

## TRATAMIENTO DE LA DISTONIA FOCAL CON TOXINA BOTULINICA

Dr. Fernando Gracia G., APMC (1), Dr. Luis C. Castillo (2).

Jefe de la Sección de Neurología del Hospital Santo Tomás (1),  
Neurólogo Clínico Complejo Hospitalario Metropolitano C.S.S. (2)

La distonía es una afección neurológica caracterizada por contracciones musculares involuntarias repetitivas que frecuentemente causan torsión, movimientos espasmódicos o posturas anormales. El tratamiento farmacológico y quirúrgico es insatisfactorio en la mayoría de los casos. La aplicación de toxina botulínica intramuscularmente en las distonías focales ha ocasionado un alivio efectivo de aproximadamente 90%, por quimiodenervación. Incluimos 35 pacientes con distonía focal tratados entre noviembre 1994 a junio 1996: 14 con espasmos hemifaciales, nueve con blefaroespasmos, cinco con distonías cervicales, dos con calambres del escribano, uno con

distonía oromandibular y cuatro pacientes con distonías focales mixtas. Obtuvimos una mejoría del 50-90% en 32/34 (94%); hubo una falla terapéutica (2.8%) y un caso (2.8%) no regresó post-aplicación. Actualmente la toxina botulínica es el tratamiento de elección para la distonía focal y otros desórdenes caracterizados por espasmos musculares involuntarios.

La distonía es un desorden neurológico caracterizado por contracciones musculares involuntarias repetitivas que frecuentemente causan torsión, movimientos espasmódicos o posturas anormales (1). Esta entidad no es reconocida frecuentemente, quizás por la variabilidad de su evolución y sus diferentes manifestaciones clínicas (2). En la mayoría de los pacientes no se

logra identificar una causa específica de la distonía y sus mecanismos fisiopatológicos y neuroquímicos no están bien establecidos; sin embargo, se postula como una posibilidad una hiperactividad funcional del sistema colinérgico cerebral (3). No se han encontrado cambios histopatológicos específicos. En algunos casos se han descrito anomalías, como angiomas pontinos, gliosis, pérdida neuronal de los núcleos del tallo cerebral y la presencia de cuerpos de Lewy (4-5-6).

El abordaje terapéutico de los pacientes que padecen de distonías está determinado por su diagnóstico específico basado en sus características clínicas y posible etiología (7-8). El tratamiento farmacológico y quirúrgico es insatisfactorio en la mayoría de los casos (9-10-11-12). A partir de 1985, inyecciones de toxina botulínica en los músculos contraídos han ocasionado un alivio efectivo en la mayoría de los pacientes con distonía focal y otros desórdenes caracterizados por espasmos musculares involuntarios (13-23).

La toxina botulínica es producida por el *Clostridium botulinum* que ocasionalmente contamina alimentos y heridas. Existen ocho tipos de toxina, pero sólo los tipos A, B y E han sido asociados al botulismo humano, siendo el tipo A el más potente biológicamente. La toxina interfiere con la liberación de acetilcolina desde los terminales

presinápticos produciendo un rápido efecto paralizante (24-25).

En el presente estudio informamos nuestras experiencias con la aplicación de toxina botulínica tipo A en 35 pacientes con alguna variedad de distonía focal.

## **Materiales y método**

Se incluyeron 35 pacientes con diagnóstico de distonía focal que previamente habían sido tratados farmacológicamente sin éxito. Luego de realizarles una evaluación neurológica completa, se les solicitó consentimiento para efectuarles una filmación previa al tratamiento con toxina botulínica, como también dos semanas después del tratamiento. En caso de alguna duda diagnóstica, se efectuaron estudios de tomografía axial computarizada y/o resonancia magnética cerebral. Se utilizó una escala de severidad de la distonía la cual fue tabulada subjetivamente de 0-4 (0= sin espasmo o movimiento; 1=leve, espasmo casi imperceptible; 2= moderado, espasmo perceptible, pero sin incapacidad funcional; 3= espasmo moderado, con incapacidad funcional moderada; 4= severo, con espasmos incapacitantes). Los pacientes se re-evaluaron 15 días post aplicación de la toxina botulínica para determinar su efecto terapéutico aplicando una escala de respuesta de 0-4 (0= sin efecto; 1= mejoría leve; 2= mejoría moderada pero sin mejoría de sus

