran el tratamiento más eficaz. Sin embargo, su utilidad es limitada, ya que los pacientes que recibían este tratamiento presentaban frecuentemente pérdida de memoria, delirios y alucinaciones visuales. Asimismo, se consideraba el clonazepam como tratamiento, al ser eficaz para disminuir la presencia de sacudidas mioclónicas de la cabeza en la distonía cervical. (10)

Se han encontrado siete serotipos de esta: A, B, C, D, E, F y G, solo el tipo A y B se utilizan en la práctica médica ya que, a diferencia del resto, poseen un mayor período de acción. (4) (8)

De estas, la toxina tipo A fue la primera utilizada en el ámbito médico en el tratamiento de estrabismo y blefaroespasma, siendo Emile van Ermengem, profesor de bacteriología en la Universidad de Gante quien descubrió a este agente patógeno a finales del siglo XIX, siendo llamado inicialmente *Bacillus botulinum* por la posteriormente reemplazándolo por la palabra *Clostridium*. Años más tarde Allan Scott, un oftalmólogo, estudió la toxina para el tratamiento del estrabismo durante las décadas de 1960 y 1970 con lo cual se ganó la aprobación de la FDA para realizar investigaciones en humanos con éxito, siendo aprobado el uso de la toxina para el tratamiento del estrabismo, el blefaroespasma y el espasmo hemifacial en 1989. (4)(8)

Sin embargo, se atribuye a Justinus Kerner un médico alemán, el ser el primero en reconocer la capacidad de las toxinas botulínicas para tratar los trastornos del movimiento hipercinético y las condiciones de disfunción autonómica. (10)

Dicha toxina está compuesta por dos cadenas, una ligera (50 kDa) y una pesada (100 kDa) unidas por un puente disulfuro. (7)

Después de la administración intramuscular, la proteasa tisular fragmenta a la toxina. La cadena pesada se une a la superficie exterior de la membrana presináptica en receptores de polisialogangiosido específicos, ingresando a las vesículas por endocitosis ayudado por el pH bajo. La cadena pesada traslada la cadena ligera de la vesícula al citosol y luego se une a

las proteínas SNARE diana, las cuales permiten la fusión de vesículas en la membrana sináptica, ruptura de vesículas y liberación del neurotransmisor. (10)

Posterior a esto, la neurona tarda semanas en lograr sintetizar nuevamente la proteína, lo que explica el largo efecto terapéutico. Además, se plantea que inhibe la liberación de glutamato y de péptido relacionado con calcitonina lo cual explicaría la disminución del dolor en estos pacientes. (7)

Sin embargo, no todos los tipos de distonía responderán de la misma forma a la administración de toxina botulínica, siendo las distonías de tipo cervical y blefaroespasmos las que presentan mejoría de la sintomatología, viéndose disminuida en las distonías focales de la mano, puede deberse a el número de músculos implicados, encontrándose menor cantidad de estos en distonía cervical y blefaroespasmos y en mayor cantidad en la distonía focal de la mano. Asimismo, algunas distonías craneales tales como la de lengua y mandibular, no presentan una adecuada respuesta, esto debido al mayor riesgo de efectos secundarios y la dificultad del acceso a los músculos afectados. (7)

Para su administración, debe considerarse la aplicación de la dosis más baja posible y con valoraciones posteriores, determinar el incremento de esta, de acuerdo a la respuesta presentada. Es importante reconocer que, en caso de presencia de efectos adversos, la dosis debe disminuirse. (6)

El seguimiento de cada paciente debe iniciar a las dos a tres semanas posterior a la administración de la toxina botulínica y posteriormente cada 3 meses para determinar si continúa con la respuesta terapéutica o valorar la administración de una siguiente dosis. (6)

Se ha observado que la duración de la respuesta puede variar desde las 9-12 semanas hasta las 24 semanas. (7)

La dosis máxima indicada de acuerdo con el tipo de toxina botulínica es de 300 UI para la onabotulinumtoxina A e incobotulinumtoxina A, mientras que para la abobotulinumtoxina A no se recomiendan dosis mayores a las 1000 UI por aplicación. (7)

Se ha observado una disminución de la eficacia a lo largo de años de tratamiento, en especial en el tratamiento de la distonía cervical, se cree que derivado a la presencia de anticuerpos antitoxina, además también puede presentarse disminución de la efectividad a la administración de toxina botulínica cuando hay presencia de fibrosis del músculo, lo cual genera contracturas fijas. (7)

Algunos serotipos de toxina botulínica son más inmunógenos que otros, siendo la toxina botulínica tipo B más inmunógena que la A, presentando reacción a la cadena pesada de la toxina, impidiendo el acoplamiento de la misma. Dichos anticuerpos pueden persistir en el tiempo o desaparecer, sobre todo posteriormente a un periodo sin administración de esta. (7) Sin embargo, la aplicación de toxina botulínica no es un procedimiento inocuo, al igual que con muchos otros fármacos, existen efectos secundarios que pueden presentarse en los pacientes que han recibido este manejo, entre los que se encuentran dolor a la aplicación, xerostomía, disfagia, dispepsia, infección, cefalea y náuseas. En México se ha encontrado a la disfagia como el principal efecto secundario, principalmente relacionado a la aplicación de la toxina botulínica en el músculo esternocleidomastoideo. (11)

En la actualidad, existen tres productos variantes de toxina botulínica A: Onabotulinumtoxina A, Abobotulinumtoxina A e Incobotulinumtoxina A. (7) Si bien, desde hace años se ha tratado de determinar la equivalencia entre las diversas variedades de toxina botulínica A (entre la onabotulinumtoxina A, la abobotulinumtoxina A y últimamente también con la incobotulinumtoxina A), sin embargo, se ha encontrado variación en las ratios de equivalencia según el tipo de distonía y el sitio de aplicación, determinando así, que no existe una equivalencia entre los tipos de presentación de toxina botulínica A. Por lo cual, no se recomienda usar tablas de conversión entre estas, debido a que la dosis-respuesta varía según el tipo y la dosis. (7)

Objetivo general

Determinar si existe relación entre el tiempo de diagnóstico y número de dosis administradas de incobotulinumtoxina A en pacientes con diagnóstico de distonía focal facial atendidos en el Hospital de Especialidades Puebla y la duración de efecto de dosis posteriores.

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la relación entre el tiempo de diagnóstico y número de dosis administradas de incobotulinumtoxina A en pacientes con diagnóstico de distonía focal facial atendidos en el Hospital de Especialidades Puebla y la duración de efecto de dosis posteriores?

3.- JUSTIFICACIÓN

Si bien la incobotulinumtoxina A se utiliza en el tratamiento de la distonía focal facial, la duración de la respuesta posterior a la dosis administrada varía en cada paciente.

La incobotulinumtoxina A tiene menos proteínas con propiedades inmunogénicas por lo que al parecer hay menor riesgo de falla terapéutica inducida por anticuerpos, sin embargo, se ha observado una diferencia en la duración del efecto en cada paciente.

