



*De la práctica
centrada en
la enfermedad
a la atención
centrada en
las personas*

pautas de **actuación** y **seguimiento**

Distonía craneocervical

Patrocinado por



Solicitada acreditación
a la Comisión de Formación
Continuada de las
Profesiones Sanitarias
N.º Exp.: 07-AFOC-03568.4/2014



*De la práctica
centrada en
la enfermedad
a la atención
centrada en
las personas*

pautas de **a**ctuación y **s**eguimiento

Distonia craneocervical

Coordinador General:

Dr. Jesús Lozano Olivares

*Director de la Fundación para
la Formación del Consejo General
de Colegios Oficiales de Médicos*

Coordinador Científico:

Dr. Pedro J. García Ruiz-Espiga

*Coordinador de la Unidad de Trastornos
del Movimiento de la Fundación Jiménez
Díaz, Madrid*

Autores:

Dra. Araceli Alonso Cánovas

*Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio
de Neurología. Hospital Ramón y Cajal, Madrid*

Dra. Begoña Ares Pensado

*Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario
Universitario de Santiago de Compostela,
A Coruña*

Dr. Pablo Baz Rodríguez

*Médico de Familia. Centro de Atención Primaria
de Salud de Ciudad Rodrigo, Salamanca*

Dr. Alfonso Castro García

*Jefe de Sección del Servicio de Neurología.
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
de Compostela, A Coruña*

Dr. Juan Carlos Martínez Castrillo

*Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio
de Neurología. Hospital Ramón y Cajal, Madrid*

Dra. Pilar Sanz Cartagena

*Servicio de Neurología.
Hospital de Mataró, Barcelona*



Cedaceros, 10
28014 Madrid
Tel.: 91 426 06 41. Fax: 91 426 06 40
www.ffomc.org



Alberto Alcocer, 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

Ni el propietario del copyright, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra, pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-7867-273-8
Depósito Legal: M-28988-2014

Sumario

Prólogo	5
Introducción <i>Dr. Pedro J. García Ruiz</i>	7
1. Puesta al día sobre diagnóstico y clínica de distonías craneocervicales <i>Dra. Pilar Sanz Cartagena</i>	9
2. Tratamiento en distonías craneocervicales <i>Dra. Araceli Alonso Cánovas, Dr. Juan Carlos Martínez Castrillo</i>	21
3. Inmunología de la toxina botulínica <i>Dra. Begoña Ares Pensado, Dr. Alfonso Castro García</i>	35
4. Coordinación y derivación entre niveles asistenciales y aspectos deontológicos <i>Dr. Pablo Baz Rodríguez</i>	49
5. Algoritmos de actuación <i>Dr. Juan Carlos Martínez Castrillo, Dra. Araceli Alonso Cánovas</i>	63
Diagnóstico de distonía	64
Tratamiento de la distonía	65
Infiltración con toxina botulínica A	66
Toxina botulínica. Factores correctores de dosis por músculo	67
Test de evaluación para acreditación	69

Prólogo

En el año 2002, la Organización Médica Colegial (OMC), con la colaboración del Ministerio de Sanidad y Consumo, puso en marcha un singular proyecto de información y formación activa a los profesionales sanitarios a través de las Guías de Buena Práctica Clínica, dirigidas fundamentalmente a los médicos de Atención Primaria, y las Guías de Evidencia, dirigidas a los profesionales de Atención Especializada.

Durante 10 años se han puesto a disposición de los profesionales sanitarios casi un centenar de estas guías, abarcando la práctica totalidad de las áreas clínicas y de los diagnósticos más prevalentes en los diferentes niveles asistenciales.

En este año 2014, el Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos de España (CGCOM) y el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) continúan la colaboración, encaminada a proporcionar a los profesionales sanitarios documentos de ayuda a la toma de decisiones a través de las **pautas de actuación** y **seguimiento (pas)**, serie de publicaciones sucesivas y complementarias, cuya finalidad es impulsar el paso de una práctica centrada en la enfermedad a la atención centrada en el enfermo, la cual tiene en cuenta no solo la consulta, sino también la continuidad de la asistencia y el seguimiento del paciente.

El programa de publicaciones **pas**, coordinado por la Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial (FFOMC), está dirigido tanto a los profesionales de Atención Primaria como a los profesionales de Atención Especializada, y constituirá una herramienta de formación médica acreditada, accesible desde el campus virtual de la FFOMC, a través de la cual los profesionales actualizarán su conocimiento científico.

Los contenidos científicos serán elaborados por expertos en cada materia, a partir de la mejor información útil disponible en la bibliografía actual, siguiendo de manera rigurosa la metodología de revisión crítica de literatura científica y, al mismo tiempo, se redactarán de forma sencilla, práctica y didáctica, con objeto de cumplir su doble misión, informativa y formativa.

Por último, y como elemento diferencial de esta serie, se introducen elementos clínico-deontológicos que permitirán al profesional médico tener como constante asistencial los criterios éticos que deben estar presentes siempre en su práctica diaria.

Tanto para el CGCOM como para el MSSSI supone una gran satisfacción el desarrollo de estas publicaciones, que esperamos sean de gran utilidad para la mejora de la atención a los pacientes.

D. Juan José Rodríguez Sendín

Presidente FFOMC

D.^a M.^a Mercedes Vinuesa Sebastián

*Directora General de Salud Pública,
Calidad e Innovación (MSSSI)*

Introducción

La distonía se caracteriza por la presencia de contractura muscular que induce posturas anormales y se presenta en una sorprendente variación de formas clínicas. Para el médico general, la distonía cervical (o tortícolis espasmódica) puede resultarle familiar, pero no así el blefaroespasmó o la distonía del escribiente. Por este motivo, el diagnóstico de la distonía puede demorarse muchos años, tras el paso de un sinfín de especialistas, incluyendo reumatólogo, alergólogo o psiquiatra. La mera sospecha del médico general y la remisión a un neurólogo, hace que el diagnóstico sea más precoz... y el tratamiento más efectivo.

En los últimos años, el conocimiento (y el tratamiento) de la distonía ha sufrido una transformación crítica; en la actualidad se acepta la presencia de elementos no motores distónicos, incluyendo dolor y alteraciones del patrón sensorial, algo impensable hace solo una década. La genética también ha revolucionado el estudio de la distonía; además de la conocida DYT 1, hoy se barajan otros muchos genes (en nuestro medio, especialmente el DYT 6), y muchos más están por investigar. Finalmente, el tratamiento ha sufrido una transformación asombrosa; hace solo unas décadas poco se podía hacer salvo intentar tratar con fármacos muy tóxicos y de dudosa eficacia. Hoy, la mayoría de las distonías focales pueden tratarse de forma muy eficaz con toxina botulínica A (TBA). Las distonías generalizadas, hasta hace una década terribles en sus secuelas, pueden tratarse con estimulación cerebral profunda; gracias a esta técnica muchos niños con distonía generalizada pueden hacer una vida cercana a la normalidad.

Naturalmente quedan retos pendientes desde el punto de vista diagnóstico, organizativo y terapéutico. Por ejemplo:

1. ¿Cómo utilizar los recursos de forma eficiente para que los pacientes distónicos sean derivados precozmente?
2. ¿Cómo establecer una colaboración estrecha entre el médico general y el neurólogo especialista en trastornos del movimiento?
3. ¿Cómo evitar la presencia de anticuerpos contra la toxina botulínica?, uno de los elementos que limita la efectividad de la TBA.

Estas preguntas y otras relacionadas serán desarrolladas en esta obra, posible gracias al entusiasmo de los autores, el patrocinio de Merz y la colaboración de la Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial (FFOMC) y el Ministerio de Sanidad.

Dr. Pedro J. García Ruiz

*Profesor Asociado de Neurología
Unidad de Movimientos Anormales
Servicio de Neurología
Fundación Jiménez Díaz
Universidad Autónoma de Madrid*

Puesta al día sobre diagnóstico y clínica de distonías craneocervicales

Dra. Pilar Sanz Cartagena

Servicio de Neurología. Hospital de Mataró, Barcelona

Concepto

La distonía es un síndrome neurológico caracterizado por contracciones musculares involuntarias de músculos antagonistas, mantenidas, con un patrón, generando posturas o movimientos anormales, frecuentemente repetitivos.

Es el trastorno del movimiento más frecuente tras el temblor esencial y la enfermedad de Parkinson, con una prevalencia aproximada de 30/100.000, y la forma más frecuente, afectando probablemente a un 75% de los pacientes, es la de localización craneocervical.

Diagnóstico

El diagnóstico de distonía es eminentemente clínico, en base a las características del movimiento descritas⁽¹⁾ y algunas otras características que lo refuerzan, como la presencia de gesto antagonista (gestos que permiten reducir o controlar el movimiento) o la presencia de movimientos en espejo. Dada la ausencia de test específicos, se recomienda la valoración de un experto cuando sea posible.

El movimiento distónico puede presentarse en el contexto de otras enfermedades que afecten al movimiento, como la enfermedad de Parkinson, o puede tratarse de un trastorno primario.

Clasificación

La distonía puede clasificarse en base a:

- La etiología.
- La edad de inicio.
- La distribución.

Puede considerarse:

- Primaria, habitualmente de origen desconocido.
- Secundaria, con una causa conocida.

Algunas enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Parkinson, la degeneración córtico-basal, la atrofia multisistémica o la parálisis supranuclear progresiva, y otras heredodegenerativas, como el Lesch-Nyhan, enfermedad de Wilson, Niemann-Pick tipo C, enfermedades mitocondriales o Hallervorden-Spatz, entre otras, pueden presentarse como distonía, acompañándose esta de otros rasgos propios de estas enfermedades.

La distonía también puede ser:

- Inducida por fármacos.
- Presentarse en el contexto de enfermedades metabólicas, como el hipertiroidismo o hiperparatiroidismo.
- Como manifestación paraneoplásica o secundaria a lesiones cerebrales focales.