funciones; 3= mejoría moderada de la severidad y funcionabilidad; 4= mejoría marcada de severidad y funcionabilidad). Con el fin de analizar los resultados se consideró como apreciable la mejoría mayor de dos. La toxina botulínica se obtuvo como un preparado liofilizado seco y congelado. Los viales fueron preservados a -20°C, hasta que la toxina se reconstituyó con solución salina estéril al 0.9% sin preservativos al momento de ser aplicada. Su potencia es expresada en unidades. La solución diluida (2.5-5u / 0.1ml) se aplicó con jeringuilla de tuberculina con aguja 27 en los músculos superficiales y aguja 22 (1-1/2") en los músculos profundos. Los músculos son identificados por observación y palpación; se aplicó la dosificación establecida según el músculo escogido. La dosis depen-

de del músculo afectado y la severidad de la distonía (Ver Tabla 1) (26-27-28-29).

Las inyecciones fueron aplicadas en la consulta externa con el paciente sentado o en posición supina, según los esquemas preestablecidos. En los pacientes con blefaroespasma se inyectaron los orbicularis oculi bilateralmente y en los espasmos hemifaciales, también el zigomático correspondiente. En los casos de distonía cervical: a) tortícolis: esternocleidomastoideo (ECM) contralateral, trapecio, splenius y rectus capitis ipsilateral b) retrocollis a ambos trapecios, splenius y rectus capitis c) laterocollis: elevador del omoplato, splenius capitis, trapecio y escaleno medio ipsilateral d) anterocollis: ECM bilateral y músculos submentonianos (30-31-32-33).

TABLA No. 1

| Diagnóstico                      | Músculo Inyectado      | dosis (u) |
|----------------------------------|------------------------|-----------|
| Toxina Botulínica: Lugar y dosis |                        |           |
| . Blefaroespasma                 | Orbicularis oculi      | 20-40     |
| . Espasmo hemifacial             | Orbicularis oculi      | 12.5-25   |
|                                  | Zigomático             | 2.5-5     |
| . Distonía cervical              | Esternocleidomastoideo | 40-60     |
|                                  | Trapecio               | 60-100    |
|                                  | Splenius Capitis       | 50-75     |
|                                  | Elevador del Omoplato  | 50-75     |
| . Calambre del Escribiente       | Extensor de la mano    | 2.5-10    |
|                                  | Flexores del omoplato  | 10-80     |

## Resultados

En el presente estudio informamos sobre 35 pacientes con diagnóstico de distonía fokal tratados con inyecciones de toxina botulínica (Ver Tabla No. 2). De los 35 pacientes, logramos seguimiento en 33/35 (94%) con un promedio de tres visitas posteriores durante el siguiente año. Se obtuvo una mejoría del 50-90% en 32/34 (94%). Hubo una falla terapéutica, aún con dos aplicaciones usando dosis mayores 1/35 (2.8%). Un paciente no regresó a la visita post aplicación de la toxina 1/35 (2.5%).

Se aplicó la toxina botulínica en 9 pacientes con blefaroespasmó con una incapacidad funcional global de +<sub>3</sub>. La dosis promedio en cada párpado (superior e inferior) fué de 12.5 u. La respuesta fue medida 15 días después con una mejoría en la escala de respuesta de 3 en promedio (50-90%). Se apreció una considerable mejoría de la incapacidad causada por el blefaroespasmó. El

beneficio se prolongó 16 semanas en promedio, pero en algunos pacientes se observó hasta 24 semanas después. Se presentaron complicaciones locales de la toxina botulínica que incluyeron ptosis en dos pacientes, visión borrosa en uno, lagrimeo en dos, hematomas locales en dos y dolor ocular en dos. No hubo complicaciones sistémicas.

A 14 pacientes con espasmó hemifacial se les inyectó toxina botulínica, obteniéndose una mejoría promedio de 80%. La duración máxima promedio de la mejoría fue de 15-20 semanas; excepto por debilidad focal transitoria del surco nasogeniano en dos pacientes, no ocurrieron otras complicaciones.

Fueron tratados cinco pacientes con distonía cervical. Se inyectaron los músculos siguientes según el cuadro clínico (tortícolis 3, retrocollis uno, mixto uno) Esternocleidomastoideo, trapecio, splenius capitus, escaleno medio. Se

TABLA 2

| No. de Pacientes *<br>DIAGNOSTICO | Edad de<br>Sexo (M/F) | Rango<br>Inicio | Edad  |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------|-------|
| . Blefaroespasmó                  | 9 (1/8)               | 66              | 41-77 |
| . Espasmó Hemifacial              | 14 (4/10)             | 55              | 36-71 |
| . Distonía cervical               | 5 (1/4)               | 47.6            | 18-65 |
| . Calambre del escribano          | 2 (0/2)               | 34              | 33-35 |
| . Distonía oromandibular          | 1 (1/ )               | 55              | —     |
| . Distonías mixtas                | 4 (1/3)               | 56              | 51-62 |