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo, retrolectivo, transversal, homodémico y unicéntrico, conociéndose una población finita de 117 pacientes con diagnóstico de distonía focal facial.

4.2 PACIENTES

Este estudio se llevo a cabo por parte del servicio de medicina interna en conjunto con el servicio de neurología de esta unidad, aplicándose el cuestionario a pacientes con distonía focal facial que reciben tratamiento con incobotulinumtoxina A en este hospital.

Los pacientes seleccionados cumplían con los criterios de inclusión: personas de ambos sexos, ser mayores de 18 años, presentar el diagnóstico de distonía focal facial, ser atendidos en la consulta externa de neurología en el Hospital de Especialidades Puebla, aceptar participar voluntariamente en el estudio, no haber presentado reacción adversa a la administración de toxina botulínica previamente. Excluyéndose a aquellos que: presentaran hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica, tener alguna condición clínica que impida su participación en el protocolo, o que no recordaran el número de dosis de toxina botulínica administradas hasta el momento de la encuesta. Además, se planteó eliminar del total de pacientes ingresados a aquellos que decidieran retirarse del protocolo de estudio y/o que presentaran hipersensibilidad a la toxina botulínica, sin embargo, ninguno contó con este último criterio.

En el censo de pacientes con distonía focal facial atendidos en la consulta externa de neurología en el Hospital de Especialidades Puebla se tenía el registro de un total de 117 pacientes, por lo que se realizó el cálculo de la muestra mediante la fórmula para una población finita:

$$n = \frac{N * Z\alpha^2 p * q}{d^2 (N - 1) + Z\alpha^2 * p * q}$$

$$n = \frac{117 * 3.84 * 0.05 * 0.95}{0.05^2 (117 - 1) + 3.84 * 0.05 * 0.95} = 45$$

$$N = 117$$

$$Z\alpha = 1.96$$

$$p = 0.05$$

$$q = 1-p$$

$$d = \text{precisión o error tolerado de } 5\% = 0.05$$

Con lo que se obtuvo así la muestra de 45 pacientes necesaria para este estudio, sin embargo, se decidió realizar el estudio con todos los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, por lo que se contó con un total de 65 pacientes encuestados luego de la aplicación de criterios de exclusión y eliminación, esto con la intención de entrevistar a una mayor cantidad de pacientes y obtener así una muestra más significativa y similar a la población.

Como objetivos específicos se buscó: determinar la prevalencia por edad y género del diagnóstico de distonía focal facial en pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades Puebla, con lo cual se objetivara si existía un predominio de este padecimiento en alguno de estos grupos, determinar la relación entre el tiempo de diagnóstico de distonía focal facial y duración de efecto de dosis de incobotulinumtoxina A, determinar la relación entre el número de dosis administradas de incobotulinumtoxina A y la duración de efecto en pacientes con distonía focal facial. Por lo que para demostrar estos objetivos se utilizaron las variables: edad, grupos de edad, sexo, lateralidad, gravedad de acuerdo a la Escala de Graduación de Jankovic, tiempo de evolución, número de dosis de incobotulinumtoxina A recibida, duración de la mejoría de los síntomas posterior a la administración de incobotulinumtoxina A. las características de estas variables se encuentran en el anexo.

4.3 INSTRUMENTOS

Se utilizó un cuestionario en donde se preguntaron los datos generales del paciente, edad, sexo, tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas de distonía focal facial, lateralidad facial del sitio afectado, grado de afección calculado mediante la Escala de Graduación de Jankovic, número de dosis de incobotulinumtoxina A recibidas hasta el momento del interrogatorio y el tiempo de duración del efecto de la última dosis recibida.

Se utilizaron también hojas de recolección de datos y tablas de Excel para la concentración de la información y formulación de una base de datos, realizándose su posterior análisis estadístico usando el Software Estadístico IBM SPSS.

4.4 PROCEDIMIENTOS

Se aplicó el cuestionario a los pacientes con diagnóstico de distonía focal facial con administración de incobotulinumtoxina A, con lo cual se obtuvieron las variables previamente mencionadas.

4.5 ANALISIS ESTADISTICO

Posterior a la recopilación de los datos, se realizó un conteo de los pacientes con datos útiles para el estudio, con un total de 65. Se procedió a integrar la base de datos, a realizar el análisis estadístico de estos mediante el uso del Software Estadístico IBM SPSS en su versión 29.0.2.0, se determinó la distribución de las variables, para determinar su normalidad, se aplicaron las medidas de tendencia central la media, y de dispersión la desviación estándar (DE), mínimo y máximo en las variables cuantitativas, mientras que para las cualitativas se utilizó la frecuencia y porcentaje. Además, para evaluar la relación entre el tiempo de evolución y la duración del efecto de la administración de incobotulinumtoxina A; y la relación entre el número de dosis de incobotulinumtoxina A recibidas y la duración de su efecto, se realizó la demostración de la relación entre las variables a estudiar mediante el coeficiente de correlación de Pearson por el tipo de variable y normalidad. Los resultados fueron mostrados de acuerdo a cada variable.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio fue realizado por personal médico, adscrito al servicio de medicina interna y neurología de esta unidad, en todo momento se buscó proteger la integridad física, psicológica, la dignidad y confidencialidad de los pacientes que participaron en este

protocolo, por lo que considerando el tipo de intervención (cuestionario sobre tiempo de diagnóstico, número de dosis administradas de incobotulinumtoxina A y duración del efecto de esta) fue catalogado como una investigación sin riesgo, las hojas de recolección de datos fueron tratadas con máxima seguridad, con la intención de cuidar la integridad de los pacientes. Además, se contó con la autorización del Comité Local de Investigación del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “General De División Manuel Ávila Camacho”.

Asimismo, este estudio estuvo apegado a las normas éticas y la Ley General De Salud, así como a los principios éticos de la Declaración de Helsinki y el Informe Belmont, también se buscó respetar la decisión de los pacientes que desearan su retiro del protocolo en cuanto lo consideraran oportuno, de acuerdo a sus creencias, necesidades o valoraciones sin repercusión alguna al tomar dicha decisión, sin embargo, al valorar el tipo de estudio, esto no se presentó.

