

Uso de Toxina Botulínica Tipo A en Pacientes con Espasmo Hemifacial en Cuba.

Botulinum Toxin A In Hemifacial Spasm In Cuba.

Eliana Rodríguez-Aymoro, MD; Mayté Castro-Jiménez, MD; Carlos Maragoto-Rizo, MD

Resumen

Objetivo: Evaluar los resultados terapéuticos de la aplicación de la toxina botulínica tipo A en pacientes con espasmo hemifacial atendidos en una consulta de Neurología de trastornos de movimiento en Cuba. **Métodos:** Se determinaron variables temporales: latencia, duración del efecto máximo y desaparición del efecto terapéutico de la toxina botulínica a 35 pacientes con espasmo hemifacial. Fueron evaluados el deterioro funcional, gravedad, frecuencia y efectos adversos. **Resultados:** Hubo predominio de mujeres (88,6%) con esta enfermedad. El tiempo de latencia más frecuente resultó ser 48 hs, la duración del efecto máximo hasta los 60 días y la desaparición del efecto terapéutico hasta 3 meses. El deterioro funcional mejoró entre la consulta inicial y los 15 meses de evolución, independientemente del tiempo de presentación de los síntomas y causa del espasmo hemifacial. También, la gravedad y frecuencia mejoraron. Las dosis de toxina botulínica aumentó significativamente durante el seguimiento de los pacientes. Solo se observaron pacientes con debilidad muscular facial y ptosis parpebral. **Conclusiones:** Debido al favorable comportamiento de las variables temporales, la mejoría del deterioro funcional evolutivo, y los pocos efectos adversos observados se pudiera sugerir que las dosis de toxina botulínica en el tratamiento del espasmo hemifacial parecen ser eficaces y seguras.

Palabras claves: Toxina botulínica, espasmo hemifacial, distonía.

Abstract

Objective: To evaluate botulinum toxin A therapy in patients with hemifacial spasm attended in a Neurology Service in Cuba. **Patients and methods:** 35 patients with hemifacial spasm were treated with botulinum toxin A during 15 months. Some parameters of botulinum toxin were collected including doses, latency, maximum duration and total duration of improvement. Clinical data were determined, such as functional status, gravity, frequency and adverse events. **Results:** There was a high percentage of female with hemifacial spasm. Most patients showed a latency of 48 hs, maximum duration until 60 days and total duration of improvement of 3 months. Functional status decreased through time, independently of hemifacial spasm onset and its origin. Parameters related to functional status, as gravity and frequency also diminished significantly their categories. Botulinum toxin doses were statistically increased over this treatment, independently of any patient conditions. Only eight patients showed adverse events (facial muscle weakness and ptosis). **Conclusions:** Recovery of functional status, and low rate of adverse events observed during botulinum toxin treatment might suggest that this therapy seems to be effective and low-risk under our conditions.

Keywords: Botulinum toxin, hemifacial spasm, dystonia.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 26, N° 3, 2017

Introducción

El espasmo hemifacial (EHF) es un trastorno hiperquinético del movimiento de la cara inducido periféricamente y caracterizado por la presencia de contracciones involuntarias irregulares de músculos inervados por el nervio facial.^{1,2} Generalmente, estos movimientos son clónicos unilaterales;³ la afectación bilateral es rara.^{4,5}

Esta enfermedad tiene baja prevalencia, aunque no es rara. Existen pocos estudios; quizás por errores en su diagnóstico.^{6,7}

Como pocas veces la recuperación del EHF es espontánea, se necesita tratamiento.⁸ Varios abordajes quirúrgicos y farmacológicos han sido descritos, los habituales son: descompresión microvascular del nervio facial

en el puente,⁹ e inyecciones de toxina botulínica tipo A (TBA)^{3,10,11} La microcirugía invasiva con descompresión del nervio tiene buenos resultados; pero tiene alta morbilidad.^{9,12} La inyección de toxina botulínica se ha convertido en la primera opción de tratamiento por su fácil aplicación y pocos efectos adversos.²

En Cuba existe experiencia con el uso de la TBA en trastornos del movimiento y otras afecciones neurológicas;² donde sus recomendaciones se basan en la evidencia médica internacional.¹³ Sin embargo, en el EHF hemos encontrado un solo reporte en nuestro país sobre la efectividad y seguridad de la TBA en varias distonías incluido el EHF.¹⁴ Debido a esto, con el presente estudio nos proponemos describir resultados terapéuticos de la aplicación de la toxina botulínica tipo A en pacientes con EHF atendidos en una consulta de trastornos de movimiento de nuestro país.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo longitudinal en 35 pacientes con EHF tratados con TBA en el Servicio de Neurología del Hospital "Hermandades Améjeiras," en La Habana, Cuba (2008-2014). Los pacientes que aceptaron incluirse en el estudio fueron con previo consentimiento informado, donde se siguió lo normado por la Declaración de Helsinki¹⁵ y fue aprobado por el Comité de Ética del hospital.

