

**Tratamiento de la distonía cráneo-cervical con Toxina Botulínica tipo A
(Xeomen)**

**Treatment of cranio-cervical dystonia with Botulinum toxin type A
(Xeomen)**

**Carlos Maragoto Rizo^I, Héctor Vera Cuesta^{II}, Lázaro Gómez Fernández^{III},
Yordanka Ricardo de la Fe^{IV}, Arturo Rodríguez Lopez^V, Esther Maragoto
Pérez^{VI}, Marilyn Zaldivar Bermúdez^{VII}, Tairí Marín Hernández^{VIII}**

^{I-VIII} Centro Internacional de Restauración Neurológica CIREN, La Habana.
Cuba.

RESUMEN

Introducción: La distonía cráneo-cervical constituye una de las distonías segmentarias más frecuentes. Numerosos tratamientos han sido ensayados para esta enfermedad, la toxina botulínica tipo A ha sido usada como tratamiento desde la década del 80. **Objetivo:** Demostrar la eficacia del uso la toxina botulínica tipo A (Xeomen) en la distonía cráneo-cervical. **Material y Método:** Estudio prospectivo en 23 pacientes con distonía cráneo-cervical a los cuales se les aplicó toxina botulínica tipo A (Xeomen). **Resultados:** El inicio del efecto clínico fue de 5.65 días. El efecto máximo a los 28.35 días. La duración máxima del efecto de 3.67 meses. Después de la administración de la toxina se observó un 60.20 % de incremento de la actividad, 2 pacientes tuvieron complicaciones (ptosis palpebral y lagrimeo), esto resulta un nivel de tolerancia a la toxina botulínica tipo A de un 87%. **Conclusiones:** La toxina botulínica resultó ser efectiva en el tratamiento de la distonía cráneo-cervical, el blefaroespasma tipo tónico respondió mejor y la respuesta fue evidente desde el día de la aplicación. Las complicaciones del proceder fueron mínimas.

Palabras clave: distonía cráneo-cervical, toxina botulínica, blefaroespasma

SUMMARY

Introduction: Cranio-cervical dystonia constitutes one of the most frequent segmental dystonia. Numerous treatments have been tried for this disease,

botulinum toxin type A has been used as a treatment since the 80's. **Objective:** To demonstrate the efficacy of the use of botulinum toxin type A (Xeomen) in cranio-cervical dystonia. **Material and Method:** Prospective study in 23 patients with cranio-cervical dystonia to whom botulinum toxin type A (Xeomen) was applied. **Results:** The onset of the clinical effect was 5.65 days. The maximum effect at 28.35 days. The maximum duration of effect of 3.67 months. After the administration of the toxin, there is a 60.20% increase in activity, 2 patients had complications (palpebral ptosis and lacrimation), this results in a tolerance level to botulinum toxin type A of 87%. **Conclusions:** Botulinum toxin was effective in the treatment of cranio-cervical dystonia, tonic blepharospasm responded better and the response was evident from the day of application. The complications of the procedure were minimal.

Key words: cranio-cervical dystonia, botulinum toxin, blepharospasm

INTRODUCCIÓN

La distonía es un síndrome neurológico caracterizado por contracciones musculares involuntaria, sostenidas que originan movimientos torsionantes, repetitivos o posturas anormales, debido a una co-contracción simultánea de los músculos agonistas y antagonistas.¹ Una de las clasificaciones se basa en la distribución corporal, de esta forma tenemos Distonías focales, Segmentarias, Multifocales, Generalizadas y unilaterales (hemidistonías).

En 1910 Meige² describió pacientes con Blefaroespasmo asociado a contracción de músculos faríngeos, mandíbula y lengua. Nosotros seguimos los criterios de Jankovic que le denomina distonía cráneo-cervical,³ clasificada como es una distonía segmentaria, se caracteriza por la presencia de blefaroespasmo, que es el cierre bilateral involuntario de los ojos producido por contracciones espasmódicas de la totalidad de los músculos de las órbitas de los ojos (pretarsal, preseptal y periorbital) y que puede acompañarse frecuentemente por movimientos distónicos de las cejas y de los músculos paranasales, faciales, masticatorios, labiales, linguales, orales, faríngeos, laríngeos y cervicales.