Las formas genéticas se consideran primarias y pueden clasificarse, en base a este criterio, según la Clasificación HUGO (*Human Genome Organization*), basada en las formas conocidas hasta la actualidad de distonías hereditarias, de la DYT 1 a la DYT 25, con las limitaciones que a esta clasificación se le reconocen⁽²⁾.

Por edad de inicio, la distonía puede clasificarse en:

- Inicio temprano.
- Inicio tardío.

Se utilizan habitualmente los 26 años como edad límite en base a la establecida en las guías como recomendable para la determinación de DYT 1 en pacientes con inicio infanto-juvenil de distonía, frecuentemente de inicio clínico en la extremidad inferior y con tendencia a generalizarse. La distonía craneocervical se presenta típicamente en la edad adulta, con un inicio focal.

Según la distribución, la distonía puede clasificarse en:

- **Focal:** se afecta solo una zona e incluye el blefaroespasmó, la distonía oromandibular, la laríngea, la distonía cervical, el espasmó del escribiente u otras distonías ocupacionales, la distonía de tronco o axial.
- **Segmentaria:** en la distonía segmentaria se afectan dos o más zonas contiguas, como la distonía craneal, que puede asociar blefaroespasmó a distonía facial inferior y de la mandíbula o de la lengua, o la distonía bibráquial.
- **Multifocal:** asocia dos zonas no contiguas, pudiendo afectarse otras en contigüidad o no a una de ellas.

- **Generalizada:** en la distonía generalizada está afectado el tronco y al menos otros dos segmentos
- **Hemidistonía:** describe la afectación de varias zonas restringidas a un hemicuerpo.

En 2013 se propuso un nuevo consenso para la clasificación de las distonías en base a un eje I, basado en las características clínicas y que incluye la edad de inicio, distribución, patrón temporal, rasgos asociados (aislada o combinada) y la presencia de otras manifestaciones neurológicas o sistémicas, y un eje II basado en los aspectos etiológicos, como la evidencia de neurodegeneración, tratarse de una entidad heredada o adquirida y, en los casos idiopáticos, la presentación esporádica o familiar⁽³⁾.

Dada la orientación de este documento, utilizaremos la clasificación basada en la distribución, en la que la distonía craneocervical es una distonía segmentaria que se caracteriza por la combinación de blefaroespasma, distonía facial (oromandibular, lingual, faríngea y laríngea) y distonía cervical.

En la experiencia de 8.000 casos recogidos en el Baylor College de Houston y el New York Presbyterian, dos centros muy especializados en trastornos del movimiento y, por tanto, posiblemente sesgados a la valoración de casos con mayor repercusión clínica, casi dos tercios de los pacientes presentaban distonía focal, una cuarta parte distonía segmentaria y otra cuarta parte hemidistonía o distonía multifocal.

Casi la mitad de los pacientes presentaban distonía cervical, una cuarta parte distonía craneal en forma de blefaroespasma o distonía oromandibular y otra cuarta parte distonía laríngea o de extremidades inferiores.

DISTONÍA CRANEAL

Como ya hemos comentado, la distonía que afecta el área craneocervical resulta la más frecuente en conjunto.

El blefaroespasma se presenta como el cierre involuntario de los ojos producido por la contracción de los músculos pretarsianos, preseptales y periorbitarios.

Aunque puede presentarse aislado (blefaroespasma esencial), con frecuencia se acompaña de movimientos distónicos de las cejas, músculos paranasales, faciales, masticadores, labiales, linguales, bucales, faríngeos, laríngeos y cervicales.

Más frecuente en mujeres (3:1), por encima de los 50 años, se asocia con frecuencia a ansiedad, depresión y su frecuencia e intensidad son también sensibles a las fluctuaciones afectivas, por lo que no es infrecuente que se oriente como cuadro psicógeno. A pesar de ello, no se puede considerar que haya establecida relación con psicopatología manifiesta⁽⁵⁾.

Puede empeorar con estímulos como la luz brillante, el viento, el movimiento intenso, el estrés o presentarse, en algunas lesiones focales cerebrales, parkinsonismos o patología oftalmológica, en forma de blefaroespasmos reflejos, es decir, como respuesta a algunos estímulos auditivos, táctiles o visuales.

Actividades como leer, mirar una pantalla, conducir o bajar escaleras pueden interferirse hasta la ceguera funcional. Algunos trucos sensitivos, como tocarse un párpado o el cuello o tararear, pueden mejorarles.

Su presentación más frecuente es, como se ha comentado, asociada a otros movimientos distónicos en el contexto de una distonía craneocervical. El epónimo "síndrome de Meige" se utilizó haciendo referencia al neurólogo francés que lo describió en 1910, pero se dispone de descripciones previas (Horatio Wood, 1887), por lo que resulta más correcto utilizar la denominación descriptiva de distonía craneocervical.

Un diagnóstico diferencial no infrecuente del blefaroespasmos es la "apraxia de la apertura ocular" o incapacidad para elevar el párpado superior por un mecanismo de bloqueo similar a la congelación en pacientes parkinsonianos. Puede presentarse aislada o asociada a blefaroespasmos y, a pesar de haberse atribuido a la inhibición del elevador del párpado, en muchos casos responde a la contracción aislada del orbicular pretarsal, lo que justifica su respuesta a la toxina botulínica tarsal.

DISTONÍA OROMANDIBULAR

La distonía oromandibular puede presentarse en forma de oclusión forzada o en apertura o desviación de las mandíbulas. Frecuentemente se asocia a dolor de la articulación temporomandibular (ATM).

Algunos trucos sensitivos permiten a los pacientes abrir o cerrar la boca, masticar o hablar. En ocasiones, prótesis o férulas pueden mejorar el cuadro.

Hay múltiples descripciones del inicio de la clínica tras manipulaciones orales o traumatismos y, además de la presentación de la disfunción de la ATM secundaria al movimiento distónico, no es infrecuente plantear el diagnóstico diferencial entre ambas entidades.

DISTONÍA CERVICAL

La distonía cervical se considera la distonía focal de diagnóstico más frecuente en una consulta de trastornos del movimiento. Es más frecuente en mujeres alrededor de los 50 años.

Aunque el movimiento de giro de la cabeza es el más frecuente (alrededor del 80% de los pacientes), la cabeza puede flexionarse (anterocolis, 25%), desplazarse en extensión (retrocolis, 29%), desplazarse lateralmente (laterocolis, 42%) o hacia delante o desplazarse hacia el hombro. Es frecuente la elevación y anteropulsión del hombro hacia el que gira la barbilla.

Casi el 70% de los pacientes presentan combinaciones de estas posturas y es también frecuente la asociación a otros movimientos distónicos craneofaciales.

Son muy frecuentes las contracciones “espasmódicas” que producen movimientos bruscos y repetitivos de la cabeza en el sentido que determinan los músculos más activos. También es posible, aunque menos frecuente, observar posturas fijas, cuando la contracción de los músculos distónicos es constante.

A pesar de que habitualmente es fácil observar y palpar la hipertrofia de los músculos activos, en ocasiones puede inducir confusión la cocontracción de los músculos agonistas y antagonistas característica de la distonía, para lo que es útil explorar al paciente con los ojos cerrados y dejando la cabeza “libre”, lo que permite observar el patrón de movimiento espontáneo.

Los movimientos cervicales forzados y repetidos aumentan la incidencia de cervicoartrosis en estos pacientes, lo que contribuye a la fijación de las posturas y en ocasiones a fracasos terapéuticos.

El dolor se asocia con mucha frecuencia, no siempre en relación a patología articular y parece ser un factor predictivo de la respuesta terapéutica. Ocasionalmente, puede asociarse también disfagia, por retraso del inicio de la deglución.

También este caso empeora con el estrés o el cansancio, y muchos de los pacientes utilizan uno o varios trucos sensitivos para mejorar el control de la postura, algunos de ellos muy repetidos, como tocarse la barbilla, la parte de atrás de la cabeza o la cara.

Algunos pacientes, alrededor del 10%, pueden presentar remisiones espontáneas, más frecuentemente en los primeros años de la clínica y en las formas más espasmódicas.

DISTONÍA LARÍNGEA

La distonía laríngea puede presentarse como cierre involuntario y forzado de las cuerdas vocales (distonía en aducción) que condiciona una voz entrecortada y forzada o con la apertura prolongada de las cuerdas (distonía en abducción), mucho menos frecuente y que produce un habla susurrante y jadeante.

La forma en aducción tiene su base en la contracción forzada y mantenida del complejo tiroarritenoideo y la forma en abducción en la contracción del cricoarritenoideo posterior.

Si en todas las formas de distonía se considera la implicación afectiva y pueden orientarse con frecuencia como trastornos psicógenos al inicio de la clínica, en el caso de la distonía en abducción la asociación a componentes afectivos es aún más frecuente.

La forma en aducción se asocia con frecuencia, incluso puede ser precedida en el tiempo, por temblor de la voz.

En un inicio, suele afectar a una actividad específica, sea hablar o cantar, evolucionando a la afectación de otras actividades, incluso de la respiración, que puede volverse ruidosa, desacompañada y con frecuentes pausas.

El carácter cambiante de la distonía en función de la postura o de la actividad realizada dificulta el diseño de escalas con las características clinimétricas adecuadas. A pesar de ello, disponemos de múltiples escalas para la caracterización de las diferentes distonías, las más frecuentemente utilizadas en la distonía cervical son: la *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS), la escala de Tsui y la *Cervical Dystonia Severity Scale*. Existen también escalas específicas para el blefaroespasma o la distonía oromandibular.

Disponemos también de una específica para la valoración de calidad de vida en la distonía craneofacial⁽⁵⁾.

En la actualidad, se recomienda valorar a los pacientes utilizando algunas de las escalas validadas y más frecuentemente utilizadas en el contexto de la buena práctica.