En cada sesión se aplicaron 12,5 Unidades Internacionales (UI) de toxina como promedio y por punto 2,5 UI. Como medida temporal de la efectividad terapéutica de la TBA se midieron: período de latencia, duración del efecto terapéutico máximo y desaparición de este efecto. También se recogieron las reacciones adversas al tratamiento. La evaluación fue en la primera consulta; y a los 3, 9 y 15 meses. La respuesta al tratamiento fue el deterioro funcional, que se estimó según la aplicación de la Escala de Evaluación Clínica del EHF de Martí y cols., recomendada por la Sociedad Española de Neurología.¹⁶ Cada ítem de la escala es entre 0 y 3. El puntaje total es 21 que se expresó porcentualmente, donde su valor máximo equivale al 100%. También, se evaluó; la gravedad (0-4) y frecuencia (0-5) de las clonías.

El análisis estadístico se realizó por el programa STATISTIC versión 8.0 para Windows 7.

Resultados y Discusión

En la actualidad se han publicado una gran cantidad de estudios acerca del efecto de la TBA sobre el EHF.^{2,3,11,12,14}

En nuestros resultados se encontraron que el EHF fue más habitual en mujeres. La media de la edad más frecuente estuvo en la quinta década de la vida, donde la mayoría de los pacientes estaban entre los 60 y 79 años. A su vez, el color de piel blanca fue el predominante entre los individuos estudiados. En cuanto a las características clínicas, se observó que en las causas que desencadenaron el EHF, la

parálisis facial periférica fue la que más se presentó (65,7%). La media de tiempo con síntomas estuvo alrededor de los 5 años y la lesión del lado izquierdo fue la más frecuente (65,7%), donde no hubo individuos con afectación bilateral. La hipertensión arterial (HTA) resultó el antecedente patológico personal más frecuente (57,1%) (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con EHF

Variables generales		Número	%
Sexo	Femenino	31	88,6
	Masculino	4	11,4
Edad	Media y DE	55,8 ± 12,6	
	Rango	24-75	
Grupos Etarios	20-39 años	2	5,7
	40-59 años	12	34,3
	60-79 años	20	57,1
	80 y más	1	2,9
Color de la piel	Blanca	31	88,6
	Negra	4	11,4
Posible origen	Parálisis facial	23	65,7
	Idiopática	12	34,3
Tiempo de Evolución (años)	Media y DE	5,51 ± 3,66	
	Rango	1-16	
Lateralidad	Izquierdo	23	65,7
	Derecho	12	34,3
APP	HTA	20	57,1
	DM	8	22,8
	Otras	5	14,3

DE: desviación estándar, APP: antecedentes patológicos personales, HTA: Hipertensión Arterial, DM: Diabetes Mellitus, Otras: Cardiopatía isquémica, Hipotiroidismo, Polineuropatía, Gota y Glaucoma.

El EHF es una enfermedad que ha sido descrita más en mujeres; donde se ha encontrado una relación respecto a hombres de 3:1.¹⁷ En este sentido, nuestros resultados coinciden con este estudio, aunque la diferencia fue mayor (7/1). Otras investigaciones, especialmente de Asia, han reportado resultados similares.^{14,18-22} En la literatura no encontramos razones de esta preferencia de un sexo sobre el otro para la aparición del EHF.

Con respecto a la edad, hallamos que nuestro grupo de estudio tenía edades similares a descripciones previas que señalan medias de 49 años;¹⁷ 51,6 ± 16,9 años¹⁸ y 51,3 ± 6,32 años.¹⁴ Sin embargo, un estudio sobre características epidemiológicas del EFH, plantea que la edad de debut es alrededor de los 44 años.¹⁰

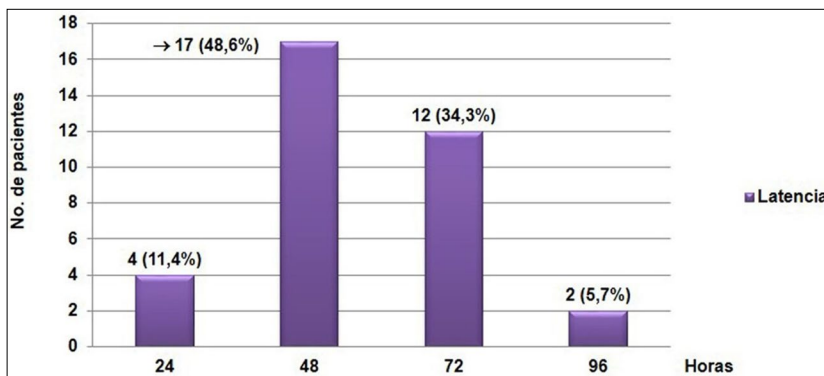


Figura 1. Frecuencia de pacientes con EHF en relación al período de latencia por el tratamiento con la TBA.