Está documentado el impacto sobre la calidad de vida^{4,5} de los pacientes ya que eventualmente, los pacientes tienen dificultades para leer, ver televisión,

conducir un automóvil y realizar otras tareas diarias que dependen de la visión normal. Hasta un 15% se vuelve legalmente ciego.

En el tratamiento de este tipo de distonía se han usado varios fármacos, desde relajantes musculares hasta los anticolinérgicos y antagonistas de la dopamina.⁵

Desde 1985 existen reportes del uso de la toxina botulínica tipo A, para este tipo de distonía.⁶ Esta proteína produce un bloqueo en la transmisión neuromuscular, al bloquear la liberación de acetilcolina en la placa neuromuscular.⁷ Revisiones actuales reflejan la utilidad de este producto para el tratamiento de la distonía cráneocervical.⁸⁻¹⁰ En nuestro país no había experiencias en el uso de la toxina botulínica en este tipo de distonía. Realizamos este trabajo para demostrar la eficacia de su uso de la toxina botulínica tipo A en las distonías cráneo-cervicales.

Material y Método

Realizamos un estudio prospectivo, abierto, no controlado que incluyó a los pacientes con criterios diagnósticos de Blefaroespasmos, en total 23 pacientes: Blefaroespasmos Idiopáticos (n=10), blefaroespasmos Sintomáticos (n=3), Distonía Cráneo-cervical Idiopática (n=9), Distonía Cráneo-cervical Sintomática (n=1).

Método

Aplicación de la Toxina Botulínica tipo A (Botox). El bulbo contiene el producto liofilizado 100 unidades, la solución fue reconstituida en 4 ml de solución salina 0.9%, por lo que 0.1 ml existían 2. UI de Botox. La técnica y sitios de inyección fueron siguiendo recomendaciones internacionales.¹² En el Blefaroespasmos Clónico aplicamos 25 unidades como máximo y en el Blefaroespasmos Tónico de 25-40 unidades.

Utilizamos 2 escalas usadas en casi todos los reportes sobre efectividad de la toxina en el Blefaroespasmos: la escala de Blefaroespasmos y la escala de discapacidad del Blefaroespasmos.^{13,14} Fueron aplicadas a antes de la inoculación de Botox, a los 10 días, a los 30, 0 y 90 días.

Se midieron las siguientes variables: edad de comienzo de los síntomas, sexo, tipo de Blefaroespasmos, inicio del efecto clínico de la toxina Botulínica tipo A, efecto máximo de la toxina Botulínica tipo A, duración del efecto Máximo de la toxina Botulínica tipo A y complicaciones (agudas y crónicas)

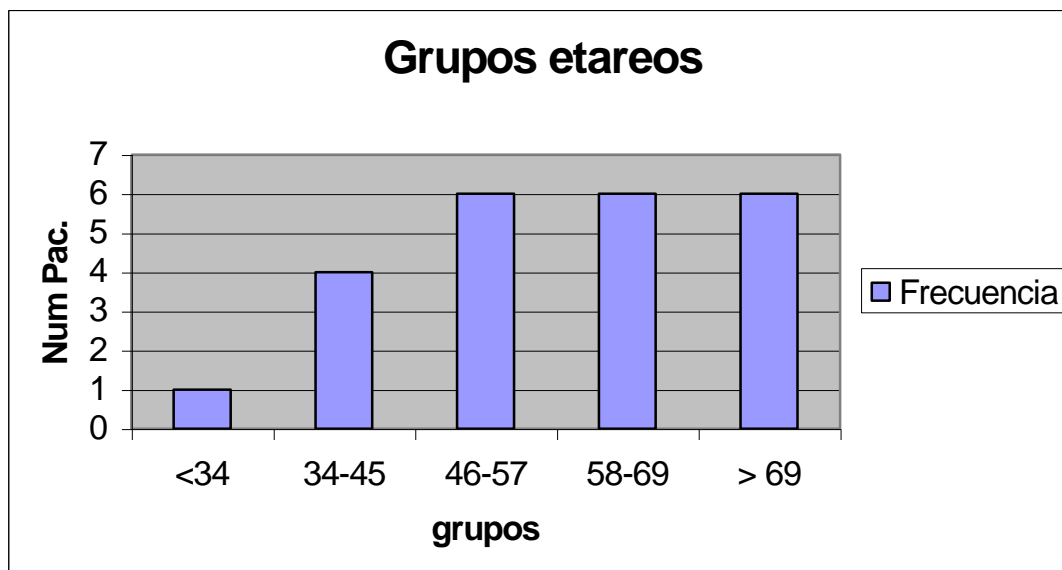
Medición de los resultados.