5.- RESULTADOS

Se obtuvo un total de 65 pacientes que participaron en este protocolo, de los cuales, 25 fueron hombres (38.5%) y 40 mujeres (61,5%), la media de edad fue de 63 años y la DE de 11.58918, con un mínimo y un máximo de 34 y 90 años respectivamente. Además, se obtuvieron los siguientes datos:

Tabla 1. Frecuencia por sexo.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Hombre	25	38.5
	Mujer	40	61.5
	Total	65	100.0

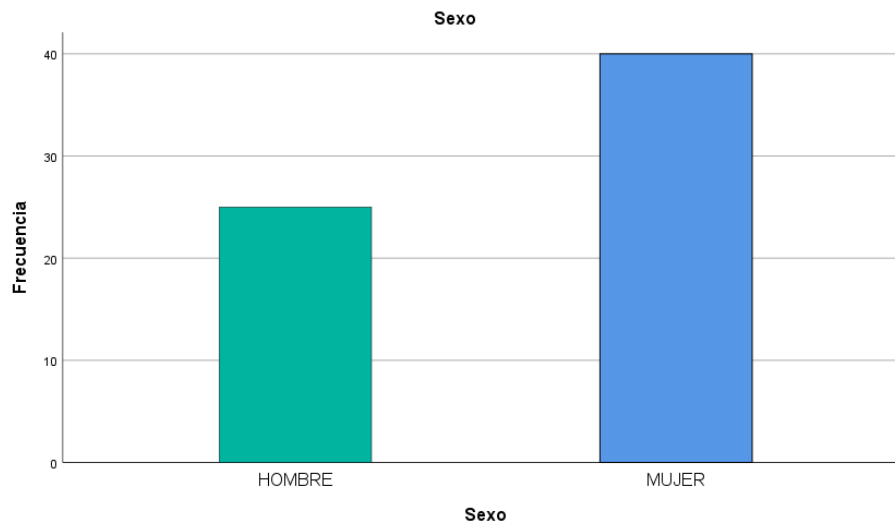


Tabla 2. Frecuencia por edad.

		Frecuencia	Porcentaje
Años	34	1	1.5
	39	1	1.5
	41	1	1.5
	42	1	1.5
	45	1	1.5
	46	1	1.5
	49	1	1.5
	50	1	1.5
	52	3	4.6
	53	4	6.2
	54	1	1.5
	55	2	3.1
	56	2	3.1
	57	1	1.5
	59	2	3.1

60	1	1.5
61	3	4.6
62	1	1.5
63	2	3.1
64	4	6.2
65	2	3.1
66	2	3.1
67	3	4.6
68	5	7.7
69	1	1.5
70	1	1.5
71	1	1.5
72	1	1.5
73	1	1.5
74	3	4.6
75	3	4.6
77	1	1.5
79	3	4.6
80	1	1.5
81	1	1.5
85	1	1.5
90	1	1.5
Total	65	100.0

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Edad	65	34	90	63.1846	11.58918

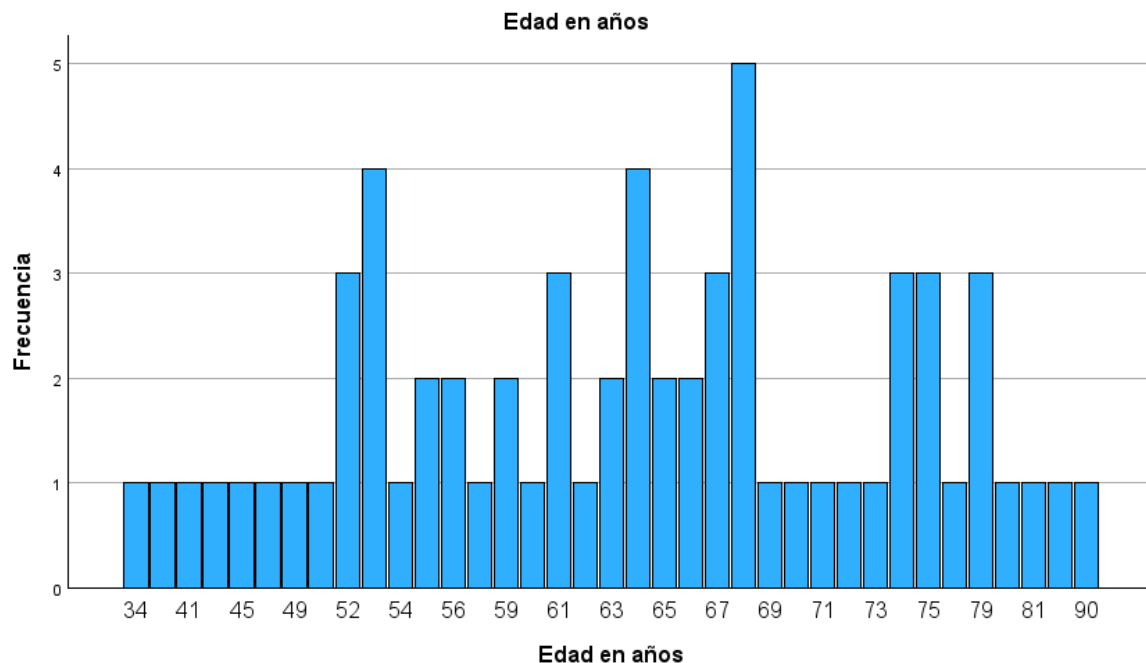


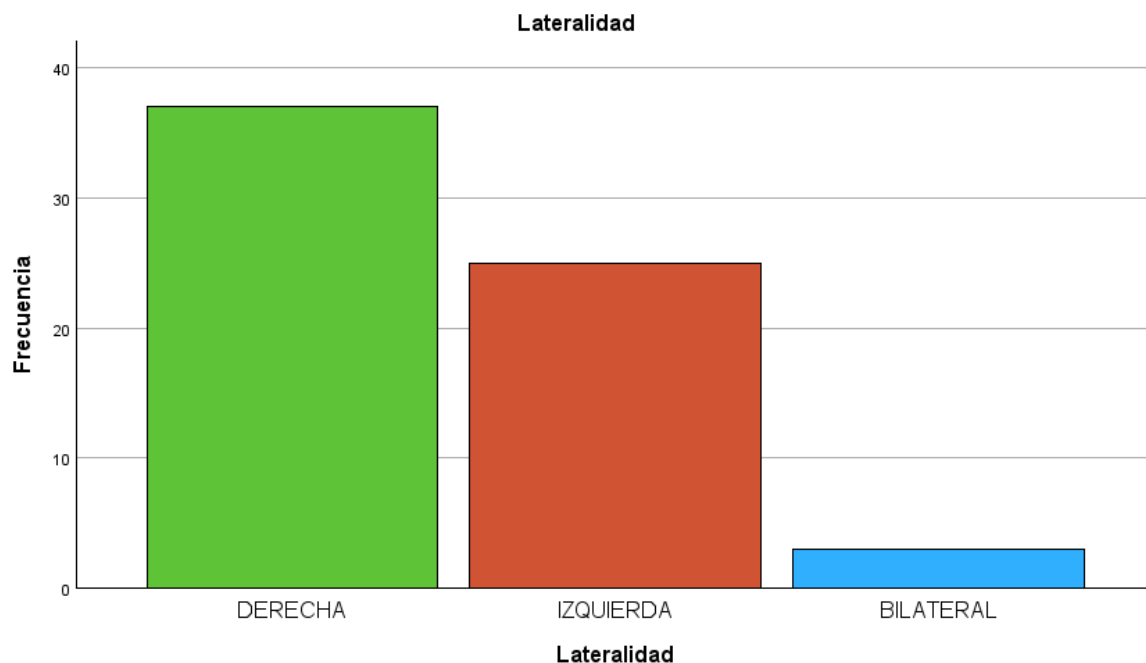
Tabla 3. Frecuencia por grupos de edad (menores de 65 años de edad y mayores de 65 años de edad).