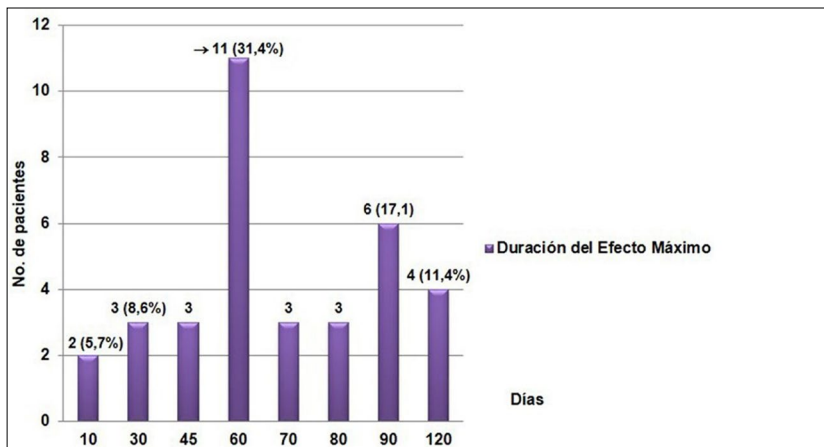


Figura 2. Cantidad de pacientes con EHF según la duración del efecto máximo alcanzado por el tratamiento con TBA

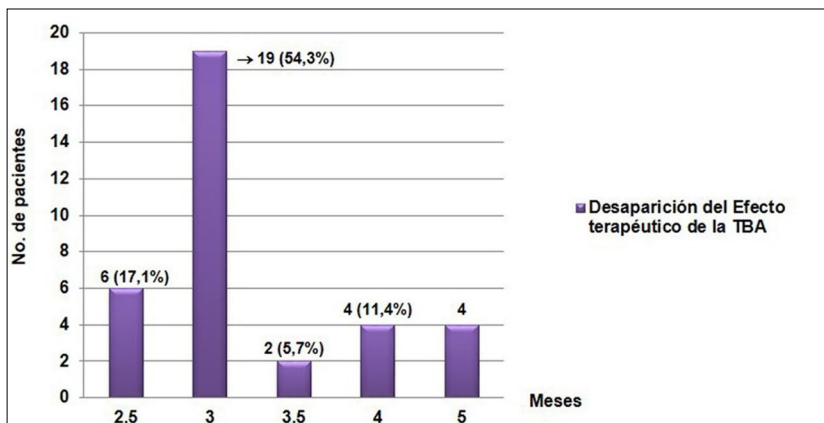


Figura 3. Número de pacientes con EHF de acuerdo a la desaparición del efecto terapéutico por el tratamiento con TBA.

La alta prevalencia de la hipertensión arterial (HTA) en pacientes con EHF ha sido demostrada en algunos estudios, reportándose asociación de esta enfermedad con la HTA en comparación con sujetos controles ($p=0.007$).²³ También, se ha evidenciado que esta relación es mayor en individuos menores de 60 años.²⁴ En nuestro caso, debido al alto porcentaje de hipertensos de la población adulta cubana,²⁵ era probable encontrar de igual manera a la HTA como el factor de riesgo de mayor frecuencia en estos pacientes. La HTA en este contexto parece estar relacionada con la ectasia de los vasos; se plantea que esta dilatación puede provocar una compresión secundaria del nervio facial, que podría ser responsable del desarrollo del EHF.²⁶

En nuestra serie de pacientes no se registraron casos con lesión bilateral, lo que coincide con la literatura.^{4,17-19,27,28} Mientras tanto, el elevado porcentaje de pacientes con lesión en el lado izquierdo de la cara, observado en esta investigación, ya ha sido constatada previamente;²⁹ lo que pudiera estar relacionado por la alta incidencia de vasculatura aberrante que existe en esta zona.²⁹

De acuerdo a los parámetros temporales de aplicación de la toxina, hubo mayor frecuencia en: período de latencia a las 48 horas (Fig.1), duración del efecto terapéutico máximo hasta los 60 días (Fig.2) y desaparición del efecto terapéutico del medicamento a los 3 meses (Fig.3) (media±desviación estándar: 56,2 ± 18,4 hs; 68,1 ± 28,6 días y 3,5 ± 0,9 meses respectivamente).