Se tomó como criterio de efectividad la disminución superior a un 40 % de la escala del Blefaroespaso.

RESULTADOS

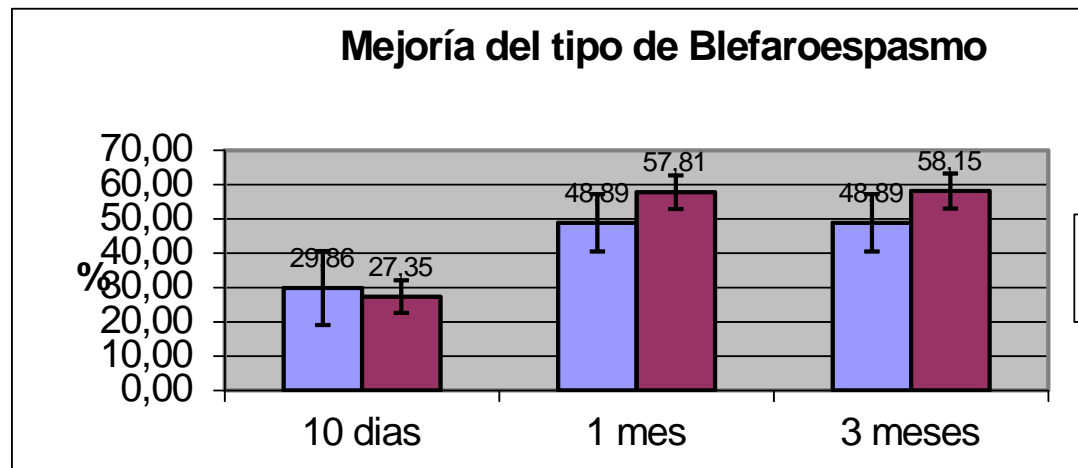
En nuestra serie, la edad de inicio promedio fue de 54.35 años (32-77 años), con una desviación estándar de 14.07 años. El mayor grupo correspondió a las edades por encima de 46 años con un total de 18 pacientes (78%). Gráfico 1

Gráfico 1: Distribución de la muestra de pacientes por grupos etáreos



El total en cuanto a los tipos de Blefaroespaso incluyeron a 11 del tipo tónico para un 47,82 %, 8 tipo clónico para un 34.78 %, 3 del tipo pretarsales para un 13.04 % y un blefaroespaso reflejo para un 4.34 %. Gráfico 2

Gráfico 2: Mejoría del tipo de Blefaroespaso en relación al tiempo de evolución posterior a la administración de la toxina



El inicio del efecto clínico en nuestros casos fue de 5.65 días, con un mínimo de 2 días y un máximo de 12 días con una desviación estándar de 2.74 días. El efecto máximo se obtuvo alrededor de los 28.35 días, con un mínimo de 21 días y un máximo de 30 días con una desviación estándar de 3.07 días. La duración máxima del efecto fue de 3.67 meses, con un mínimo de 2 meses y un máximo de 7 meses días con una desviación estándar de 1.07 meses.