Trascendencia de los síntomas no motores en la distonía craneocervical

A pesar de ser el componente motor el que permite el diagnóstico y al que, hasta ahora, se han dirigido la mayor parte de los esfuerzos terapéuticos por resultar evidente su impacto sobre la incapacidad del paciente, cada día es mayor la sensibilidad a la implicación que aspectos no motores tienen en el manejo adecuado de estos pacientes⁽⁶⁾ y las numerosas evidencias apoyadas en lo que se conoce de la fisiopatología de la distonía de la alteración de circuitos córtico-estriado-tálamo-corticales, con claras implicaciones no motoras tanto sensitivas como cognitivas o en los procesos de recompensa.

Se comentan en otros puntos las evidencias neurofisiológicas y neurorradiológicas de las alteraciones sensitivas en la distonía, por lo que la evidencia apoya el déficit primario en el *input* sensitivo y de su procesamiento en los pacientes con distonía primaria.

Los síntomas no motores en la distonía incluyen, entre otros, las alteraciones del estado de ánimo, la cognición, el sueño, la función autonómica y el dolor, que no puede atribuirse directamente a los síntomas motores⁽⁷⁾.

En los pacientes con distonía, la depresión y el dolor suelen complicar la percepción de discapacidad. La sintomatología depresiva es más frecuente en pacientes con distonía primaria y específicamente en la distonía cervical, que en la población general, y asociada a la percepción de deformidad y a la extensión de la distonía, representan el 41% de la varianza de la discapacidad⁽⁸⁾.

La severidad de la discapacidad no se correlaciona en la gran mayoría de estudios con la severidad o duración de la distonía, la edad o el tratamiento, presentándose muchos años antes del inicio de la clínica motora y con mayor incidencia también en familiares de primer grado, sugiriendo un fenómeno primario y no secundario a la distonía.

El dolor se suele asociar a los movimientos de torsión y está presente en casi el 75% de los pacientes. El miedo a la aparición del dolor o a movimientos concretos, al menos según lo estudiado en otras patologías como la esclerosis múltiple (EM) o el ictus, pueden empeorar la discapacidad y reducir la autonomía.

La fatiga, definida como la experiencia subjetiva de cansancio extremo, debilidad, falta de energía o extenuación física o mental, es otro síntoma no motor que contribuye frecuentemente a la discapacidad en enfermedades como el Parkinson, la EM o la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En el caso de la distonía, se conoce su implicación en el empeoramiento de la severidad, pero no en la discapacidad.

Basándose en el escaso conocimiento sobre el impacto de la percepción de los síntomas no motores sobre la discapacidad en pacientes con distonía cervical, Zetterberg *et al.*⁽⁹⁾, diseñaron un estudio bajo la hipótesis de que la percepción de aspectos no motores (ansiedad y depresión, intensidad del dolor, autonomía, miedo al movimiento/reaparición del dolor, pensamientos catastróficos y fatiga) pueden explicar variaciones en la discapacidad en pacientes con distonía cervical.

Los resultados indican que los aspectos no motores explican una gran parte de las varianzas en la percepción de discapacidad en estos pacientes, en particular la autonomía, la intensidad del dolor, la ansiedad y la fatiga.

La percepción de autonomía, no como medida de las habilidades reales de un paciente, sino como la percepción de su capacidad de afrontar determinadas situaciones de la vida diaria, se destacó como el principal predictor de discapacidad. Podría explicar por qué un mayor grado de severidad no necesariamente implica un mayor grado de discapacidad subjetiva.

El dolor también fue un factor independiente para explicar variaciones en la discapacidad, coincidiendo con estudios previos de la implicación del dolor en la discapacidad en la distonía cervical. Tanto el dolor como la fatiga resultan en este estudio predictores de discapacidad, pero probablemente requieren, sobre todo la segunda, mejor caracterización en posteriores trabajos.

La depresión, frecuente en estos pacientes, como era previsible, no resulta predictor independiente de discapacidad, lo que sí ocurre con la ansiedad.

Genética y distonías craneocervicales

Las distonías primarias son entidades con un importante componente genético, con perfiles de herencia tanto autosómica dominante (AD) como recesiva (AR), pero su penetrancia incompleta puede dificultar mucho la identificación de familias afectas y su estudio.

Pueden ser heredadas de forma monogénica y se han identificado múltiples genes y *loci* tanto para las formas dominantes como recesivas, pero para la mayoría de pacientes el diagnóstico genético sigue siendo imposible. La mayor parte de los casos esporádicos, sobre todo los de inicio en la edad adulta, parecen ser el resultado de la interacción entre una predisposición genética y factores ambientales.

El 75% de las distonías son primarias⁽¹⁰⁾. Las de inicio precoz tienen mayor severidad, tendencia a generalizarse y herencia monogénica, con patrón habitualmente dominante y más raramente recesiva. Las de inicio tardío son, como se ha comentado, entidades más complejas cuyo fenotipo resulta de la interacción genético-ambiental.

A pesar de que DYT 1 es la forma más común de distonía primaria (DP) de inicio precoz en extremidad inferior y con tendencia a generalizar respetando el área craneocervical, puede excepcionalmente mantenerse como forma segmentaria e incluso focal, con gran variabilidad de fenotipos incluso en la misma familia, por lo que puede plantearse su estudio en pacientes con distonía focal o segmentaria de inicio en el adulto que tengan otros miembros de la familia con distonía generalizada.

DYT 6 es también una DP AD de inicio precoz con tendencia a generalizarse, pero con afectación inicial craneocervical frecuente. También se han descrito casos de inicio tardío sin generalización.

La utilización del WES (*Whole Exome Sequencing*) ha permitido recientemente identificar cuatro nuevos genes implicados en distonías focales o segmentarias AD:

- Una familia australiana con inicio juvenil o adulto de distonía “susurrante”, con generalización ocasional y sensibilidad al alcohol (DYT 4), de penetrancia completa.
- DYT 23, 24 y 25, identificadas en familias con inicio en la edad juvenil o adulta de distonía cervical o craneocervical y en algunos casos esporádicos con fenotipos parecidos. Especialmente la mutación GNAL (DYT 25) podría representar una causa mayor de DP craneocervical de inicio tardío.

Otros *loci* identificados para casos AD han sido el DYT 17, en una familia con distonía cervical y actualmente cuestionado; DYT 13, en una familia italiana con inicio juvenil de distonía craneocervical y afectación del brazo, y DYT 21, en otra familia con distonía de inicio en el adulto, generalizada o multifocal y de inicio frecuente como blefaroespasma.

Pero son las formas de inicio tardío las más frecuentes. Diez veces más frecuentes que las de inicio precoz, su prevalencia estimada es de 30/10.000. La mayoría son esporádicas, si bien un 25% pueden tener familiares de primer grado afectados, sugiriendo la susceptibilidad genética comentada⁽¹¹⁾.

Se han desarrollado numerosos estudios de casos y controles centrados en genes considerados susceptibles de cara a establecer relación entre algunas variantes genéticas y distonías focales, con resultados contradictorios.

En resumen, en pacientes con distonía craneocervical predominante y afectación laríngea, especialmente si hay historia familiar positiva, se puede considerar la secuenciación de THAP1 (DYT 6) y, en caso de ser negativo, plantear GNAL (DYT 25), ANO3 (DYT 24), CIZ1 (DYT 23) o TUBB4a (DYT 4), priorizando en función de la edad de inicio y la distribución de la distonía. Una vez confirmada en un probando, se puede ofrecer el test a los portadores potenciales, nunca a menores y siempre tras una valoración y consejo pretest.

Dado que la mayoría de mutaciones muestran una penetrancia muy baja, debe aclararse que es imposible predecir si un portador manifestará la enfermedad e

incidir en el riesgo del 50% de transmitir la mutación a su descendencia, que a su vez manifestará o no la enfermedad en base a su penetrancia.

El consejo genético en DP esporádicas de inicio en el adulto no debe considerarse en términos generales en la práctica habitual por la complejidad de las combinaciones posibles de factores genéticos de susceptibilidad, posibles factores genéticos protectores y factores ambientales. En la actualidad, este tipo de estudios genéticos únicamente tendrían sentido en el contexto de estudios epidemiológicos⁽¹²⁾.

Distonía craneocervical y neuroimagen

En la DP, las técnicas de neuroimagen habituales, incluyendo la resonancia nuclear magnética (RNM) son, por concepto, normales.

Diferentes estudios recientes han demostrado alteraciones de la señal en difusión en diferentes estructuras, que incluyen los ganglios basales, el cuerpo calloso, la protuberancia o áreas corticales prefrontales en algunos tipos de distonías primarias.

La RNM funcional, en un estudio en pacientes con blefaroespasma y distonía cervical, demostró aumento de la activación de los ganglios basales durante la realización de una tarea sin implicación de la musculatura afectada⁽¹³⁾.

Otros estudios, utilizando técnicas morfométricas, han demostrado aumento de la densidad o del volumen de la sustancia gris en el cerebelo, ganglios basales o córtex somatosensorial, que podría tratarse de cambios plásticos secundarios a la activación excesiva, pero cuya interpretación definitiva aún está pendiente.

Los estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) con diferentes trazadores, utilizados en varios tipos de distonía, han mostrado metabolismo alterado en diferentes áreas y han reforzado el papel del cerebelo y estructuras subcorticales en la fisiopatología de la distonía *versus* las alteraciones corticales⁽¹⁴⁾.

En el diagnóstico diferencial de pacientes con distonía plus *versus* parkinsonismos con distonía secundaria, suele ser más fácil de obtener y más barato un DAT-Scan, que en pacientes con distonía con respuesta a la L-Dopa resultaría normal y no en los pacientes con Parkinson inicial.