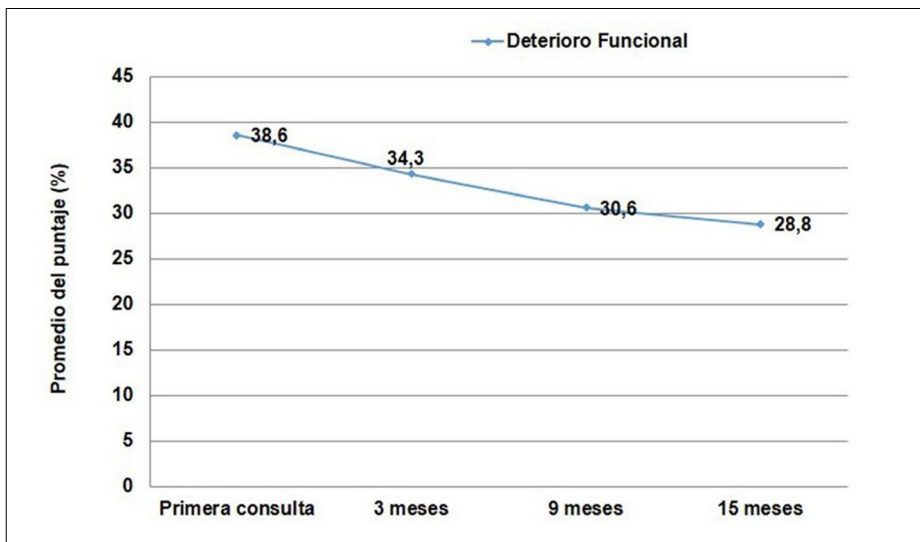


Figura 4. Comportamiento del deterioro funcional por el tratamiento con TBA en pacientes con EHF.

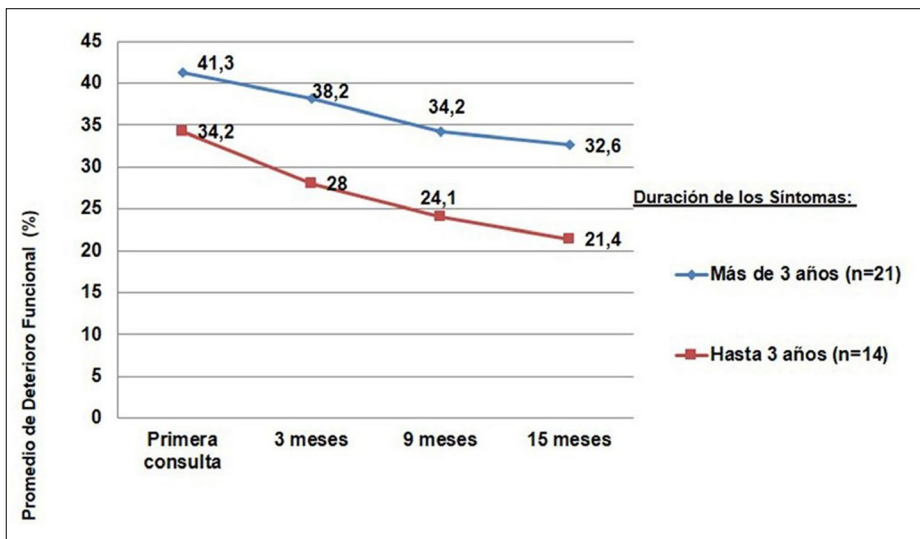


Figura 5. Comportamiento del deterioro funcional en función la duración de los síntomas de pacientes con EHF tratados con TBA.

La latencia como parámetro temporal de la aplicación de TBA, coincidió con experiencias previas que reportan 2-4 días¹⁴ y un poco más de 48 horas.³⁰ También, la desaparición del efecto terapéutico de la TBA fue similar a lo planteado por Jitpimolmard y cols., quienes hallaron una respuesta mantenida hasta los 3 y 4 meses;¹⁷ así como reportes de $12,4 \pm 7,1$ semanas³⁰ y 2,8 meses.³¹ Sin embargo, la duración del efecto máximo de la TBA observada en esta investigación, resultó ser menor a lo encontrado en la literatura, donde señala una media de 91,2 días.¹⁴

La duración de los síntomas del EHF es un aspecto frecuentemente reportado en diferentes publicaciones, con variabilidad de este parámetro entre las diferentes series. Al respecto, encontramos que los resultados de esta investigación coinciden con reportes donde se describen valores promedios de 3 años²⁷ y 4 años¹⁷ con síntomas de la enfermedad. Otros autores han realizado estudios de la enfermedad en pacientes con una duración de los síntomas con

valores superiores: $12,3 \pm 8,1$ años (3-26 años);¹⁸ $10,7 \pm 4,7$ años²⁸ y 7,2 años.³² Esta heterogeneidad en las descripciones pudiera estar en relación con la demora que existe, en ocasiones, para que los pacientes sean tratados con opciones verdaderamente eficaces, como la TBA. Esto puede deberse al poco entrenamiento del personal médico.