De acuerdo a la escala de incapacidad del blefaroespasma realizada en los diferentes tiempos de evolución (pre y post-toxina botulínica) evidenciamos, que antes de la administración de la toxina, el porcentaje de la actividad normal de los pacientes era muy bajo para un 5.57 %, observándose un incremento en etapas posteriores alcanzando un mayor porcentaje de actividad normal al mes de administrado la toxina para un 60.20 %, descendiendo la misma a los tres meses para un 56.29%.

El porcentaje de actividad normal en relación a la Escala de incapacidad del blefaroespasma y el Grado de efectividad de la Toxina Botulínica tipo A para un 50 % de mejoría previsto puede ser visualizado en los Gráficos 3 y 4.

Gráfico 3: Porcentaje de actividad normal en relación a la Escala de incapacidad del blefaroespasmio

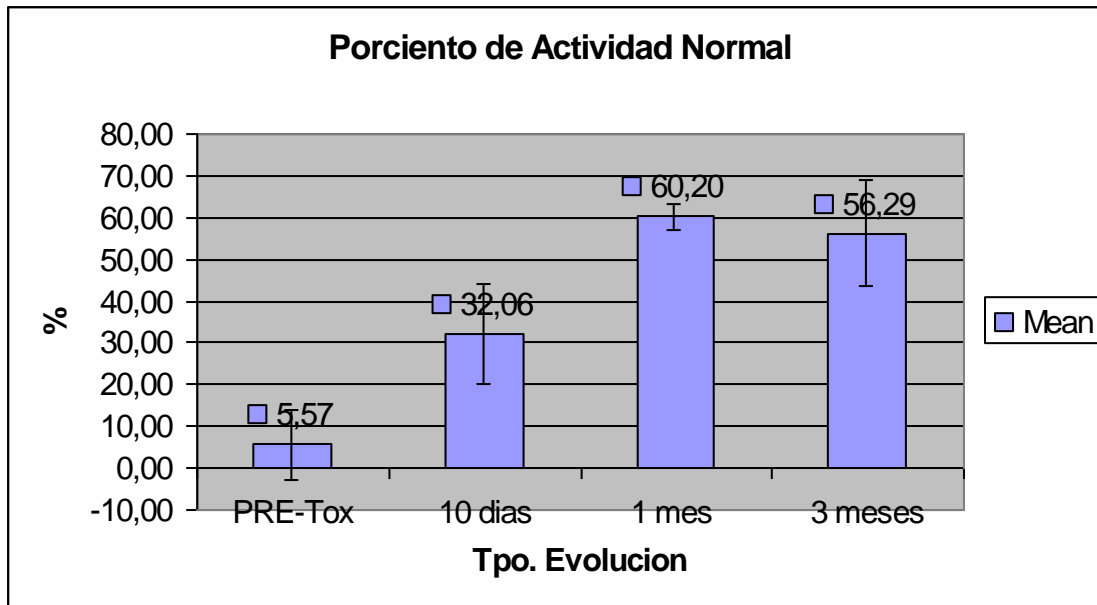
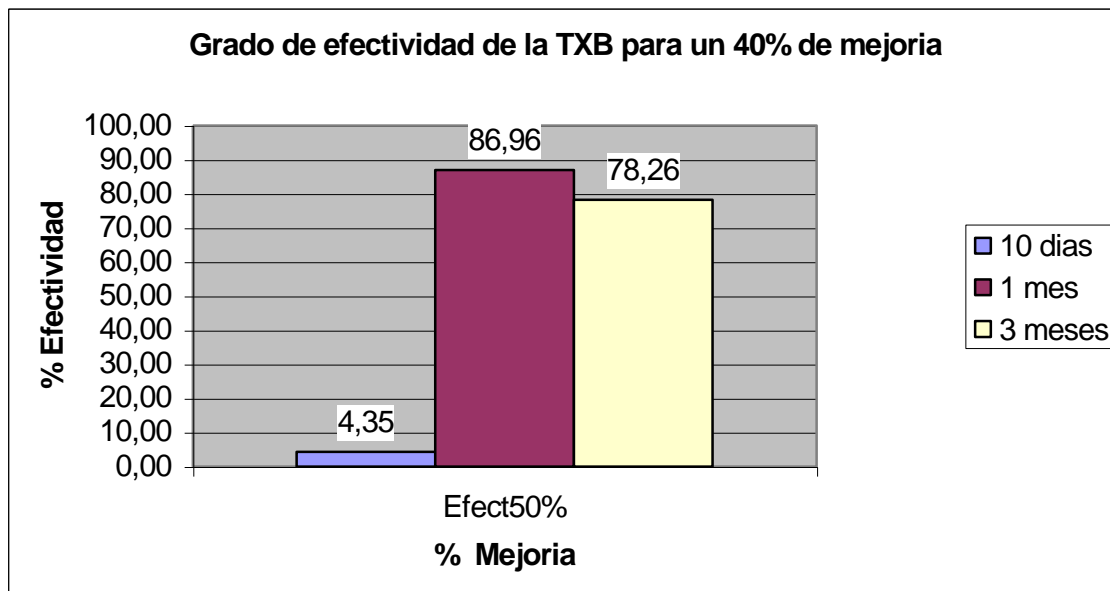