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	menor de 65 años	34	52.3
	65 años o más	31	47.7
	Total	65	100.0

Se realizó la agrupación por grupos de edad en menores y mayores de 65 años de edad encontrándose que los primeros representaban un 52.3% con un total de 34 pacientes, mientras el segundo contaba con 31 pacientes equivalente a 47.7%.

Tabla 4. Frecuencia por lateralidad de afección.

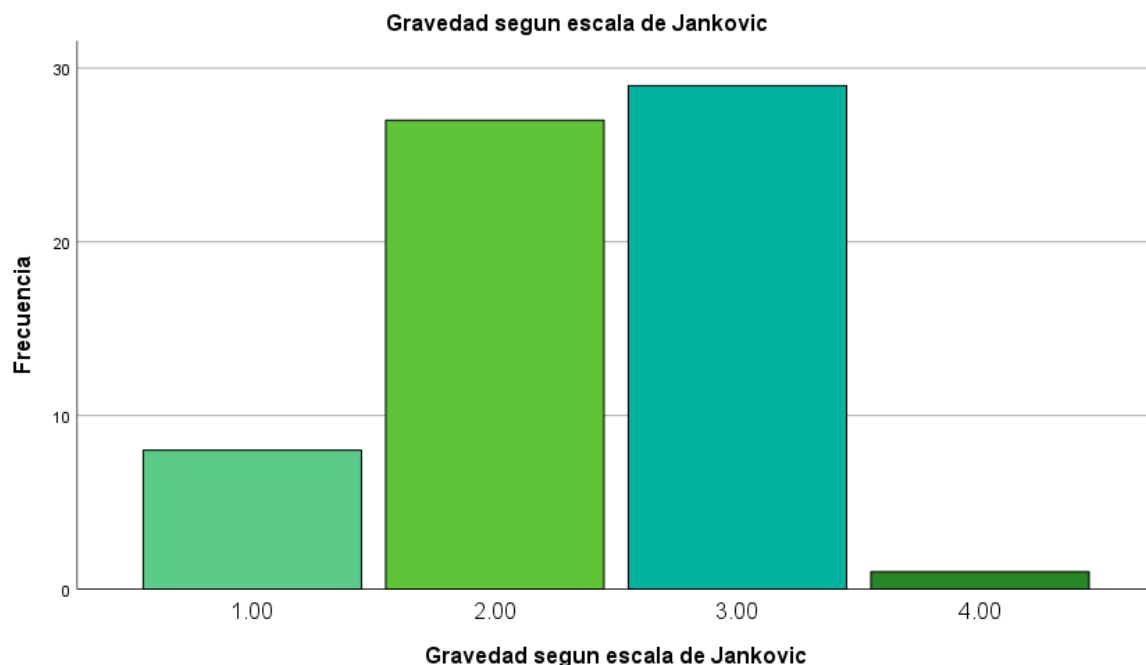
	Frecuencia	Porcentaje
Lateralidad Derecha	37	56.9
Izquierda	25	38.5
Bilateral	3	4.6
Total	65	100.0



En la muestra estudiada se observó que el 56.7% presentaban afección en hemicara derecha, el 38.5% izquierda y un 4.6% afección bilateral.

Tabla 5. Frecuencia de acuerdo a gravedad según la Escala de Graduación de Jankovic.

		Frecuencia	Porcentaje
Grado	1	8	12.3
	2	27	41.5
	3	29	44.6
	4	1	1.5
	Total	65	100.0



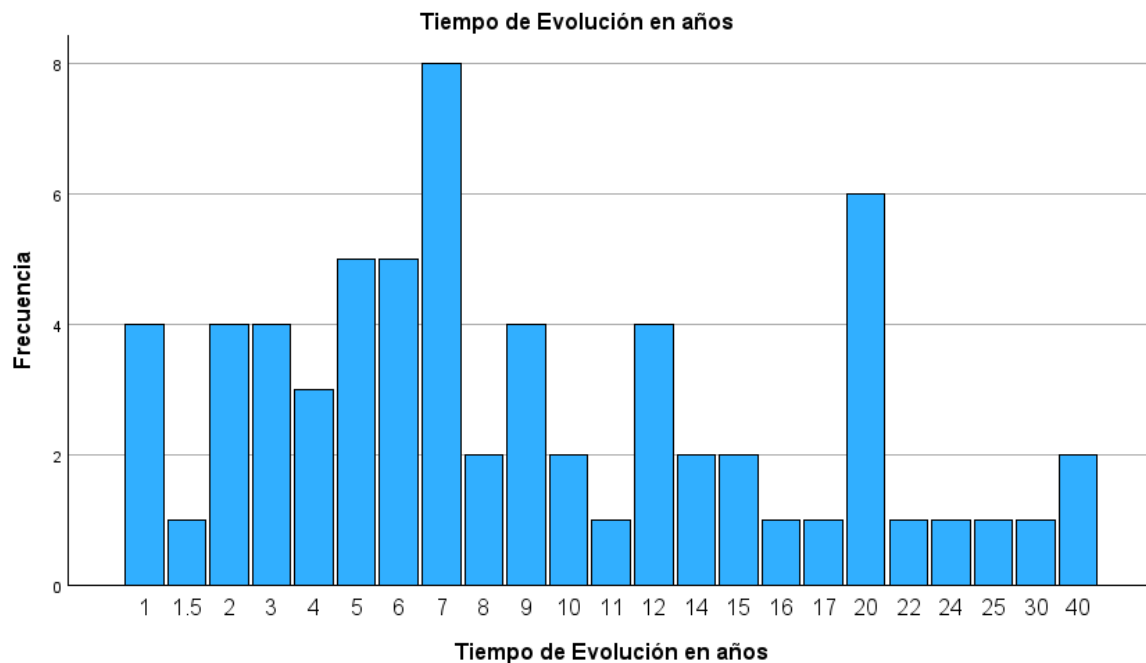
La mayor parte de los pacientes en esta muestra presentaban un grado 3 en gravedad de acuerdo a la Escala de Graduación de Jankovic, con un 44.6%, seguido de 41.5% que presentaban un grado 2 y 12.3% un grado 1, mientras que solo un paciente presentó un grado 4.

Tabla 6. Frecuencia de acuerdo a tiempo de evolución (en años).

		Frecuencia	Porcentaje
Años	1	4	6.2
	1.5	1	1.5
	2	4	6.2
	3	4	6.2
	4	3	4.6
	5	5	7.7
	6	5	7.7
	7	8	12.3
	8	2	3.1
	9	4	6.2

10	2	3.1
11	1	1.5
12	4	6.2
14	2	3.1
15	2	3.1
16	1	1.5
17	1	1.5
20	6	9.2
22	1	1.5
24	1	1.5
25	1	1.5
30	1	1.5
40	2	3.1
Total	65	100.0

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Tiempo de Evolución	65	1	40	10.3308	8.64864



Se observó que en donde el mayor número de pacientes coincidieron en tiempo de evolución fue en los 7 años, con una media de 10.33 meses, con un mínimo de 1 año y un máximo de 40 años.