El porcentaje de deterioro funcional, en la medida que avanzaron los meses bajo el tratamiento con TBA, disminuyó significativamente (ANOVA Chi Cuadrado=53,13; $p=0,0000$); pero no llegó a valores normales de la escala aplicada (Figura 4). Esta variable tuvo diferencias significativas, en relación a los años de evolución de la enfermedad y su posible causa, en todos los grupos a largo del tratamiento (ANOVA Chi Cuadrado/ p para menos de 3 años con síntomas: 26,52/0,0000 y más de 3 años con síntomas: 24,66/0,0000) (Figura 5) (ANOVA Chi Cuadrado/ p para la parálisis facial periférica: 16,02/0,0011 e idiopática: 35,22/0,0000) (Figura 6).

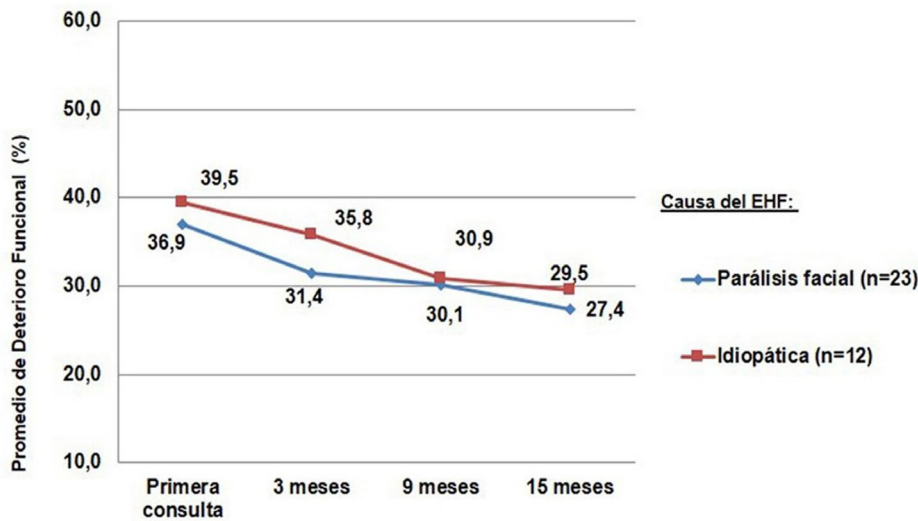


Figura 6. Comportamiento del deterioro funcional en relación con la causa asociada al EHF en pacientes tratados con TBA

Tabla 2. Comparación de las dosis de TBA durante el período de tratamiento a pacientes con EHF teniendo en cuenta causa y duración de los síntomas de la enfermedad.

Variables		3m	9m	15m
Causas	Parálisis facial periférica	18,36±6,06	21,14±4,79	23,86±6,16
	Idiopática	14,30±5,06	18,89±6,54	22,36±5,71
p		0,0561	0,3012	0,6052
Tiempo de Duración de los Síntomas	Hasta 3 años	16,87±5,75	20,0±5,54	24,58±5,20
	Más de 3 años	15,29±5,85	19,55±6,53	21,76±6,11
p		0,4126	0,7904	0,2588

Los datos de la dosis de TBA se muestran como la media±desviación estándar. Para la comparación diferentes condiciones aplicó la prueba no paramétrica de Mann Whitney; y a lo largo de tratamiento se utilizó la prueba de Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance; $p < 0,05$

En el análisis de la respuesta al tratamiento con TBA, se halló concordancia con otros trabajos,³³⁻³⁵ en cuanto a la disminución del deterioro funcional de estos pacientes con el avance de los meses. Mientras tanto, la relación porcentual de las causas del EHF, el presente estudio difiere con lo encontrado en la literatura internacional. Una investigación donde se estudiaron 215 pacientes con EHF, el 62% fue clasificado como de causa primaria, por presumible compresión vascular, y el 13,6% secundario al daño en el nervio facial.²⁵

Dentro de la compresión vascular del nervio facial en el territorio de la fosa posterior están implicadas las arterias cerebelares anteroinferior y posteroinferior,^{36,37} cuya desviación lateral se ha asociado al 86,4% de los casos con EHF.³⁸ En este estudio no se pudo descartar la presencia de anomalías vasculares, debido a que nuestro equipo de Resonancia Magnética Nuclear era de bajo campo (0,23T).

Tabla 3. Comparación del porcentaje de pacientes con EHF tratados con TBA según del grado de gravedad y frecuencia entre la primera consulta y los 15 meses de tratamiento.