\* Cuatro pacientes presentaron distonías mixtas

obtuvo mejoría de +2 en la escala global. El beneficio más dramático fué en la mejoría del dolor cervical producido por la distonía. En el 80% de los pacientes se observó mejoría después de la primera semana de la aplicación de la toxina botulínica. El efecto beneficioso del medicamento se prolongó aproximadamente durante 16 semanas. En algunos pacientes que tenían músculos hipertrofiados, no se observó mejoría en la corrección del movimiento anormal. Esto usualmente indicaba que habíamos seleccionado músculos adicionales involucrados o se había seleccionado músculos equivocados, observándose mejoría luego de aplicar la toxina botulínica por segunda vez, al corregir la dosis y variar la selección de músculos. En un paciente se observó, como única complicación, disfagia a los siete días; esta mejoró a los 15 días post inyección.

Se le aplicó toxina botulínica a dos pacientes con distonía de la mano (calambre del escribano). Este cuadro clínico presenta problemas de selección de los músculos responsables del trastorno funcional motor, los cuales no son fáciles de identificar. El lugar más conveniente son los flexores del antebrazo y los flexores del pulgar. En los dos pacientes inyectados se obtuvo una mejoría moderada de +2 en la escala.

Tres pacientes no se incluyeron en el presente análisis. Estos pre-

sentaban espasticidad generalizada, uno esclerosis múltiple y dos adicionales secuelas de enfermedad cerebrovascular; los resultados fueron satisfactorios.

## Discusión

Este estudio prospectivo abierto de toxina botulínica aplicada a 35 pacientes panameños, con alguna forma de distonía focal intratable, de noviembre 1994 a junio 1996, concuerda con la efectividad y seguridad del tratamiento de esta patología, clasificada en el grupo de movimientos anormales, obteniéndose un promedio de 85% en la mejoría clínica que se prolongó en general hasta 18 semanas.

Los pacientes que padecen de blefaroespasmó han obtenido beneficio parcial con medicamentos como clonazepam, benzodiazepinas, trihexyphenidyl, baclofen, anti-convulsivantes, antiparkinsonianos o tratamientos quirúrgicos como la neuromiectomía del orbicularis, en un 20-30% (9-10-11-12-34). Sin embargo, la mayoría experimenta incapacidad progresiva y pueden llegar a la ceguera funcional por el continuo cierre involuntario de los ojos. Luego de la aplicación de la toxina botulínica logran recuperar su función usual por 3-4 meses, la que habían perdido en muchos de los casos por varios años. Esta alternativa terapéutica se reconoce desde 1985 (35).

La mayoría de los pacientes con blefaroespasmó también presentan

espasmos en otros músculos craneo-cervicales, especialmente en el área oromandibular, impidiéndoles una adecuada masticación o hablar normalmente, situación en la que también se observó mejoría luego de la aplicación de la toxina botulínica (36).

Nuestra experiencia en 14 pacientes con espasmo hemifacial mostró una excelente indicación terapéutica de la toxina botulínica en esta patología distónica. El 89% obtuvo una mejoría significativa del hemiespasma que se prolongó aproximadamente por 16 semanas. Actualmente, debido al marcado beneficio que se obtiene con la aplicación de la toxina botulínica, no se recomienda el tratamiento quirúrgico o la microdecompresión vascular del nervio facial (37), excepto en aquellos casos que no responden a la toxina.

Aplicamos toxina botulínica a cinco pacientes con distonías cervicales con resultados de beneficio terapéutico similares a los informados en otros estudios (38-39-40-41). Obtuvimos una mejoría significativa de la distonía en un 85% y un alivio del dolor en un 80%; sin embargo el efecto favorable pudo ser incrementado en una segunda aplicación utilizando dosis más altas o músculos más adecuados, lo que ha sido observado por otros autores también (42-43). Esto indica que para obtener una respuesta óptima

al aplicar este novedoso tratamiento, sobretodo en músculos grandes, la dosis y el sitio de la inyección debe ser cuidadosamente ajustados e individualizados en cada visita de acuerdo con la respuesta a las inyecciones previas (44). En nuestros pacientes con distonía cervical sólo un paciente presentó debilidad transitoria de la musculatura cervical, observándose disfagia. Los efectos sistémicos sugeridos por otros autores, por mecanismo de transporte retrogrado de la toxina al tallo cerebral y motoneuronas de la médula espinal (45-46-47-48-49), no se presentaron en nuestros pacientes.