Tabla 7. Frecuencia de acuerdo a número de dosis recibidas.

	Frecuencia	Porcentaje
Número 1 de dosis	4	6.2
2	3	4.6
3	3	4.6
4	5	7.7
5	3	4.6
6	6	9.2
7	1	1.5
8	2	3.1
9	2	3.1
10	1	1.5

11	2	3.1
12	3	4.6
14	1	1.5
15	5	7.7
16	1	1.5
17	2	3.1
18	3	4.6
21	2	3.1
22	1	1.5
24	3	4.6
27	1	1.5
30	4	6.2
36	4	6.2
45	1	1.5
51	1	1.5
90	1	1.5
Total	65	100.0

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Número de dosis recibidas	65	1	90	15.4615	15.02506

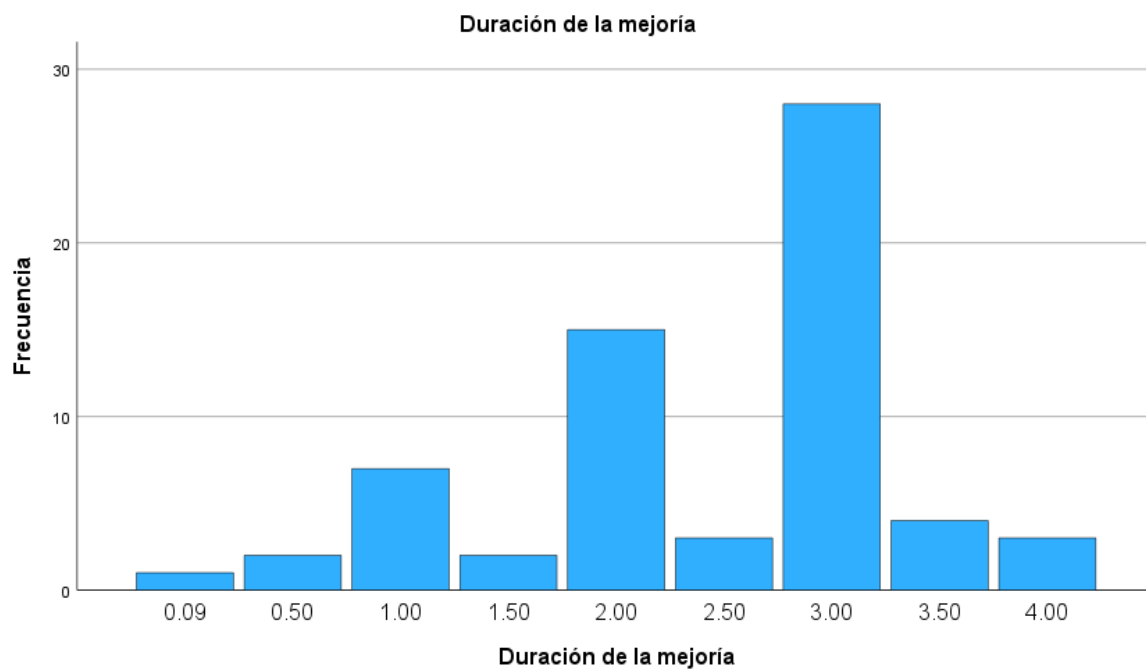
En cuanto al número de dosis de incobotulinumtoxina A recibida se presentó una media de 15.46 con una DE de 15.02. el mayor porcentaje observado de 9.2% de los pacientes presentaron un total de 6 dosis recibidas.

Tabla 8. Frecuencia por duración de la mejoría de los síntomas (en meses).

		Frecuencia	Porcentaje
Meses	0.09	1	1.5

0.50	2	3.1
1.00	7	10.8
1.50	2	3.1
2.00	15	23.1
2.50	3	4.6
3.00	28	43.1
3.50	4	6.2
4.00	3	4.6
Total	65	100.0

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Duración de la mejoría	65	0.09	4.00	2.4398	0.90849



En la muestra estudiada 28 pacientes presentaron una duración de mejoría de la sintomatología de 3 meses equivalente al 43.1% de los pacientes, presentando un mínimo de

0.09 meses equivalente a 3 días y un máximo de 4 meses, con una media de 2.43 meses y una DE de 0.9.

Tabla 9. Correlación entre el tiempo de evolución y la duración de la mejoría.

		Tiempo de Evolución	Duración de la mejoría
Tiempo de Evolución	Correlación de Pearson	1	0.190
	Sig. (bilateral)		0.130
	N	65	65
Duración de la mejoría	Correlación de Pearson	0.190	1
	Sig. (bilateral)	0.130	
	N	65	65

Intervalos de confianza

	Correlación de Pearson	Sig. (bilateral)	95% de intervalos de confianza (bilateral) ^a	
			Inferior	Superior
Tiempo de Evolución - Duración de la mejoría	0.190	0.130	-0.058	0.413

a. La estimación se basa en la transformación de r a z de Fisher con un ajuste de sesgo.

Se realizó una correlación entre el tiempo de evolución de la distonía focal facial y el tiempo de duración de la mejoría de los síntomas posterior a la administración de incobotulinumtoxina A, obteniéndose una correlación de Pearson con un resultado de 0.19, con lo cual se concluye una correlación positiva débil, sin embargo, no significativa.

Tabla 10. Correlación entre el número de dosis recibidas y la duración de la mejoría.

	Número de dosis recibidas	Duración de la mejoría
--	---------------------------	------------------------

Número de dosis recibidas	Correlación de Pearson	1	0.124
	Sig. (bilateral)		0.327
	N	65	65
Duración de la mejoría	Correlación de Pearson	0.124	1
	Sig. (bilateral)	0.327	
	N	65	65

Intervalos de confianza

	Correlación de Pearson	Sig. (bilateral)	95% de intervalos de confianza (bilateral) ^a	
			Inferior	Superior
Número de dosis recibidas - Duración de la mejoría	0.124	0.327	-0.125	0.356

a. La estimación se basa en la transformación de r a z de Fisher con un ajuste de sesgo.

También se realizó una correlación entre el número de dosis de incobotulinumtoxina A recibidas y el tiempo de duración de la mejoría de los síntomas posterior a su administración, obteniéndose una correlación de Pearson con un resultado de 0.124, interpretándose como una correlación positiva débil, no significativa.

Tabla 11. Comparación de gravedad por sexo.