Gráfico 4 : Grado de efectividad de la Toxina Botulínica tipo A para un 50 % de mejoría previsto



Respecto a las complicaciones tuvimos 2 pacientes: uno con ptosis palpebral y otro con lagrimeo, esto resulta un nivel de tolerancia a la toxina botulínica tipo A de un 87 %.

DISCUSIÓN

Estudios previos plantean que un 73% de los pacientes, el blefaroespasma comienza después de los 50 años de edad.¹⁵⁻¹⁷

Con respecto al inicio del efecto clínico un estudio en 115 pacientes encontró que la respuesta al tratamiento fue a la semana de administrada la misma (media 7.3 días, y una desviación estándar de 4.6.¹⁷ Estas cifras son muy parecidas a las encontradas en nuestra muestra.

Teniendo como referencia el mismo estudio, se demostró que el tiempo de duración media de los efectos beneficiosos de la Toxina Botulínica fue a las 11.7 semanas, con una desviación estándar de 5.06 (84), mientras otro con 212 pacientes demostró que el efecto de Botox fue a las 7.98 semanas +/- 3.8, con un rango entre 0-16 semanas

Teniendo en cuenta la mejoría del blefaroespasma según su tipo (clónico o tónico) hemos observado que a los 10 días de administrada la toxina hubo una mejor respuesta en el blefaroespasma tipo clónico para un 29.86%, sin embargo, en las mediciones posteriores realizadas se observó una inversión de la mejoría a favor del blefaroespasma tipo tónico para un 57.81 % al mes y un 58.15 % a los 3 meses. En cuanto a la efectividad de la toxina botulínica tipo A para un 40 % de mejoría según el tipo de blefaroespasma, se evidencio que en la forma clínica tónica presento una efectividad de un 100 % al mes de aplicada la toxina, a diferencia del blefaroespasma tipo clónico que represento un 77.78 % de efectividad. Resultados similares han sido reportados.^{18,19}

Las complicaciones agudas que se presentaron fueron similares a las reportadas en otras series: oscilan desde un 12 a un 17%.^{20,21} Además de la ptosis y el lagrimeo, están reportados otros efectos como son: visión borrosa, diplopía, hematoma, sensación de cuerpo extraño,²² en nuestra muestra no existieron complicaciones crónicas.