Las distonías de la mano son usualmente incapacitantes y responden pobremente al tratamiento farmacológico. La inyección de toxina botulínica parece ser el tratamiento más prometedor (50). La identificación electromiográfica del músculo afectado podría ser necesaria para favorecer un mejor resultado.

En nuestra experiencia con dos pacientes inyectados obtuvimos una respuesta moderada en ambos con mejoría del dolor, la fatigabilidad y la capacidad funcional. Además de las posibles fallas técnicas como la de utilizar dosis sub-terapéuticas, no escoger el músculo adecuado o la presencia de contracturas secundarias, se ha informado del desarrollo de anticuerpos anti-toxina botulínica, particularmente en

aquellos pacientes que han recibido altas dosis acumulativas o han padecido previamente de botulismo (51-52-53).

La toxina botulínica tiene aplicaciones terapéuticas en otros tipos de distonías focales como la disfonía espasmódica (54). Con la participación del otorrinolaringólogo y la guía electromiográfica para la inyección de la toxina botulínica en el complejo vocal, se obtiene éxito en un 80% de los casos. (55-56).

La quimiodenervación con inyecciones locales de toxina botulínica es efectiva para aliviar las contracturas musculares indeseables, por lo cual además de su aplicación primaria en las distonías focales, se han encontrado efectos beneficiosos en casos seleccionados de espasticidad, dissinergia del esfínter detrusor, constipación, contracturas lumbares, bruxismo, temblores e inclusive arrugas cosméticas (57-58-59-60-61-62).

Si bien es cierto que el tratamiento farmacológico oral de las distonías focales es poco exitoso, no se debe descartar, sobretudo en aquellos casos particulares que son resistentes a la toxina botulínica o donde los movimientos involuntarios comprometen muchos músculos. Hay tres hipótesis farmacológicas que intentan explicar su acción terapéutica: preponderancia dopaminérgica (63) preponderancia colinérgica (64) y la hipofunción

GABAérgica. Las drogas más exitosas son las anticolinérgicas (65), compuestos GABAérgicos como el baclofén y clonazepam y antidopaminérgicas como la tetrabenazina. Otros agentes misceláneos como anticonvulsivantes y antidepresivos tricíclicos han demostrado algún grado de eficacia (66) en los pacientes que no responden a la toxina botulínica o a los agentes farmacológicos. La miectomía quirúrgica estaría indicada en el blefaroespasma (11). La denervación selectiva seccionando las raíces del nervio espinal accesorio y ablación de la rama dorsal distal de C1-C6 puede producir alivio en los casos de distonía cervical.

Actualmente se acepta la toxina botulínica como el tratamiento de elección para la distonía focal. Estudios a largo plazo aún no se han concluido, pero las experiencias de diferentes autores indican que es un tratamiento seguro y que sus efectos beneficiosos parecen mantenerse por lo menos durante los siguientes cinco años de su aplicación repetida. Toxinas alternas están siendo probadas en extensos estudios clínicos como la doxorubicina (este agente destruye el músculo y causa miectomía localizada). Esta quimiomiectomía produce alivio del espasmo muscular y aparentemente se prolonga por varios años (67).

Aunque con el tratamiento periférico de la toxina botulínica

inyectada periódicamente se obtiene un control razonable de las distonías focales, esperamos que al tener un mayor conocimiento de la fisiopatología de las distonías, se pueda disponer de medicamentos con efectos en el sistema nervioso central de actividad más selectiva y prolongada.

## Summary

Dystonia is a neurologic disease characterized by involuntary repetitive muscular contractions which frequently causes torsion, spasmodic movements or abnormal postures. Pharmacologic and surgical treatment had been unsatisfactory in the majority of the cases. Intramuscular botulinic toxin application in fo-

cal dystonia disorders, achieve relief in approximately 90% of the cases by quimiodenervation. We included 35 patients with focal dystonia treated between November 1994 through June 1996: 14 facial hemispasm, nine blepharospasm, five cervical dystonia, two writer's cramps, one oromandibular dystonia and four patients with mixed focal dystonia. Improvement between 50 - 90% was observed in 32/34 (94%) of the patients; one case (2.8%) with therapeutic failure and one case (2.8%) never returned to quantify the response. Actually, botulinic toxin is the first choice treatment of focal dystonia and other diseases related to involuntary muscle spasm.