Grados de la escala	Primera consulta N (%)	15 meses N (%)
Gravedad ($\chi^2 = 41,9$; $p = 0,0000$)		
1	0	62 %
2	23, 3%	37,9 %
3	70 %	0
4	6,7 %	0
Frecuencia ($\chi^2 = 38,3$; $p = 0,0000$)		
1	0	44,8 %
2	13,3 %	44, 8 %
3	23,3 %	10, 3 %
4	43, 3 %	0
5	20 %	0

Prueba de χ^2 Cuadrado; $p < 0,05$

Por lo que, es probable que dentro del 25,7% de los casos sin etiología demostrable, haya existido algún tipo de variante anatómica vascular.

La dosis de TBA se incrementó significativamente a lo largo del tratamiento; pero independientemente del tiempo de duración de los síntomas y las causas del EHF (Tabla 2).

La relación de la causa del EHF con respecto a las dosis aplicadas de TBA y la respuesta al tratamiento con este medicamento, concuerdan con lo planteado por Kollwey y cols., quienes hallaron igual deterioro funcional para pacientes con EHF donde la causa había sido por parálisis facial, traumática o idiopática.³⁴ Al mismo tiempo, la no dependencia del tiempo de duración de los síntomas con la dosis de TBA, también ha sido señalada anteriormente,³⁵ aunque, obviamente a mayor tiempo de evolución de la enfermedad tendrán más deterioro funcional.

Los grados de gravedad y frecuencia de las contracciones en el EHF disminuyeron estadísticamente a los 15 meses (Tabla 3). Para la gravedad, se encontró que inicialmente la mayoría de los pacientes (70%) presentaban el grado 3, correspondiente con espasmos moderados. Este comportamiento fue diferente estadísticamente respecto a los 15 meses, cuando la mayor frecuencia de pacientes (62%), solo tenían clonías intermitentes (grado 1). Con la frecuencia, casi todos los pacientes fueron evaluados entre los grados 3 y 5, lo que se asocia con un 26% a más de 75% de frecuencia de espasmos durante el tiempo de vigilia. Mientras que, a los 15 meses se observó un cambio altamente significativo en relación con la primera consulta, donde la mayoría de los pacientes se encontraban entre los grados 1 y 2, lo que representa entre 10% y 25% de clonías durante el tiempo de vigilia.

La mejoría significativa observada con la gravedad y frecuencia de las clonías del EHF concuerda con unos pocos estudios que registran estos parámetros.^{39,40} Con la frecuencia, también observamos que la aplicación de TBA mejoró el porcentaje de clonías en el tiempo, lo que fue similar con un caso clínico de Luna y cols., quienes encontraron mejoría en la frecuencia (grado de 4 a 3) al mes de tratamiento con TBA.⁴¹

Con respecto a los efectos adversos, solo se reportaron en 8 pacientes (22,9%) paresia de hemicara inferior y en 6 (17,1%) ptosis palpebral.

Los efectos adversos observados por el tratamiento con TBA, fueron pocos e intensidad leve, los que no fueron similares al estudio de Mazlout y cols., donde el porcentaje de ptosis palpebral fue en el 32% de los pacientes;⁴² ni el estudio de Gil y cols., que lo reportaron en un 47%.⁴³ Sin embargo, otros artículos señalan valores bajos (5 y 11%).^{18,27} La cantidad de efectos adversos pudieran estar relacionados con las características clínicas de la enfermedad de cada paciente; así como las técnicas de aplicación y dosis de TBA. En la actualidad se maneja la posibilidad del uso de la ultrasonografía para visualizar y estandarizar el procedimiento de aplicación de la TBA y así mejorar la eficacia terapéutica de este medicamento y reducir sus efectos adversos.⁴⁴

Conclusiones

El comportamiento favorable de las variables temporales de latencia, duración del efecto máximo terapéutico y desaparición del efecto máximo de la TBA, de acuerdo a las guías internacionales del Subcommittee of the American Academy of Neurology; parece mejorar el deterioro funcional de los pacientes con EHF, al parecer independiente de la causa o tiempo de evolución de la enfermedad. A su vez, el esquema terapéutico empleado de la TBA parece tener una efectividad similar sin depender de algunos aspectos clínicos del EHF; sin descartar que es probable

que influya la selección de los músculos para la aplicación las dosis, así como su modo de preparación. Para lo cual, también es fundamental la valoración clínica del especialista, ya que este debe tener en cuenta para el tratamiento, las particularidades del EHF en cada paciente. Al final, el buen manejo de estos elementos pudiera ser esencial para lograr una eficacia en el tratamiento con TBA en el EHF y con pocos efectos adversos.