CONCLUSIONES

La toxina botulínica resultó ser efectiva en el tratamiento de la distonía cráneocervical, el blefaroespasma tipo tónico respondió mejor y la respuesta fue evidente desde el día de la aplicación. Las complicaciones del proceder fueron mínimas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fahn S. The varied clinical expressions of dystonia. In Jankovic J, ed Movement disorders. Neurologic clinics. Vol 2. Philadelphia: WB Saunders, 1984; pp 541-554.
2. Meige H. Les convulsions de la face: une forme clinique de convulsione faciales, bilateral y mediane. Rev Neurol (Paris) 1910; 21: 437-443.
3. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. Neurology 1991; 41: 1088-1091.
4. Muller J, Kemmler G, Wissel J, Schneider A, Voller B, Grossmann J, Diez J, Homann N, Wenning GK, Schnider P, Poewe W; Austrian Botulinum Toxin and Dystonia Study Group. The impact of blepharospasm and cervical dystonia on health-related quality of life and depression. J Neurol 2002 Jul;249(7):842-6.
5. Fahn S, Marsden CD, Calne DB. Dystonia: advances in neurology. Vol 50. New York: Raven Press, 1988.
6. Frueh BR, Felt DP, Wojno TH, Muesh DC. Treatment of blepharospasm with botulinum toxin: A preliminary report. Arch Ophthalmol 1984; 102: 1464-1468.
7. Mitchell F. Brin. Botulinum Toxin: Chemistry, Pharmacology, Toxicity and Immunology. Muscle Nerve (suppl. 6) 1997; S146-167.
8. Singer C. Indications and management of botulinum toxin. Rev Neurol 1999 Jul 16-31;29(2):157-62.
9. Huber A. Botulinum toxin and the eye. Curr Probl Dermatol 2002;30:227-35
10. O'Day J. Use of botulinum toxin in neuro-ophthalmology. Curr Opin Ophthalmol 2001 Dec;12(6):419-22.
11. Anderson RL, Patel BC, Holds JB, Jordan DR. Blepharospasm: past, present, and future. Ophthal Plast Reconstr Surg 1998 Sep;14(5):305-17.
12. Van den Bergh PY, Lison DF. Dose standardization of botulinum toxin. Adv Neurol 1998;78:231-5.
13. Tolosa E, Martí MJ. Blepharospasm- oromandibular dystonia syndrome (Meige's syndrome): clinical aspects Adv Neurol 1988; 49: 73-84.

14. Thussu A, Barman CR, Prabhakar S. Botulinum toxin treatment of hemifacial spasm and blepharospasm: objective response evaluation. *Neurol India* 1999 Sep;47(3):206-9.
15. Grandas f, Elston J, Quinn N, Marden CD. Blepharospasm: review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 767-772.
16. Mauriello JA Jr, Dhillon S, Leone T, Pakeman B, Mostafavi R, Yopez MC. Treatment selections of 239 patients with blepharospasm and Meige syndrome over 11 years. *Br J Ophthalmol* 1996 Dec;80(12):1073-6.
17. Andrade LA, Borges V, Ferraz HB, Azevedo-Silva SM. Botulinum toxin A: experience in the treatment of 115 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 1997 Sep;55(3B):553-7.
18. Nussgens Z, Roggenkamper P. Comparison of two botulinum-toxin preparations in the treatment of essential blepharospasm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997 Apr;235(4):197-9.
19. Drummond GT, Hinz BJ. Botulinum toxin for blepharospasm and hemifacial spasm: stability of duration of effect and dosage over time. *Can J Ophthalmol* 2001 Dec;36(7):398-403.
20. Boghen DR, Lesser RL. Blepharospasm and hemifacial spasm. *Curr Treat Options Neurol* 2000 Sep;2(5):393-400.
21. Hsiung GY, Das SK, Ranawaya R, Lafontaine AL, Suchowersky O. Long-term efficacy of botulinum toxin A in treatment of various movement disorders over a 10-year period. *Mov Disord* 2002 Nov;17(6):1288-93.
22. Dutton JJ. Botulinum-A toxin in the treatment of cranio-cervical muscle spasms: short- and long-term, local and systemic effects. *Surv Ophthalmol* 1996 Jul-Aug;41(1):51-65.