Dada la normalidad esperada de las exploraciones neurorradiológicas habituales, no se considera imprescindible disponer de una si se considera clínicamente establecido por un experto el diagnóstico de distonía primaria de inicio en el adulto.

Sí se considera necesaria una RNM para el *screening* de formas secundarias, pudiendo resultar de utilidad realizar una tomografía axial computarizada (TAC) para diferenciar depósitos de hierro o calcio.

Distonía craneocervical y estudios neurofisiológicos

Determinados test neurofisiológicos resultan de utilidad para caracterizar algunas de las alteraciones funcionales típicas de la distonía, pero no se han planteado estudios que aporten evidencia de su utilidad en el proceso diagnóstico de la distonía.

Se requeriría el diseño de estudios para establecer la sensibilidad y especificidad de determinados estudios en la distonía, así como la estandarización de algunos de ellos para permitir su utilización en la práctica clínica habitual⁽¹⁵⁾.

Entre ellos, determinados estudios de la función cerebelosa, que sugieren su alteración en la distonía, el aumento de la excitabilidad cortical en portadores tanto sintomáticos como asintomáticos de DYT 1, pero no en DYT 11, o la inducción de cambios plásticos en el córtex motor por la estimulación magnética transcortical repetitiva en pacientes con distonía tanto genética como esporádica, anormalmente reducida en portadores asintomáticos de DYT 1, lo que podría traducir un factor de protección contra los cambios plásticos cuya ausencia pudiese llevar a la manifestación clínica.

La alteración de procesos sensitivos se ha establecido como unos de los principales rasgos fisiopatológicos de la distonía, con múltiples evidencias de la implicación de la alteración del procesamiento sensorial en la alteración del control motor, pero no disponemos de ninguna exploración cuyos resultados y estandarización permita su aplicación a la práctica habitual en el diagnóstico de distonía⁽¹⁶⁾.

La última guía para el diagnóstico y tratamiento de la distonía primaria de la Task Force del grupo de MDS-ES de la EFNS⁽¹⁷⁾ concluye que los estudios neurofisiológicos no pueden recomendarse para el diagnóstico o clasificación de las distonías. En casos en los que los rasgos clínicos se consideren insuficientes para el diagnóstico, la presencia de anomalías típicas de distonía puede ser una herramienta adicional.

Bibliografía

1. Albanese A, Lalli S. Is this dystonia? *Mov Disord* 2009; 24:1.725-31.
2. Winter P, Kamm C, Biskup S, et al. DYT 17 Gene locus for cervical dystonia on chromosome 18p is questionable. *Mov Disord* 2012; 27:1.819-21.
3. Albanese A, Bathia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Mov Disord* 2013; 28:863-73.

4. Scheidt CE, Schuller B, Raiki O, et al. Relative absence of psychopathology in benign essential blepharospasm and hemifacial spasm. *Neurology* 1996; 47:43-5.
5. Müller J, Wissel J, Kemmler G, et al. Craniocervical dystonia questionnaire (CDQ-24): development and validation of a disease-specific quality of life instrument. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:749-53.
6. Stamelou M, Edwards MJ, Hallett M, et al. The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications. *Brain* 2012; 135:1.668-81.
7. Kuypers DJ, Parra V, Aerts S, et al. Non-motor manifestations of dystonia: a systematic review. *Mov Disord* 2011; 26:1.206-17.
8. Page D, Butler A, Jahanshahi M. Quality of life in focal, segmental, and generalized dystonia. *Mov Disord* 2007; 22:341-7.
9. Zetterberg L, Lindmark B, Söderlund A, et al. Self-perceived non-motor aspects of cervical dystonia and their association with disability. *J Rehabil Med* 2012; 44:950-4.
10. Phukan J, Albanese A, Gasser T, et al. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2011; 10:1.074-85.
11. Defazio G, Abbruzzese G, Girlanda P, et al. Phenotypic overlap in familial and sporadic primary adult-onset extracranial dystonia. *J Neurol* 2012; 259:2.414-18.
12. Petrucci S, Valente EM. Genetic issues in the diagnosis of dystonias. *Frontiers in Neurology* 2013; 4, article 34.
13. Obermann M, Yaldizli O, De GA, et al. Increased basal-ganglia activation performing a non-dystonia-related task in focal dystonia. *Eur J Neurol* 2008; 15:831-8.
14. Hutchinson M, Nakamura T, Moeller JR, et al. The metabolic topography of essential blepharospasm: a focal dystonia with general implications. *Neurology* 2000; 55:673-7.
15. Tinazzi M, Squintani G, Berardelli A. Does neurophysiological testing provide the information we need to improve the clinical management of primary dystonias? *Clin Neurophysiol* 2009; 120:1.424-32.
16. Sohn YH, Hallett M. Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. *Ann Neurol* 2004; 56:595-9.
17. Albanese A, Asmus F, Berardelli A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia. Report by an EFNS MDS-ES Task Force.

Tratamiento en distonías craneocervicales

Dra. Araceli Alonso Cánovas

Dr. Juan Carlos Martínez Castrillo

*Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología.
Hospital Ramón y Cajal, Madrid*

La toxina botulínica (TB) es el tratamiento de elección para la mayoría de tipos de distonía focal. En particular, es eficaz y segura para el tratamiento de todas las distonías craneocervicales, excepto para la distonía oromandibular, para la que es posiblemente eficaz⁽¹⁻⁴⁾.

Características generales de la TB

La TB bloquea la liberación de acetilcolina en las terminales neuromusculares nicotínicas (alfa-motoneuronas, gamma-motoneuronas, y reduciendo la aferencia la de los husos neuromusculares), así como en las sinapsis preganglionares del sistema autónomo, y de los receptores muscarínicos (músculo liso, sinapsis parasimpáticas posganglionares (p. ej.: las glándulas salivares) y algunas sinapsis simpáticas posganglionares (glándulas sudoríparas ecricas). Además se le atribuye un efecto antiálgico, no mediado por acetilcolina, y que se relaciona con la inhibición de la liberación de la sustancia P, aunque no es del todo bien conocido.

De los siete serotipos de toxina botulínica, solo dos están disponibles para su uso terapéutico, la A y la B. Hay tres preparaciones comerciales de TB de tipo A: abobotulinumtoxin A (Abo-A), onabotulinumtoxin A (Ona-A), incobotulinumtoxin A (Inco-A), y una del tipo B: rimabotulinumtoxin B (Rima-B) (tabla 1).

EQUIVALENCIAS ENTRE LOS DIVERSOS TIPOS COMERCIALES DE TOXINA

Todas las presentaciones de TB son diferentes entre sí, y así deben ser consideradas, como productos diferentes, con presentaciones distintas, manipulación distinta, cinética distinta, curvas dosis-respuesta distintas^(5, 6). No son productos intercambiables, y de ahí la decisión de otorgarles nombres farmacológicos distintos. Se requiere un conocimiento experto para el manejo apropiado de todas y cada una de ellas. Las equivalencias que se puedan establecer son absolutamente tentativas, y dependerán de en qué momento de la curva dosis-respuesta

Tabla 1. Preparados comerciales de toxina botulínica

Nombre genérico	Onabotulinumtoxin A	Rimabotulinumtoxin B	Abobotulinumtoxin A	Incobotulinumtoxin A
Laboratorio	Allergan Inc (Estados Unidos)	Solstice Neurosciences (Estados Unidos)	Ipsen (Francia)	Merz Pharmaceuticals (Alemania)
Serotipo	A	B	A	A
Actividad específica, U/ng	20	75-125	40	167
Presentación, U/vial	50-100	2.500- 5.000-10.000	500	100
Constituyentes y excipientes	Hemaglutinina, albúmina humana, sacarosa, cloruro sódico	Hemaglutinina, albúmina humana, solución 0,05%, cloruro sódico, succinate sódico	Hemaglutinina, albúmina humana, solución 20%, lactosa	Albúmina humana, sacarosa
pH	7,4	5,6	7,4	7,4
Tamaño del complejo, kDa	900	700	900	150
Preparación	Secado al vacío	Solución (5.000 U/ml)	Liofilizado	Liofilizado
Almacenamiento	-5 °C o 2 °C-8 °C	2 °C-8 °C	2 °C-8 °C	Temperatura ambiente
Almacenamiento una vez reconstituido	2 °C-8 °C / 24 h	Pocas horas	2 °C-8 °C varias horas	2 °C-8 °C / 24 h

se tomen, del tamaño del músculo, de la dilución, incluso de la susceptibilidad individual. Las equivalencias tentativas son 1 Unidad Ona-A = 1 U Inco-A = 3-5 U Abo-A = 50 U Rima-B.

DILUCIÓN, PUNTOS DE INYECCIÓN, TÉCNICAS DE INFILTRACIÓN

La distribución local y sistémica de la TB depende de los siguientes factores:

1. *Propagación*: se refiere a un movimiento físico de la toxina del sitio de inyección a otro y que depende de un número de variables relacionadas, como la técnica de inyección, volumen, tamaño de la aguja, y otros factores físicos.

2. *Difusión*: se refiere a un fenómeno más microscópico, en el que una molécula soluble se dispersa mediante un transporte pasivo más allá del sitio original de inyección.
3. *Migración*: se refiere a la propagación a zonas distantes y que puede ocurrir bien a través de los nervios (transporte neuroaxonal) o por la sangre (transporte hematógeno).
4. El *volumen* y la *dilución*⁽⁷⁾. No hay un consenso general en la literatura sobre estos conceptos.

Los valores de actividad biológica específica y otras características de los diferentes preparados de TB se resumen en la tabla 1. No está claro si el peso relativo de cada producto influye en la difusión más allá del sitio inyectado. La diferencia en las estructuras moleculares y la formulación de los productos también puede afectar su migración local desde el músculo diana y su potencia, lo que, a su vez, puede influir en su eficacia, perfil de seguridad y potencial antigénico⁽⁶⁾.