Rangos

	Sexo	N	Rango promedio	Suma de rangos
Gravedad según escala de Jankovic	Hombre	25	30.82	770.50
	Mujer	40	34.36	1374.50
	Total	65		

Estadísticos de prueba^a

	Gravedad según Escala de Jankovic
U de Mann-Whitney	445.500
W de Wilcoxon	770.500
Z	-0.803
Sig. asin. (bilateral)	0.422

a. Variable de agrupación: Sexo

Se procedió a realizar una comparación por grupos, para determinar si había diferencia en la gravedad de los síntomas presentados en hombres y mujeres, se obtuvo una U de Mann Whitney de 445.500 con un valor de p bilateral de 0.422, por lo que se concluye que no existe una diferencia en la gravedad de un grupo con respecto al otro.

Tabla 12. Comparación de duración de la mejoría de los síntomas por sexo.

Rangos

	Sexo	N	Rango promedio	Suma de rangos
Duración de la mejoría	HOMBRE	25	29.40	735.00
	MUJER	40	35.25	1410.00
	Total	65		

Estadísticos de prueba^a

	Duración de la mejoría
U de Mann-Whitney	410.000
W de Wilcoxon	735.000
Z	-1.275
Sig. asin. (bilateral)	0.202

a. Variable de agrupación: Sexo

También se comparó por grupos de hombres y mujeres, para determinar si había diferencia en la duración de la mejoría de los síntomas posterior a la administración de incobotulinumtoxina A y se obtuvo una U de Mann Whitney de 410.000 con un valor de p bilateral de 0.202, concluyendo que no existe una diferencia en la duración de la mejoría de los síntomas posterior a la administración de la dosis en un grupo con respecto al otro.

Tabla 13. Comparación de gravedad por grupos de edad menores y mayores de 65 años.

Rangos

	Edad mayor o menor de 65 años	N	Rango promedio	Suma de rangos
Gravedad según escala de Jankovic	menor de 65 años	34	32.09	1091.00
	65 años o más	31	34.00	1054.00
	Total	65		

Estadísticos de prueba^a

	Gravedad según Escala de Jankovic
U de Mann-Whitney	496.000
W de Wilcoxon	1091.000
Z	-0.445
Sig. asin. (bilateral)	0.656

a. Variable de agrupación: Edad mayor o menor de 65 años

Se compararon los grupos de edad menores o mayores de 65 años, para determinar si había diferencia en la gravedad en un grupo con respecto al otro y se obtuvo una U de Mann Whitney de 496.000 con un valor de p bilateral de 0.656, por lo que se interpreta que no existe una diferencia en la gravedad en un grupo con respecto al otro.

Tabla 14. Comparación de duración de la mejoría de los síntomas por grupos de edad mayores o menores de 65 años.

Rangos

	Edad mayor o menor de 65 años	N	Rango promedio	Suma de rangos
Duración de la mejoría	menor de 65 años	34	37.46	1273.50
	65 años o más	31	28.11	871.50
	Total	65		

Estadísticos de prueba^a

	Duración de la mejoría
U de Mann-Whitney	375.500
W de Wilcoxon	871.500
Z	-2.090
Sig. asin. (bilateral)	.037

a. Variable de agrupación: Edad mayor o menor de 65 años

También se comparó por grupos de edad menores o mayores de 65 años, para determinar si había diferencia en la duración de la mejoría de los síntomas posterior a la administración de incobotulinumtoxina A y se obtuvo una U de Mann Whitney de 375.500 con un valor de p bilateral de 0.037, por lo cual se determina que existe una diferencia en la duración de la mejoría de los síntomas posterior a la administración de la dosis en un grupo con respecto al otro.

6.- DISCUSION

La distonía es un trastorno del movimiento, presentando contracciones involuntarias sostenidas o intermitentes de un músculo o grupo muscular afectado, ocasionando movimientos o posturas anormales. (1)(2) Comienzan al realizar la movilización voluntaria

o se ven empeorados por estos. (1) pueden exacerbarse por estímulos emocionales, como estrés o el agotamiento. (1)

Las distonías focales tienden a presentarse en la etapa tardía de la vida, siendo personas mayores de 40 años los principales afectados, presentando un aumento de la prevalencia a edades superiores; a su vez se ha observado que son las mujeres quienes presentan el mayor número de casos en comparación con los hombres. la zona principalmente afectada es la cervical y la craneal (contracción involuntaria y sostenida de los músculos periorbitarios, faciales, oromandibulares, faríngeos, laríngeos o cervicales). (12) (13)

La distonía focal facial puede generar desviación de la mandíbula, subluxación, trauma de tejidos blandos orales y reabsorción ósea, asimismo ocasiona disfagia y disfonía, encontrándose además dolor en la articulación temporomandibular. (13) (14)

Las toxinas botulínicas son proteínas producidas por diferentes clases de bacterias del tipo *Clostridium*, la cual bloquea la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular produciendo así una denervación química transitoria. (9) Se han encontrado siete serotipos de esta: A, B, C, D, E, F y G, solo el tipo A y B se utilizan en la práctica médica ya que, a diferencia del resto, poseen un mayor tiempo de acción. (4) (8) Posterior a esto, la neurona tarda semanas en lograr sintetizar nuevamente la proteína, lo que explica el largo efecto terapéutico. Se ha observado que la duración de la respuesta puede variar desde las 9-12 semanas hasta las 24 semanas. Así como también una disminución de la eficacia a lo largo de años de tratamiento, en especial en el tratamiento de la distonía cervical, se cree que derivado a la presencia de anticuerpos antitoxina. (7)

En reportes de casos se ha observado que el predominio de la población afectada con distonía focal facial es en mujeres con porcentajes que varían de 57.1% a 65.45% (16) (17), lo cual corresponde con la muestra obtenida en este estudio, representando el 61.5% de la misma contra un 38.5% representado por los hombres, pese a que se reporta que se ha reportado que la prevalencia de mujeres con respecto a hombres es de 3:1, en nuestro estudio no se reportó dicha proporción. (16)

Se encontró que la media de edad fue de 63.18 y que por grupos de edad la mayoría se encontró en edades menores de 65 años de edad siendo un 52.3% mientras que los mayores de 65 años correspondían a un 47.7%.

En cuanto a la hemicara afectada, hubo un predominio del lado derecho con un total de 37 pacientes correspondiendo a un 56.9%, mientras que la afección izquierda se presentó en 25 pacientes correspondiendo a un 38.5% y en comparación con otros estudios, se encontraron 3 casos de afectación bilateral, poco reportado. En la literatura se reporta un predominio de lateralidad izquierda debido a la mayor frecuencia de vascularización aberrante en esa hemicara. (16)

La gravedad de acuerdo a la Escala de Graduación de Jankovic, mostró que la mayoría de los pacientes presentaban un grado 3 con un 44.6%, seguido de 41.5% con grado 2 y 12.3% grado 1, solo un paciente presentó un grado 4, no se encontró literatura que mostrara el predominio de gravedad en otros estudios.

El tiempo de evolución de la distonía focal facial para esta muestra tuvo una media de 10.33 meses, con un tiempo de evolución mínimo de 1 año y un máximo de 40 años.

En cuanto al número de dosis de incobotulinumtoxina A recibida se observó una media de 15.46 con una DE de 15.02. el mayor porcentaje observado de 9.2% de los pacientes presentaron un total de 6 dosis recibidas.