## REFERENCIA

1. Jankovic J, Fahn S. Parkinson's Disease and Movements Disorders. Second Edition. Dystonic Disorders. Chap 21:337,1993. Williams and Williams.
2. Fahn S. The varied clinical expressions of dystonia. In: Jankovic J, ed. Movement disorders. Neurologic clinics. Vol 2 Philadelphia: WB Saunders, pp 554, 1984.
3. Hornykiewicz O, Kish SJ, Becker LE, et al. Brain Neurotransmitters in dystonia musculorum deformans. N Engl J Med 315;347-353, 1986.
4. Jankovic J, Svendsen CN, Bird ED. Brain neurotransmitters in dystonia. N Engl J Med 316;278-279, 1987.
5. Gibb WRB, Lees AJ, Marsden LD. Pathological report of four patients presenting with cranial dystonias. Mov Disord 3:211-221, 1988.
6. Kulisevsky J, Martí MJ, Ferrer I, Tolosa E. Meige Syndrome: Neuropathy of a Case. Mov Disord 3:170-175, 1988.
7. Marsden CD, Marrison M-H, Quinn N. Treatment of Severe Dystonia in Children and adults. J Neurol Neurosurg Psy Chiatr 47;1166-1173, 1984.

8. John S, Marsden CD, Calne DB. Dystonia: advances in Neurology. Vol 50, New York: Raven Press, 1988.
9. Fahn S. High dosage anticholinergic therapy in dystonia. *Neurology* 33:1255-1261, 1983.
10. Lang AE. Dopamine agonists and antagonists in the treatment of idiopathic dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DR eds. *Dystonia: advances in Neurology*. Vol 50 New York: Raven Press pp 561-570, 1988.
11. Bertrand CM, Molina-Negro P. Selective peripheral denervation in 111 cases of spasmodic torticollis: rationale and results. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, eds. *Dystonia 2 Adv Neurol*, Vol 50. New York: Raven Press 637-643, 1988.
12. Burnett L, Jonkovic J, Grossman RG. Thalamotomy in movement disorder: an update *neurology* 42 (Suppl 3): 198,1992.
13. Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum A Toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 1985;103:347-50.
14. Katz B, Rosenberg JH. Botulinum therapy for apraxia of eyelid opening. *Am J Ophthalm* 1987;103:718-9.
15. Brin MF, Fahn S, Moskowitz CB, et al. Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Movement Disorders* 1987;2:237-54.
16. Tsui JKC, Calne DB. Botulinum toxin in cervical dystonia. In Jankovic J, Tolosa E (eds), *Facial Dyskinesias*, *Adv Neurol*, Vol 49, New York, NY: Raven Press, 1988;479-92.
17. Stell R, Thompson PD, Marsden CD. Botulinum toxin in spasmodic torticollis. *N Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:920-3.
18. Jankovic J, Schwartz K. Botulinum toxin injection for cervical dystonia. *Neurology* 1990;40:277-80.
19. Miller RH, Woodson GE, Jankovic J. Botulinum toxin injection of the vocal fold for spasmodic dysphonia. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;113:603-5.
20. Ludlow CL, Naunton RF, Sedory SE, Schulz GM, Hallett M. Effects of botulinum toxin injections on speech in adductor spasmodic dysphonia. *Neurology* 1988;38:1220-5.
21. Brin MF, Blitzer A, Fahn S, et al. Adductor laryngeal dystonia (spastic dysphonia): Treatment with local injections of botulinum toxin (botox). *Movement Disorders* 1989;4:287-96.
22. Cohen LG, Hallett M, Geller B, Hochberg F. Treatment of focal dystonias of the hand with botulinum toxin injections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:355-63.
23. Jankovic J, Orman J. Botulinum A Toxin for cranial-cervical dystonia: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1987;37:616-23.
24. Sellin LC. The action of botulinum toxin at the neuromuscular junction. *Med Biol* 1981;59:11-20.
25. Melling J, Hambleton P, Shone CC. Clostridium botulinum toxins: Nature and preparation for clinical use *Eye* 1988;2:16-23.
26. Jankovic, Schwartz PA. Botulinum toxin injections for cervical dystonia. *Neurology* 1990;40:277-280.
27. Brin M. *International Neurology: Treatment of Neurological Conditions with Local Injection of Botulinum Toxin*. *Arch of Neurobiol* 54 Supl 3(7-23), 1991.
28. Tim R, Massey J. Botulinum toxin therapy for neurologic disorders. *Post Graduate Medicine* Vol 91/No.6 May 1, 1992; 327-334.
29. Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. Aug 1990, Vol 53, No. 8, 633-639.