Referencias

1. Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T, et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13:433-44.
2. Betancourt Nápoles R. Guía para el tratamiento con toxina botulínica de las distonías focales, el espasmo hemifacial y la espasticidad. *Rev Cubana Neurol Neurocir* 2014;4:192-200.
3. Wabbels B, Roggenkämper P. Botulinum toxin in hemifacial spasm: the challenge to assess the effect of treatment. *J Neural Transm* 2012;119: 963-980.
4. Donaldson IM, Marsden CD, Schneider SA, Bhatia KP. Miscellaneous movement disorders. En: Donaldson IM, Marsden CD, Schneider SA, Bhatia KP Marsden's Books of movement disorders. New York: Oxford University Press; 2012. p. 1441-7
5. Karp BI, Alter K. Botulinum Toxin Treatment of Blepharospasm, Orofacial/Oromandibular Dystonia, and Hemifacial Spasm. *Semin Neurol*. 2016;36:84-91.
6. Kong DS, Park K. Hemifacial spasm: a neurosurgical perspective. *J Korean Neurosurg Soc*. 2007;42:355-62.
7. Martinez AR, Nunes MB, Immich ND, Piovesana L, França Jr M, Campos LS, et al. Misdiagnosis of hemifacial spasm is a frequent event in the primary care setting. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72:119-22.
8. Wickwar S, McBain H, Newman SP, Hirani SP, Hurt C, Dunlop N, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of a patient-initiated botulinum toxin treatment model for blepharospasm and hemifacial spasm compared to standard care: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2016;17:129.
9. Revuelta-Gutiérrez R, Velasco-Torres HS, Vales Hidalgo LO, Martínez-Anda. [Painful tic convulsif: Case series and literature review]. *Cir Cir*. 2016; 84: 493-498.
10. Lu AY, Yeung JT, Gerrard JL, Michaelides EM, Sekula-Jr RF, Bulsara KR. Hemifacial Spasm and Neurovascular Compression. *The Scientific World Journal* 2014; Article ID 349319, 7 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/349319>.
11. Chaudhry N, Srivastava A, Joshi L. Hemifacial spasm: The past, present and future. *J Neurol Sci*. 2015;356: 27-31.