No hay protocolos ni guías establecidas para la dilución de TB, hay una gran variabilidad en el volumen de suero fisiológico que emplea cada médico para reconstituir un vial estándar de TB. Las variaciones pueden oscilar de diluciones que van desde 100 a 10 U/ml. En cualquier caso, hay poca o ninguna evidencia de que con una determinada dilución se obtenga un resultado o una difusión más predecible.

El tamaño del área de denervación se determina en gran parte por la dosis y el volumen, lo que favorecería la técnica de infiltrar en varios puntos por músculo: con dosis y volúmenes más bajos habría una menor difusión⁽⁷⁾. Sin embargo, esto podría chocar con problemas como que no es fácil precisar la diana en músculos planos en varios puntos; cuantos más puntos de inyección, más rotura de fascia, más posibilidad de propagación y más dolor para el paciente. A falta de aclarar de forma científica estos puntos, la mayoría de los médicos con experiencia en el tratamiento con TB han ido migrando de una infiltración en múltiples puntos a una o pocas inyecciones por músculo.

En cuanto a las técnicas de localización del músculo a infiltrar, el más común sigue siendo a través del conocimiento anatómico, pero cada vez se emplean más infiltraciones guiadas con electromiografía (EMG), neuroestimulación y ecografía. Estas técnicas, salvo quizás la EMG, son de uso excepcional en las distonías craneocervicales.

Tabla 2. Resumen de evidencia de TB para las distonías craneocervicales

	Onabotulinumtoxin A	Rimabotulinumtoxin B	Abobotulinumtoxin A	Incobotulinumtoxin A
Tratamiento del blefaroespasmó	Grado de recomendación A	Grado de recomendación U	Grado de recomendación B	Grado de recomendación A
Tratamiento de la distonía oromandibular	Grado de recomendación C	Grado de recomendación U	Grado de recomendación C	Grado de recomendación U
Tratamiento de la distonía cervical	Grado de recomendación A	Grado de recomendación A	Grado de recomendación A	Grado de recomendación A
Tratamiento de la distonía laringea en aducción	Grado de recomendación C	Grado de recomendación U	Grado de recomendación U	Grado de recomendación U

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN (AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY)

Niveles de evidencia científica

Estudio clínico aleatorizado controlado, de una intervención de interés, con resultados enmascarados o con evaluación objetiva, en una población representativa. Las características de base en los dos grupos de tratamiento deben ser substancialmente equivalentes o han de ajustarse estadísticamente si se presentaran diferencias.

Las siguientes condiciones también deben satisfacerse:

1. Ocultamiento de la asignación.
2. Clara definición del (los) resultado(s) principal(es).
3. Clara definición de los criterios de inclusión y exclusión.
4. Adecuada descripción de pérdidas. (Al menos el 80% de los sujetos deben completar el estudio). En casos de estudios cruzados debe haber un número lo suficientemente bajo para tener un potencial mínimo de sesgo.
5. Los siguientes apartados también son requisitos en caso los ensayos clínicos de ni inferioridad o equivalencia, que buscan probar la eficacia de una o las dos medicaciones evaluadas.
 - a. Los autores declaran explícitamente la diferencia clínicamente significativa para ser excluido de la definición del umbral de equivalencia o no inferioridad.
 - b. El tratamiento estándar que se utiliza en el estudio es sustancialmente similar al utilizado en los estudios previos para establecer la eficacia del tratamiento estándar.
 - c. Los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los pacientes y los resultados de los pacientes en el tratamiento estándar son comparables a los de estudios previos para establecer la eficacia del tratamiento estándar.
 - d. La interpretación de los resultados del estudio se basa en un análisis por protocolo que tenga en cuenta las pérdidas y los estudios cruzados.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN (AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY) *(continuación)*

II	Estudio clínico aleatorizado controlado, de una intervención de interés, con resultados enmascarados o con evaluación objetiva, en una población representativa, que carezca de las características 1 a 5 de la clase I. O un estudio de cohorte apareado con resultados enmascarados o con evaluación objetiva, en una población representativa, cumpliendo las características 1 a 5 de la clase I. Las características basales entre los dos grupos de tratamiento deben ser substancialmente equivalentes o han de ajustarse estadísticamente si se presentaran diferencias.
III	Todos los otros estudios controlados (incluyendo controles de historia natural bien definidos o pacientes utilizados como su propio control) en una población representativa, donde el desenlace sea independientemente evaluado o independientemente derivado por medición objetiva del mismo.
IV	Estudios que no cumplan los criterios de las clases I, II o III, incluyendo consenso o opinión de expertos.

Grados de recomendación

A	Establecido como eficaz, ineficaz o perjudicial (o establecido como útil/predictivo o no-útil/predictivo) para la condición dada en la población especificada. (El nivel A requiere al menos dos estudios clase I).
B	Probablemente eficaz, ineficaz o perjudicial (o establecido como útil/predictivo o no-útil/predictivo) para la condición dada en la población especificada. (El nivel B requiere al menos un estudio clase I o dos estudios clase II).
C	Posiblemente eficaz, ineficaz o perjudicial (o establecido como útil/predictivo o no-útil/predictivo) para la condición dada en la población especificada. (El nivel C requiere al menos un estudio clase II o dos estudios clase III).
U	Datos inadecuados o conflictivos, dado el conocimiento actual, el tratamiento (test, predictor) no está comprobado.

Tomado de⁽⁸⁾

Blefaroespasmó

En conjunto, los estudios apoyan la eficacia de la TB-A para el tratamiento del blefaroespasmó con un nivel de recomendación de grado A(1, 3-5). En cuanto a las formulaciones individuales, la evidencia disponible apoya un grado de recomendación A para Inco-A basado en un ensayo de clase I controlado con placebo⁽⁹⁾ y dos ensayos de clase I con comparador activo^(10, 11). Además, se ha realizado con Inco-A un ensayo clínico prospectivo a largo plazo en el que este ha demostrado seguridad y eficacia en blefaroespasmó tras su infiltración repetida, a intervalos flexibles, a partir de seis semanas desde la anterior administración, en función de las necesidades clínicas de los pacientes⁽¹²⁾; un grado de recomendación A para Ona-A basado en dos ensayos de clase I con comparador activo^(10, 11), dos ensayos de clase II controlados con placebo, y un ensayo de clase II con comparador activo; y una recomendación de grado B para Abo-A basada en dos ensayos de clase II, uno controlado con placebo⁽¹³⁾ y otro con un comparador activo. No hay estudios publicados con Rima-B para blefaroespasmó, lo que le otorga una recomendación de grado U para esa formulación.

Lagunas y recomendaciones para estudios futuros: no existen datos de calidad con TB-B para el tratamiento del blefaroespasm, pero es probable que su eficacia sea similar a la de la TB-A. Hay pocos datos de ensayos controlados con respecto a la dosificación óptima. A la luz de la extensa aceptación de la TB como tratamiento de primera línea para el blefaroespasm, es razonable considerar las recomendaciones de dosificación derivadas empíricamente de la opinión de expertos sobre la base de la experiencia clínica. Algunos datos abiertos indican que la inyección pretarsal puede ser beneficiosa en pacientes con apraxia de la apertura de los párpados, sobre todo si se desencadena por el blefaroespasm⁽¹⁴⁾; sin embargo, se necesitan más estudios para explorar el papel de la TB en el tratamiento de este trastorno.

En términos generales, la infiltración de TB se realiza en 4-6 puntos en los extremos de los párpados procurando evitar el tercio medio del superior a fin de prevenir la infiltración del músculo elevador del párpado y reducir el riesgo de aparición de ptosis. Ocasionalmente se utilizan inyecciones adicionales en el músculo frontal y en el superciliar. Los efectos secundarios más frecuentes son sequedad ocular, ptosis palpebral, debilidad facial y diplopía⁽⁴⁾. Estos efectos son transitorios y remiten en algunos días o semanas. La técnica es sencilla, pero es necesario aprenderla en un centro con suficiente experiencia.

CONCLUSIÓN

- La TB-A es eficaz en el blefaroespasm (evidencia clase I).
- La TB-A es en la actualidad el tratamiento de elección en el blefaroespasm.
- Grado de recomendación: A (apoyado por estudios clase I).

En cuanto a las formulaciones de TB-A para el tratamiento del blefaroespasm, la evidencia sostiene un grado de recomendación A para las toxinas Inco-A y Ona-A, grado B para Abo-A y grado U para Rima-B.

Distonía oromandibular

La distonía oromandibular (DOM) es compleja, muy variable y más difícil de tratar⁽⁴⁾. La DOM puede ser de oclusión, en este caso afecta a maseteros y temporales; o puede ser de apertura, en este caso afecta fundamentalmente a pterigoideos. Puede incluir un movimiento de lateralidad o de protrusión mandibular. No es infrecuente que afecte a la región lingual y en este caso puede afectarse

la deglución. Los músculos más frecuentemente infiltrados fueron los maseteros, temporales, pterigoideos mediales y laterales y el vientre anterior del digástrico. La infiltración de TB en músculos de la lengua (geniogloso, hiogloso) en las distonías linguales se acompaña de un alto riesgo de aparición de disfagia y, eventualmente, de neumonía por aspiración, por lo que este tratamiento debe considerarse con cautela en distonías linguales y reservarse solamente para aquellos casos graves de protrusión distónica de la lengua. Algunos pacientes con distonía de la mitad inferior de la cara pueden mejorar su calidad de vida si se controlan los espasmos de algunos de ellos. El orbicular de los labios, el triangular de los labios, el cigomático, el risorio y el platisma son músculos accesibles, que pueden inyectarse sin dificultad.

La evidencia disponible apoya una recomendación C para Ona-A sobre la base de un estudio de clase II y una recomendación de nivel C para Abo-A para una posible variante de la distonía oromandibular, como es el bruxismo, basado en otro estudio de clase II⁽¹⁵⁾. No hay estudios con Inco-A ni con Rima-B, lo que resulta en una recomendación nivel U para estas dos formulaciones.