En la duración de mejoría de la sintomatología, 28 pacientes presentaron mejoría por máximo 3 meses equivalente al 43.1% de los pacientes, presentando un mínimo de 0.09 meses en un paciente, equivalente a 3 días y un máximo de 4 meses en 3 pacientes, se encontró una media de 2.43 meses y una DE de 0.9. la duración en algunos estudios fue reportada como una respuesta mantenida de hasta 3 meses, con una duración media de 91,2 días, que a diferencia de nuestro estudio pudimos encontrar pacientes con duración de mejoría de días y 3 pacientes con mejoría por hasta 4 meses, tiempo en que se le administraría su siguiente dosis. (16)

Se buscó la correlación entre el tiempo de evolución y la duración de la mejoría posterior a la administración de incobotulinumtoxina A, mediante una correlación de Pearson, el resultado fue de 0.19, con lo cual se concluyó una correlación positiva débil, sin embargo, no significativa.

Se realizó una correlación entre el número de dosis de incobotulinumtoxina A recibidas y el tiempo de duración de la mejoría de los síntomas posterior a su administración, mediante la correlación de Pearson con lo que se obtuvo el resultado de 0.124, interpretándose como una correlación positiva débil, no significativa.

Con lo anterior se concluyó que al menos en este estudio no se encontró una correlación significativa entre las variables antes mencionadas.

Posteriormente se realizó una comparación por grupos, para determinar si había diferencia en la gravedad de los síntomas presentados en hombres y mujeres, mediante una U de Mann Whitney con resultado de 445.500 con un valor de p bilateral de 0.422, concluyéndose que no existe una diferencia en la gravedad de un grupo con respecto al otro.

Se compararon también por grupos de hombres y mujeres, para determinar si había diferencia en la duración de la mejoría de los síntomas posterior a la administración de incobotulinumtoxina A y se obtuvo una U de Mann Whitney con resultado de 410.000 con un valor de p bilateral de 0.202, por lo cual se interpretó que no existe una diferencia en la duración de la mejoría de los síntomas posterior a la administración de la dosis en un grupo con respecto al otro.

Se realizó la comparación de los grupos de edad menores y mayores de 65 años, para determinar si había diferencia en la gravedad en un grupo con respecto al otro y se obtuvo una U de Mann Whitney con resultado de 496.000 con un valor de p bilateral de 0.656, interpretándose que no existe una diferencia en la gravedad en un grupo con respecto al otro.

También se comparó por grupos de edad menores y mayores de 65 años, para determinar si había diferencia en la duración de la mejoría de los síntomas posterior a la administración de incobotulinumtoxina A y se obtuvo una U de Mann Whitney de 375.500 con un valor de p bilateral de 0.037, por lo cual se interpretó que existe una diferencia en la duración de la mejoría de los síntomas posterior a la administración de la dosis en un grupo con respecto al otro.

7.- CONCLUSIONES

- Se encontró un predominio de casos de distonía de la población afectada con distonía focal facial es en mujeres con respecto a los hombres.
- La media de edad fue de 63.18 y por grupos de edad la mayoría se encontró en edades menores de 65 años de edad con un 52.3% comparado con 47.7% en los mayores de 65 años.
- La lateralidad mayormente afectada fue la derecha con 56.9% y se encontraron casos con afección bilateral.
- La mayoría de los pacientes presentaban un grado 3 de gravedad de acuerdo a la Escala de Graduación de Jankovic con un 44.6%.
- Se encontró una correlación positiva débil, no significativa entre el tiempo de evolución y la duración de la mejoría de los síntomas posterior a la administración de incobotulinumtoxina A y entre el número de dosis de incobotulinumtoxina A recibidas y el tiempo de duración de la mejoría de los síntomas posterior a su administración.
- Se encontró una diferencia en cuanto a la duración de la mejoría de los síntomas posterior a la administración de incobotulinumtoxina A entre los grupos de edad menores y mayores de 65 años.

- Es posible que sea necesario realizar otros estudios en el futuro con una cantidad de pacientes aun mayor para poder objetivar la presencia de correlaciones como las aquí planteadas o diferencias entre grupos.
- Este estudio puede servir de base para otros protocolos en pacientes con distonía focal facial en tratamiento con incobotulinumtoxina A en el futuro.

8.- BIBLIOGRAFIA

1. Moreno López CL. Diagnóstico y clasificación de la distonía. Acta neurológica colombiana [Internet]. [consultado el 4 de mayo de 2022];33(1):2-8. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v33s1/0120-8748-anco-33-s1-2.pdf>
2. Barrios Vincos G. Fisiopatología de la distonía. Acta neurológica colombiana [Internet]. [consultado el 5 de mayo de 2022];33(1):9-13. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v33s1/0120-8748-anco-33-s1-9.pdf>
3. Maestre S. Trastornos del movimiento. Etiopatogenia. Clasificación. Síndromes coreicos y distonía. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado [Internet]. Marzo de 2019 [consultado el 14 de mayo de 2022];12(73):4259-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.03.001>
4. Rodríguez JC. Distonías secundarias. Acta neurológica colombiana [Internet]. 2017 [consultado el 22 de mayo de 2022];33(1):20-4. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482017000500020&lng=pt&nrm=iso
5. Ospina-García N, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M. Etiología, fenomenología, clasificación y tratamiento de la distonía. Revista Mexicana de Neurociencia [Internet]. 1 de julio de 2018 [consultado el 14 de mayo de 2022];19(4):94-107. Disponible en: <https://doi.org/10.31190/rmn.2018.19.4.94.1076>.
6. Alegría MA. Distonía cervical. Revista Mexicana de Neurociencia [Internet]. 2009 [consultado el 20 de mayo de 2022];10(2):90-102. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2009/rmn092f.pdf>
7. García Ruiz-Espiga PJ, Sanz Cartagena P, Martínez Castrillo JC, Ares Pensado B, Avilés Olmos I, Blázquez Estrada M et al. Mitos y evidencias en el empleo de la toxina