12. Wang X, Thirumala PD, Shah A, Gardner P, Habeych M, Crammond D, et al. Microvascular decompression for hemifacial spasm: focus on late reoperation. *Neurosurg Rev.* 2013;36:637-43
13. Burkhart L, Horowitz M, Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, Comella C, Dubinsky R, Hallett M, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;70:1699–1706.
14. Mesa Y, Hernández TE, Parada 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 2017 Feb 11]; 15(3):348362. URL: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729519X2016000300005&lng=es.
15. WMA Declaration of Helsinki Working Group World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects Draft revised text for public consultation, 15 April – 15 June 2013.
16. Molina J, González J, Bermejo Pareja F, Martínez-Martín P. Trastornos del movimiento. II. Hipercinesias y otros trastornos del movimiento, En: Bermejo Pareja F, Porta-Etessam J, Díaz-Guzmán J, Martínez-Martín P, editores. Más de cien escalas en Neurología. España: Aula Médica; 2008. p. 225-62.
17. Jitpimolmard S, Tiamkao S, Laopaiboon. Long term results of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of hemifacial spasm: report of 175 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64:751-7.
18. Bentivoglio AR, Lalongo T, Bove F, De Nigris F, Fasano A. Retrospective evaluation of the dose equivalence of Botox® and Dysport® in the management of blepharospasm and hemifacial spasm: a novel paradigm for a never ending story. *Neurol Sci.* 2012;33:261-7.
19. Cannon PS, MacKenzie KR, Cook AE, Leatherbarrow B. Difference in response to botulinum toxin type A treatment between patients with benign essential blepharospasm and hemifacial spasm. *Clin Exp Ophthalmol.* 2010;38:688-91.
20. Jankovic J. Peripherally induced movement disorders. *Neurol Clin.* 2009;27: 821-32
21. Tan EK, Chan LL. Clinico-radiologic correlation in unilateral and bilateral hemifacial spasm. *J Neurol Sci.* 2004;222:59-64.
22. Wu Y, Davidson AL, Pan T, Jankovic J. Asian over representation among patients with hemifacial spasm compared to patients with cranial-cervical dystonia. *J Neurol Sci.* 2010;298:61-3.
23. Defazio G, Berardelli A, Abbruzzese G, Coviello V, De Salvia R, Federico F, et al. Primary hemifacial spasm and arterial hypertension: a multicenter case-control study. *Neurology.* 2000;54:1198-200.
24. Defazio G, Martino D, Aniello MS, Masi G, Logroscino G, Manobianca G, et al. Influence of age on the association between primary hemifacial spasm and arterial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:979-81.
25. Anuario Estadístico de Salud. La Habana: MINSAP. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Cuba; 2015.
26. Abbruzzese G, Berardelli A, Defazio G. Hemifacial spasm. *Handb Clin Neurol.* 2011;100:675-80.
27. Setthawatcharawanich S, Sathirapanya P, Limapichat K, Phabphal K. Factors associated with quality of life in hemifacial spasm and blepharospasm during long-term treatment with botulinum toxin. *Qual Life Res.* 2011;20:1519-23.
28. Castro F, Castro G, Cariello Julio A, Felberg S, Hentona M. Influência da toxina botulínica tipo A na função lacrimal de pacientes com distonias faciais. *Arq. Bras. Oftalmol. [Internet].* 2010 Oct [citado 2017 Feb 11]; 73(5):405-408. URL: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00042749201000500003&lng=pt.
29. Karp BI, Alter K. Botulinum Toxin Treatment of Blepharospasm, Orofacial/Oromandibular Dystonia, and Hemifacial Spasm. *Semin Neurol.* 2016;36:84-91.
30. Ababneh OH, Cetinkaya A, Kulwin DR. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin A injections to treat blepharospasm and hemifacial spasm. *Clin Exp Ophthalmol.* 2014;42:254-61.
31. Yoshimura DM, Aminoff MJ, Tami TA, Scott AB. Treatment of Hemifacial Spasm with botulinum toxin. *Muscle Nerve* 1992;15:1045-9.
32. Drummond GT, Hinz BJ. Botulinum toxin for blepharospasm and hemifacial spasm: Stability of duration of effect and dosage over time. *Can J Ophthalmol.* 2001;36:398-403.
33. Li YJ, Huang Y, Ding Q, Gu ZH, Pan XL. Evaluation of concentrations of botulinum toxin A for the treatment of hemifacial spasm: a randomized double-blind crossover trial. *Genet Mol Res.* 2015;14:1136-44.
34. Kollewe K, Mohammadi B, Dengler R, Dressler D. Hemifacial spasm and reinnervation synkinesias: long-term treatment with either Botox or Dysport. *J Neural Transm (Vienna).* 2010;117:759-63.
35. Gupta M1, Singh G, Khwaja G. Botulinum toxin in the treatment of dystonias--a hospital based study. *J Assoc Physicians India.* 2003;51:447-53.
36. Colosimo C, Bologna M, Lamberti S, Avanzino L, Marinelli L, Fabbrini G, et al. A comparative study of primary and secondary hemifacial spasm. *Arch Neurol.* 2006;63:441-4.
37. Lu AY, Yeung JT, Gerrard JL, Michaelides EM, Sekula RF, Jr, Bulsara Hemifacial spasm and neurovascular compression. *Scientific World Journal.* 2014; 2014: 349319. doi: 10.1155/2014/349319. Epub 2014 Oct 28.

38. Guan HX, Zhu J, Zhong J. Correlation between idiopathic hemifacial spasm and the MRI characteristics of the vertebral artery. *J Clin Neurosci*. 2011;18:528-30.
39. Kurt T, Seçil Y, Gürgör N, Tokuçoğlu F, Beckmann Y, Ertekin C. The effects of botulinum toxin A on ephaptic transmission in idiopathic hemifacial spasm. *Int J Neurosci*. 2009;119:2044-55.
40. Bastola P, Chaudhary M, Agrawal JP, Shah DN. The role of the injection Botulinum Toxin A in cases of Essential Blepharospasm Syndrome, Hemifacial Spasm and Meige's Syndrome. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2010;8:305-10.
41. Luna JC, Arostegui P, Alanes AMC. Uso de toxina botulínica en espasmo hemifacial: a propósito de un caso. *Rev. Méd. La Paz [Internet]*. 2016 [citado 2017 Feb 11]; 22(2):56-59. URL:http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S17268958201600200010&lng=es.
42. Mazlout H; Kamoun-Gargouri H; Triki W; Kéfi S; Brour J; El Afrit MA; et al. [Safety and efficacy of botulinum toxin in hemifacial spasm]. *J Fr Ophtalmol*. 2013 36:242-6.
43. Gil Polo C; Rodríguez Sanz MF; Berrocal Izquierdo N; Castrillo Sanz A; Gutiérrez Ríos R; Zamora García MI; et al. Blepharospasm and hemifacial spasm: long-term treatment with botulinum toxin. *Neurologia*. 2013;28:131-6.
44. Walter U, Dressler D. Ultrasound-guided botulinum toxin injections in neurology: technique, indications and future perspectives. *Expert Rev Neurother*. 2014;14:923-36.