Lagunas en la evidencia y las recomendaciones para futuros estudios: existe la necesidad de una evaluación con otras formulaciones de TB para el tratamiento de la DOM, así como estudios en pacientes con distonía oromandibular de cierre (a menudo asociada con bruxismo), de lateralización de la mandíbula y de apertura de la mandíbula.

CONCLUSIÓN

- Ona-A y Abo-A podrían ser eficaces en la distonía oromandibular, especialmente de oclusión (evidencia clase II).
- Grado de recomendación: C (apoyado por estudios clase II).

Distonía cervical

Se han publicado un buen número de estudios de alta calidad, controlados con placebo, que apoyan la eficacia de la TB para el tratamiento de la distonía cervical: un estudio de clase I con Ona-A, tres estudios de clase I con Abo-A⁽¹⁶⁻¹⁸⁾, tres estudios de clase I para Rima-B y dos estudios de clase I con Inco-A^(19, 20).

Dos estudios de clase I de no inferioridad mostraron que Rima-B⁽²¹⁾ e Inco-A⁽²²⁾ no fueron inferiores a Ona-A.

Dos estudios comparativos (ambos de clase I) no mostraron diferencias significativas en la eficacia entre A-Ona y B-Rima^(21, 23). Como efectos adversos (EA), la sequedad de boca fue mayor en el grupo de Rima-B que en el de Ona-A en ambos estudios. En cuanto a la inmunogenicidad, parece que es mayor con Rima-B que con Ona-A (ver en el capítulo correspondiente).

Un estudio a largo plazo, de clase I, mostró la seguridad y eficacia de la administración repetida de Inco-A a intervalos de dosificación flexibles, en función de las necesidades clínicas de los pacientes y a partir de seis semanas desde la última infiltración⁽²⁰⁾.

En un estudio de clase II se comparaban Ona-A y Abo-A en proporción 3 U o 4 U Abo-A a 1 U Ona-A, con un diseño cruzado. Ambas dosis de Abo-A mejoraron las escalas Tsui y TWSTRS más que Ona-A al mes de la inyección⁽²⁴⁾, con una mayor duración del efecto con la relación de 1:4 (media de 114 días con Abo-A 1:4 frente a 89,3 días con Ona-A). No se publicaron las dosis medias de los tres tratamientos. Esta mayor eficacia clínica aparente de Abo-A se acompañó de un mayor porcentaje de reacciones adversas: Abo-A 1:4 (36,0%) frente a Ona-A (17,6%). El EA más común fue la disfagia, en un 3% con Ona-A frente al 15,6 y 17,3% con Abo-A (01:03 y 01:04, respectivamente). Por contra, un estudio de clase I, al comparar Abo-A y Ona-A utilizando una relación 3:1 (dosis media, 477 U Abo-A y 152 U Ona-A) no observó ninguna diferencia entre los tratamientos ni en el cambio en la puntuación Tsui ni en la duración del efecto.

Un estudio de clase I que comparó Abo-A frente a trihexifenidilo en 66 pacientes *naïve* para el tratamiento con TB, demostró una mayor mejora en las escalas tanto en el TWSTRS como en Tsui con Abo-A, con menos eventos adversos en comparación con trihexifenidilo.

En resumen, la TB es eficaz en la disonía cervical. Según las series controladas y abiertas, entre un 60-80% de pacientes tratados mejoran sustancialmente, especialmente el dolor. Las dosis de TB empleadas varían en un amplio margen: como regla general, 150-300 U de Ona-A, 500-1.000 U Abo-A, 120-300 U Inco-A y 2.500-10.000 U Rima-B. La duración del efecto oscila entre 8-12 semanas y los efectos secundarios incluyen la presencia de disfagia y dolor local; generalmente estos efectos son de intensidad moderada y no obligan a interrumpir el tratamiento. La infiltración es más compleja que el blefaroespasmio, la diversidad de patrones de disonía cervical y el número de músculos implicados hace necesario un aprendizaje en un centro con experiencia. La TB ha desplazado al resto de fármacos como primera alternativa en la disonía cervical.

CONCLUSIÓN

- La TB es en la actualidad el tratamiento de elección en distonía cervical.
- La TB es eficaz en la distonía cervical (evidencia clase I). Grado de recomendación: A (apoyado por estudios clase I).
- Para el tratamiento de la distonía cervical, la evidencia sostiene un grado de recomendación A para las cuatro formulaciones de toxina botulínica (Abo-A, Inco-A, Ona-A, Rima-B).

Distonía laríngea

El uso de TB en distonía laríngea está generalizado; sin embargo, solo hay un estudio de clase I que confirma la eficacia y seguridad de Ona-A, en 13 pacientes con distonía espasmódica en aducción⁽²⁵⁾, con un seguimiento de los resultados a los 4 días tras la inyección, y que demostró mejoría con TB y no con placebo. La TBA o placebo se administraba por vía transcutánea, atravesando la membrana cricotiroidea y localizando la cuerda vocal con ayuda de EMG.

Hay una evidencia de menor calidad a partir de un buen número de estudios de clase III, uno de ellos con Rima-B. En la actualidad es más frecuente la técnica de infiltración directa, mediante fibroscopio, a través de la membrana cricotiroidea. En un estudio comparativo ambas técnicas fueron útiles, con cierta ventaja para la técnica transoral con fibroscopio. La dosis de Ona-A oscila entre 1,5-3 U.

La distonía laríngea de abducción no es tan agradecida al tratamiento con TB, la técnica de infiltración es más compleja y los resultados mucho más inciertos.

El resumen de la evidencia disponible apoya una recomendación de nivel C para el uso de Ona-A como tratamiento de la distonía laríngea en aducción, basada en un solo estudio de clase I y varios de clase III. Las recomendaciones son de nivel U para Rima-B (datos insuficientes), así como para Abo-A e Inco-A (no hay estudios publicados).

CONCLUSIÓN

- Ona-A es posiblemente eficaz en la distonía laríngea de aducción. Grado de recomendación: C.
- La TB-A se considera el tratamiento de elección en pacientes con distonía laríngea de aducción.

Otros fármacos distintos de TB

INFILTRACIONES CON ALCOHOL Y FENOL

En la actualidad, las guías consideran estos tratamientos que destruyen tejidos como tratamientos obsoletos. Se han empleado en el pasado para el tratamiento de la distonía cervical. Se publican ocasionalmente casos resistentes a TB. El nivel de evidencia es muy pobre, por lo que el grado de recomendación es U.

ANTICOLINÉRGICOS

Un estudio de clase III cruzado en distonía craneal de inicio en el adulto no reveló diferencias entre los anticolinérgicos de acción central, anticolinérgicos periféricos y placebo en pacientes con distonía craneal. Un estudio retrospectivo, de clase IV, de distonía de comienzo adulto no encontró ningún beneficio consistente de los anticolinérgicos en pacientes con distonía focal de inicio en el adulto, y la conclusión es que solo una minoría de los pacientes con distonía craneal responde a anticolinérgicos.

Igualmente resultaron poco eficaces en el tratamiento de las distonías craneales gamma-vinil-GABA, ácido valproico, en el síndrome de Meige. Hay comunicaciones anecdóticas con benzodiazepinas y carbamazepina.

TETRABENACINA

Tetrabenacina fue eficaz en un estudio cruzado aleatorizado, doble ciego, que fue considerada de clase IV debido al pequeño tamaño de la muestra. El efecto positivo de este tratamiento fue confirmado en una serie amplia en un estudio de clase IV en pacientes con diferentes tipos de trastornos del movimiento, incluyendo distonía. El resto de los estudios disponibles son también de clase IV, insuficiente evidencia para probar el efecto de tetrabenacina.

OTROS FÁRMACOS

Un estudio de clase I sobre el efecto agudo de nabilona (un agonista de los receptores cannabinoides) no mostró eficacia. Solo hay evidencia de clase IV para alcohol, lidocaína, difenhidramina, L-triptófano, tizanidina y estrógenos.

Estimulación cerebral profunda (ECP)

La ECP del globo pálido interno (GPi) es un tratamiento efectivo para varios tipos de distonía⁽²⁶⁾. Su uso principal es en distonías generalizadas, pero también se ha empleado en distonías focales, particularmente en distonías cervicales complejas rebeldes a otros tratamientos⁽²⁷⁾.

En los pacientes con distonía cervical, la ECP del GPI se ha utilizado cuando los candidatos no eran apropiados para la denervación periférica, incluyendo aquí pacientes con temblor cefálico o mioclonías, o con movimientos distónicos fásicos muy prominentes, así como aquellos enfermos en los cuales habían fracasado las terapias convencionales, incluida la TB⁽²⁸⁾.

De acuerdo con la evidencia disponible, la ECP del GPI produce un beneficio significativo en la distonía cervical, con mejoría en las escalas motoras, en las de discapacidad y en el dolor^(1, 2). Un metaanálisis utilizando un análisis de regresión mostró que una mayor duración de la distonía generalizada se correlacionaba negativamente con el resultado quirúrgico, hallazgos que se han encontrado también para la distonía cervical⁽²⁹⁾.

También se han publicado buenos resultados con la ECP del núcleo subtalámico (NST) en la distonía cervical⁽³⁰⁾, aunque la diana preferida, y sobre la que más experiencia se tiene a largo plazo, es el GPI.

En los últimos años, las indicaciones se han ampliado. Así, pacientes con distonía craneofacial primaria, tipo síndrome de Meige, han mejorado significativamente con ECP GPI.

En cuanto a la seguridad, además de los efectos adversos relacionados con el procedimiento de implantación y con los dispositivos, es similar a lo que acontece en la enfermedad de Parkinson (CEP). En cuanto a efectos adversos relacionados con la ECP, cabe destacar la aparición de bradicinesia y síntomas parkinsonianos en algunos enfermos.