- botulínica: neurofarmacología y distonías. Revista de Neurología [Internet]. 2018 [consultado el 12 de mayo de 2022];66(05):163. Disponible en: <https://doi.org/10.33588/rn.6605.20171108>. Jost WH, Hefter H, Stenner A, Reichel G. Rating scales for cervical dystonia: A critical evaluation of tools for outcome assessment of botulinum toxin therapy. Vol. 120, Journal of Neural Transmission. 2013. p. 487–96.
8. Jost WH, Hefter H, Stenner A, Reichel G. Rating scales for cervical dystonia: a critical evaluation of tools for outcome assessment of botulinum toxin therapy. Journal of Neural Transmission [Internet]. 17 de agosto de 2012 [consultado el 24 de mayo de 2022];120(3):487-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0887-7>
 9. Bernal Pacheco O. Manejo médico de la distonía. Acta neurológica colombiana [Internet]. 2017 [consultado el 10 de mayo de 2022];33(1). Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v33s1/0120-8748-anco-33-s1-25.pdf>
 10. Jabbari B. History of Botulinum Toxin Treatment in Movement Disorders. Tremor and Other Hyperkinetic Movements [Internet]. 28 de noviembre de 2016 [consultado el 4 de junio de 2022];6:394. Disponible en: <https://doi.org/10.5334/tohm.32111>
 11. Luna Arnez JC. DISTONIA CERVICAL, TOXINA BOTULINICA (NEURONOX®) Y DISFAGIA: A PROPÓSITO DE UN CASO. Rev Med La Paz [Internet]. 2015; 21(1):57-60. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582015000100008
 12. Mesa Barrera Y. Eficacia y seguridad del uso de la Toxina botulínica ante otras alternativas medicamentosas en pacientes con distonías focales. Rev haban cienc méd [Internet]. 2016 Jun [citado 2022 Jun 20] ; 15(3): 348-362. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2016000300005&lng=es.
 13. Gandhi Y. Oro-mandibular dystonia. National Journal of Maxillofacial Surgery | Vol 1 | Issue 2 | Jul-Dec 2010. [Downloaded free from <http://www.njms.in> on Thursday, July 24, 2022, IP: 247.66.74.51]
 14. Alonso, A. Distonía craneocervical. Pautas de actuación y seguimiento. Madrid. 2014
 15. Valadez, V. Manejo integral del síndrome de Meige. An Orl Mex 2020; 65 (4): 221-233.

16. Marzo-Ramírez, T., Mecías-Díaz, T. Tratamiento efectivo de la toxina botulínica tipo A en el espasmo hemifacial, Guantánamo 2018-2019. Revista Información Científica 2020, 99 (4): 359-366.

17. Gil Polo, C. & cols. Blefarospasmo y espasmo hemifacial: tratamiento a largo plazo con toxina botulínica. 2013 28 (3): 131-136.

9.- ANEXOS

9.1 VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento	Lo especificado en expediente clínico como “edad”	cuantitativa discreta	Numérica: 18, 19, etc.
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Lo especificado en expediente como femenino o masculino	Cualitativa, dicotómica	Hombre / mujer
Tiempo de diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico de distonía focal facial hasta el momento de la evaluación	Periodo desde el diagnóstico hasta la respuesta del cuestionario	Cuantitativa Continua	Años

Tiempo de duración de efecto de la Incobotulinumtoxina A	Tiempo transcurrido desde el inicio del efecto hasta su desaparición	Tiempo desde la sensación de mejoría de los síntomas hasta el reinicio de estos	Cuantitativa Continua	Meses
Número de dosis de incobotulinumtoxina A administradas	Número total de dosis recibidas desde el inicio del tratamiento hasta el momento de la evaluación	Número total de dosis de toxina que ha recibido el paciente	Cuantitativa Continua	Numérica: 1, 2, 3, etc.
Escala de Graduación de Jankovic	Escala semicuantitativa para medir la intensidad de los síntomas del 0 al 4	Herramienta para valorar el grado de afección de la distonía focal facial	Cualitativa, ordinal	0: Sin síntomas. 1: Aumento del parpadeo (aleteo palpebral) solo ante estímulos externos (por ejemplo, luz brillante, viento, lectura). 2: Parpadeo leve, cierre espontáneo (sin espasmos reales),

				claramente visible, a veces problemático, pero sin deterioro funcional. 3: Moderado. Espasmos palpebrales claramente visibles; deterioro moderado. 4: Grave. Espasmos deteriorantes de los párpados, tal vez con involucramiento de otros músculos faciales.
--	--	--	--	---

9.2 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Autorización por comité de investigación HE Puebla	Primer mes					
---	-------------------	--	--	--	--	--

Reclutamiento de pacientes		X meses				
Obtención de datos			X meses			
Análisis de datos				Antepenúltimo mes		
Elaboración final					Penúltimo mes	
Presentación del trabajo de tesis						Último mes

9.3 ESCALA DE GRADUACIÓN DE JANKOVIC

Esta herramienta incluye 5 puntos (0 a 4) para intensidad (Jankovic, 1982).

0: Sin síntomas.

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

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

3: Moderado. Espasmos palpebrales claramente visibles; deterioro moderado.

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

9.4 FORMATOS DE APLICACIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA

Nombre:		Afilación:				Edad:		Sexo:	
Diagnostico:		Evolución:				UMF:		HGZ:	
Escala de Jankovic: 0. Sin espasmo 1. Espasmo mínimo perceptible 2. Espasmo leve sin implicación funcional 3. Espasmo con moderada implicación funcional 4. Espasmo severo incapacitante.									
Fecha									
Escala de Jankovic									
Músculos									
Frontal									
Corrugador Superciliar									
Orbicular de los Párpados.									
Elevador del Ala de la nariz									
Zigomático Mayor									
Zigomático Menor									
Orbicular de los labios.									
Risorio									
Depresor ángulo de la boca									
Cuadrado de la barba									
Borla									
Platisma									
Masetero									
Temporal (Ant./Post)									
Pterigideo Int. (Med.)									
Pterigideo Ext. (Lat.)									
Complejo Submentoniano									
Genioglosso (Ant./Post.)									
Laringe									
Biológico/Lote									
DOSIS TOTAL									
Aplicador.									

9.5 SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Consentimiento informado oficial

Fecha: 24 de enero de 2024

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital De Especialidades De Puebla Centro Médico Nacional General De División “Manuel Ávila Camacho” que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación “Relación entre el tiempo de diagnóstico y número de dosis administradas de incobotulinumtoxina A administrada en pacientes con diagnóstico de distonía focal facial y duración de efecto de dosis posteriores” es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Tiempo de diagnóstico de distonía facial
- b) Número de dosis de incobotulinumtoxina A recibidas hasta el momento
- c) Tiempo de duración del efecto de la última dosis

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo “Relación entre el tiempo de diagnóstico y número de dosis administradas de incobotulinumtoxina A administrada en pacientes con diagnóstico de distonía focal facial y duración de efecto de dosis posteriores” cuyo propósito es producto de tesis.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Abel Lugo Peláez

Categoría contractual: Residente de medicina interna

Investigador(a) Responsable: Arturo García Galicia.

9.6 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Título: Relación entre el tiempo de diagnóstico y número de dosis administradas de incobotulinumtoxina A administrada en pacientes con diagnóstico de distonía focal facial y duración de efecto de dosis posteriores

Autores: García Galicia Arturo, Garmendia Rebolledo Alicia, Lugo Peláez Abel

Nombre del paciente:	
Número de seguridad social:	
Edad:	
Sexo:	
Numero de contacto telefónico:	
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de distonía focal facial:	
Sitio afectado:	
Puntuación de Escala de Graduación de Jankovic:	
Número de dosis administrada de incobotulinumtoxina A:	
Fecha de ultima dosis:	
Tiempo de duración de la mejoría de los síntomas:	