En la ECP para la distonía se utiliza un ancho de pulso y un voltaje mayores que en la EP, lo que se traduce en que las baterías se agotan antes. El recambio puede ser necesario a veces cada 2 años o menos. El agotamiento brusco de la batería puede inducir una recurrencia aguda de la distonía, que a veces puede llegar a ser una emergencia médica. Hasta el momento, ningún estudio ha evaluado si los generadores recargables son más útiles que los no recargables para los pacientes con distonía.

El resumen de recomendaciones para ECP en distonías craneocervicales sería:

- La ECP del GPI se puede considerar una buena opción para la distonía cervical cuando la medicación oral o la TB no han proporcionado una mejora adecuada (nivel B).
- La ECP del NST se podría considerar una buena opción para la distonía cervical cuando la medicación oral o la TB no han proporcionado una mejora adecuada (nivel C).

- La ECP del GPI se podría considerar una buena opción para la distonía craneofacial, síndrome de Meige, cuando la medicación oral o la TB no han proporcionado una mejora adecuada (nivel C).
- Este procedimiento requiere un conocimiento especializado y un equipo multidisciplinario, y no está exento de efectos secundarios (punto de buena práctica clínica).
- La ECP no debe utilizarse en pacientes con demencia o en pacientes con discapacidad debida a deformidades fijas (punto de buena práctica clínica).

Otros procedimientos quirúrgicos

Las lesiones por radiofrecuencia (talamotomía y palidotomía) carecen de un nivel adecuado de evidencia, y se consideran no adecuadas desde la introducción de la ECP^(1, 2).

El baclofeno intratecal no tiene un uso en las distonías craneocervicales. Su uso está restringido a las distonías que cursan con espasticidad, con bajo nivel de evidencia, recomendación U^(1, 2).

Se consideran obsoletos la rizotomía cervical anterior intradural y la descompresión microvascular del nervio espinal accesorio para el tratamiento de la distonía cervical tras la introducción de la denervación periférica con TB. En casos resistentes puede utilizarse la denervación periférica selectiva, pues es un procedimiento que puede ser eficaz cuando lo realizan profesionales con experiencia⁽³¹⁾.

Terapia física y rehabilitación

Un estudio de clase III mostró que las infiltraciones de TB combinadas con terapia física fueron superiores a las infiltraciones solas en pacientes con distonía cervical.

Bibliografía

1. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* 2011; 18(1):5-18. DOI:10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x.
2. Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, 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(5):433-44. DOI:10.1111/j.1468-1331.2006.01537.x.
3. Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, 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(19):1.699-706. DOI:10.1212/01.wnl.0000311389.26145.95.

4. García Ruiz-Espiga P, Luquin Piudo R, Martínez-Castrillo JC, SEN C ad-H del G de E de T del M de la. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de las distonías. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología (García Ruiz-Espiga P, Luquin Piudo R, Martínez-Castrillo JC, eds.). Barcelona: Thomson Reuters, 2008; 1-58.
5. Hallett M, Albanese A, Dressler D, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. *Toxicon* 2013; 67:94-114. DOI:10.1016/j.toxicon.2012.12.004.
6. Albanese A. Terminology for preparations of botulinum neurotoxins: what a difference a name makes. *JAMA* 2011; 305(1):89-90. DOI:10.1001/jama.2010.1937.
7. Ramírez-Castañeda J, Jankovic J, Comella C, Dashtipour K, Fernández HH, Mari Z. Diffusion, spread, and migration of botulinum toxin. *Mov Disord* 2013; 28(13):1.775-83. DOI:10.1002/mds.25582.
8. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, et al. Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010, Mar 16; 74(11):924-31. DOI: 10.1212/WNL/0b013e3181d55f24.
9. Jankovic J, Comella C, Hanschmann A, Grafe S. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, Xeomin) in the treatment of blepharospasm—a randomized trial. *Mov Disord* 2011; 26(8):1.521-8. DOI:10.1002/mds.23658.
10. Roggenkämper P, Jost WH, Bihari K, Comes G, Grafe S. Efficacy and safety of a new Botulinum Toxin Type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm* 2006; 113(3):303-12. DOI:10.1007/s00702-005-0323-3.
11. Wabbels B, Reichel G, Fulford-Smith A, Wright N, Roggenkämper P. Double-blind, randomized, parallel group pilot study comparing two botulinum toxin type A products for the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm* 2011; 118(2):233-9. DOI:10.1007/s00702-010-0529-x.
12. Truong DD, Gollomp SM, Jankovic J, Lewitt PA, Marx M, Hanschmann A, Fernandez HH; Xeomin US Blepharospasm Study Group. Sustained efficacy and safety of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) injections in blepharospasm. *J Neural Transm* 2013 Feb 23; 120(9):1.345-53.
13. Truong D, Comella C, Fernández HH, Ondo WG. Efficacy and safety of purified botulinum toxin type A (Dysport) for the treatment of benign essential blepharospasm: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14(5):407-14. DOI:10.1016/j.parkreldis.2007.11.003.
14. Forget R, Tozlovanu V, Iancu A, Boghen D. Botulinum toxin improves lid opening delays in blepharospasm-associated apraxia of lid opening. *Neurology* 2002; 58(12):1.843-6.
15. Lee SJ, McCall WD, Kim YK, Chung SC, Chung JW. Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89(1):16-23. DOI:10.1097/PHM.0b013e3181bc0c78.
16. Poewe W, Deuschl G, Nebe A, et al. What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport. German Dystonia Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(1):13-7.

17. Truong D, Duane DD, Jankovic J, et al. Efficacy and safety of botulinum type A toxin (Dysport) in cervical dystonia: results of the first US randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2005; 20(7):783-91. DOI:10.1002/mds.20403.
18. Truong D, Brodsky M, Lew M, et al. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin type A (Dysport) in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16(5):316-23. DOI:10.1016/j.parkreldis.2010.03.002.
19. Comella CL, Jankovic J, Truong DD, Hanschmann A, Grafe S. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, XEOMIN[®], botulinum neurotoxin type A, without accessory proteins) in patients with cervical dystonia. *J Neurol Sci* 2011; 308(1-2):103-9. DOI:10.1016/j.jns.2011.05.041.
20. Evidente VGH, Fernández HH, LeDoux MS, et al. A randomized, double-blind study of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin[®]) in cervical dystonia. *J Neural Transm* 2013; 120(12):1.699-707. DOI:10.1007/s00702-013-1048-3.
21. Pappert EJ, Germanson T. Botulinum toxin type B vs. type A in toxin-naïve patients with cervical dystonia: Randomized, double-blind, noninferiority trial. *Mov Disord* 2008; 23(4):510-7. DOI:10.1002/mds.21724.
22. Benecke R, Jost WH, Kanovsky P, Ruzicka E, Comes G, Grafe S. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2005; 64(11):1.949-51. DOI:10.1212/01.WNL.0000163767.99354.C3.
23. Comella CL, Jankovic J, Shannon KM, et al. Comparison of botulinum toxin serotypes A and B for the treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2005; 65(9):1.423-9. DOI:10.1212/01.wnl.0000183055.81056.5c.
24. Ranoux D, Gury C, Fondarai J, Mas JL, Zuber M. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(4):459-62.
25. Truong DD, Rontal M, Rolnick M, Aronson AE, Mistura K. Double-blind controlled study of botulinum toxin in adductor spasmodic dysphonia. *Laryngoscope* 1991; 101(6 Pt. 1):630-4. DOI:10.1288/00005537-199106000-00010.
26. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto J-L, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005; 352(5):459-67. DOI:10.1056/NEJMoa042187.
27. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012; 11(12):1.029-38. DOI:10.1016/S1474-4422(12)70257-0.
28. Walsh RA, Sidiropoulos C, Lozano AM, et al. Bilateral pallidal stimulation in cervical dystonia: blinded evidence of benefit beyond 5 years. *Brain* 2013; 136(Pt. 3):761-9. DOI:10.1093/brain/awt009.
29. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). IPG188 Deep brain stimulation for tremor and dystonia (excluding Parkinson's disease)-guidance. 2006.
30. Ostrem JL, Racine CA, Glass GA, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary cervical dystonia. *Neurology* 2011; 76(10):870-8. DOI:10.1212/WNL.0b013e-31820f2e4f.
31. NICE. IPG80 Selective peripheral denervation of cervical dystonia: guidance. 2004.

Inmunología de la toxina botulínica

Dra. Begoña Ares Pensado

Dr. Alfonso Castro García

*Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología.
Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela*

En este capítulo, además de revisar los aspectos más importantes de la inmunología de la toxina botulínica, vamos a tratar varios problemas que pueden surgir en la práctica clínica diaria relacionados con este tema, entre otros:

- No respuesta a la toxina botulínica. Causas.
- Resistencia primaria y secundaria... ¿Problema real o imaginario?
- ¿Se pueden evitar las resistencias?

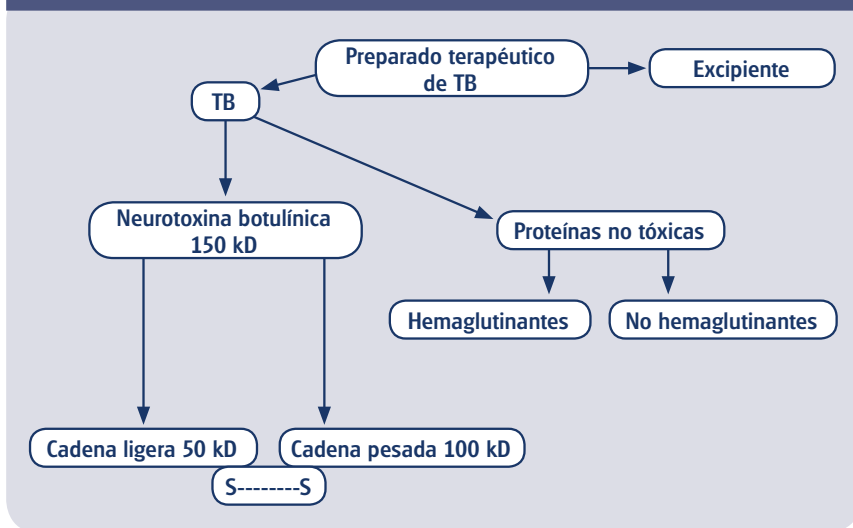
La neurotoxina botulínica es un preparado biofarmacéutico que utilizamos en el tratamiento de una serie de trastornos crónicos, entre los que se encuentran: distonía, espasticidad, migraña e hiperhidrosis. También se utiliza con fines estéticos. Debido a su uso crónico, algunos pacientes pueden desarrollar anticuerpos contra ella. No es posible que los anticuerpos produzcan reacciones cruzadas contra proteínas endógenas, pero sí podrían afectar a su actividad biológica y hacer perder a la toxina su eficacia terapéutica.

Es importante comenzar diferenciando tres conceptos básicos en este tema: inmunogenicidad, resistencia primaria y resistencia secundaria.

- Inmunogenicidad es la capacidad de una proteína, en este caso la toxina botulínica, de inducir la formación de anticuerpos contra ella.
- La resistencia primaria se refiere a aquellas situaciones en la que los pacientes no responden ni a la primera ni a las sucesivas infiltraciones del tratamiento. Serían pacientes no respondedores primarios y hablamos de fallo primario del tratamiento.
- La resistencia secundaria se describe como la situación en la que un paciente que respondía bien a la terapia con toxina botulínica pierde esa respuesta a lo largo del tiempo con sucesivos tratamientos. Se dice que son pacientes no respondedores secundarios y hablamos de un fallo secundario del tratamiento.

Las bacterias *Clostridium botulinum*, *Clostridium butyricum* y *Clostridium baratii* producen los siete serotipos diferentes de neurotoxina botulínica que se encuentran en la naturaleza (tipo A-G). La toxina botulínica es un complejo de proteínas compuesto por un core (neurotoxina) y una serie de proteínas no tóxicas accesorias (NAPs). El core es una proteína de 150 kD que consiste en una cadena pesada de 100 kD y una cadena ligera de 50 kD unidas mediante un puente disulfuro. Las NAPs son proteínas no tóxicas, hemaglutininas y no hemaglutininas, que se unen al core de forma espontánea después de ser sintetizadas conjuntamente por la bacteria. Se ha demostrado que estas proteínas estabilizan y protegen al core de los cambios de temperatura y de pH y de la degradación enzimática⁽¹⁾ (figura 1).

Figura 1. Estructura de los preparados terapéuticos de la toxina botulínica (TB) ⁽²⁾



De los siete serotipos de toxina botulínica que existen, solo se utilizan dos para su formulación comercial y, por lo tanto, solo dos están disponibles para su uso clínico: el tipo A y el tipo B. Los productos de la toxina tipo A son: onabotulinumtoxin A, abobotulinumtoxin A e incobotulinumtoxin A, y el producto comercializado de la toxina tipo B es la rimabotulinumtoxin B. Todos los preparados comerciales de toxina botulínica que existen en el mercado contienen el core (neurotoxina) y excipientes (generalmente albúmina), y todos, excepto la incobotulinumtoxin A, contienen NAPs que pueden eliminarse en el proceso de manufacturación del producto.

Al contener proteínas no humanas (excepto la albúmina, que se utiliza como excipiente), los preparados de toxina botulínica pueden actuar como antígenos e inducir la formación de anticuerpos cuando se infiltran a un paciente. Pueden generarse dos tipos diferentes de anticuerpos: neutralizantes y no neutralizantes. Los anticuerpos neutralizantes se forman principalmente contra la cadena pesada del core de neurotoxina, aunque se han observado anticuerpos neutralizantes unidos a todas las regiones del core. En un título suficiente, estos anticuerpos podrían inhibir la acción biológica de la toxina posiblemente al bloquear la interacción con sus receptores⁽³⁾. Los anticuerpos no neutralizantes se forman contra las NAPs o contra el propio core de neurotoxina, pero no afectan a la actividad biológica de la toxina y, por lo tanto, no influyen en su eficacia clínica⁽⁴⁾.

La presencia de anticuerpos neutralizantes no siempre predice una falta de respuesta al tratamiento, ya que se ha publicado que hay pacientes que resultaron positivos en diferentes test de detección de anticuerpos y que mantienen respuesta al tratamiento con toxina, y al revés, pacientes que se consideraban no respondedores al tratamiento clínicamente no tienen anticuerpos frente a la toxina en los análisis realizados^(5, 6).

Varios factores se han relacionado con la inmunogenicidad de la toxina botulínica; entre ellos:

■ Factores relacionados con el propio producto:

- El proceso de fabricación. Pequeños cambios en el método de aislamiento, el método de acabado en el proceso del secado o en el tipo o la cantidad de excipientes puede alterar la estructura tridimensional de las proteínas terapéuticas, variar la composición y/o la estructura final del producto y cambiar así su inmunogenicidad.
- La fuente de la toxina.
- La cantidad de toxina inactiva. La neurotoxina como tal no es activa, enzimas proteolíticas la dividen en una toxina bicatenaria activa con una cadena pesada y una ligera unidas por un puente disulfuro. Una incompleta activación de la neurotoxina contribuye a su inmunogenicidad. La toxina puede inactivarse en el proceso de fabricación, pero también si se almacena de forma inadecuada.
- La carga de proteína antigénica. Solo el core de 150 kD es capaz de estimular la formación de anticuerpos neutralizantes, por lo tanto, solo debe considerarse este cuando se calcula el potencial antigénico del producto de la toxina botulínica.

- Presencia de proteínas accesorias y excipientes: Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a las NAPs, pero estos por definición no son neutralizantes, por lo que no influirían en la actividad de la toxina. Hasta hoy no se han publicado datos clínicos que soporten la hipótesis de que las NAPs incrementan la respuesta inmunológica de los productos de la toxina botulínica. La albúmina, principal excipiente de la toxina botulínica, es no inmunogénica y a las dosis bajas que se utiliza es poco probable que induzca una respuesta inmune. Otros excipientes, como azúcares y sales, no inducen ni aumentan la respuesta inmune.
- Factores relacionados con el tratamiento, como la dosis total de toxina utilizada, la frecuencia de la dosificación, la utilización de dosis de refuerzo y la vacunación y/o exposición previa, también influyen en la inmunogenicidad. Las dosis más altas, los intervalos más cortos entre las infiltraciones y el uso de dosis de refuerzo a las dos o tres primeras semanas tras un tratamiento se relacionan con un aumento de la inmunogenicidad de la toxina.

La resistencia a la toxina botulínica y como consecuencia el fallo de respuesta terapéutica es uno de los problemas más temidos en el tratamiento con este fármaco.

Para intentar comprender el concepto de resistencia a la toxina botulínica tendríamos que definir, en primer lugar, lo que podemos considerar un fracaso terapéutico, que sin duda será diferente para el clínico y para el paciente. En muchas ocasiones, en la consulta, los pacientes se quejan de falta de respuesta al tratamiento con expresiones como "no me hace nada", "no noto mejoría, no me vale la pena seguir pinchándome" y, sin embargo, la percepción del clínico es diferente; en este caso puede ser aconsejable sugerir al paciente retrasar el tratamiento durante unos meses y volver a verlo al cabo de los mismos, con frecuencia la opinión sobre la respuesta y la eficacia varía considerablemente⁽²⁾.

La **resistencia primaria** a la toxina botulínica, es decir, el fallo primario del tratamiento, entendida como esa situación en la que los pacientes nunca responderán al tratamiento, es muy rara. Se conocen como no respondedores primarios. Entre estos pacientes se encuentra un pequeño subgrupo con resistencia biológica a la toxina, ya sea de base inmunológica, incluyendo infección previa/inmunización, o debido a otros factores del huésped aún no identificados relacionados con la bioactividad de la toxina.

La vacunación o la exposición previa a la toxina puede influir en la inmunogenicidad. Muchos individuos que recibieron la vacuna contra la toxina botulínica (p. ej.: personal militar de EE.UU.) parecen conservar títulos de anticuerpos y podrían no responder al tratamiento⁽⁷⁾. Igualmente, los supervivientes a una pasada exposición al botulismo podrían haber generado anticuerpos y no tener respuesta a la medicación.

Existen, sin embargo, otras causas más comunes de resistencia primaria al tratamiento. Una de ellas es la mala selección del paciente por error en el diagnóstico. Más del 70% de las distonías cervicales idiopáticas responden bien a las infiltraciones con toxina botulínica tipo A, pero otras entidades que clínicamente pueden confundirse con ella, como es el latigazo cervical postraumático, no respondería en absoluto al tratamiento. La técnica de inyección también puede influir en la falta de respuesta al tratamiento, al ser los músculos implicados en la patología difíciles de pinchar por su localización anatómica. En ocasiones, la selección de los músculos no es la correcta y no solo no obtendremos respuesta, sino que podríamos producir efectos secundarios con el tratamiento. En ocasiones es una respuesta secundaria indeseable la que puede hacer pensar en un fallo primario; por ejemplo, si la movilidad se reduce por el efecto de la toxina, la ventana terapéutica puede ser estrecha para permitir una mejoría significativa de la postura distónica sin causar debilidad funcional, lo que hace al paciente tener una sensación de falta de respuesta (esto ocurre con frecuencia en las distonías ocupacionales, como el calambre del escribiente). Factores mecánicos, como contracturas, anomalías esqueléticas, pueden limitar la eficacia de la toxina. Por último, los pacientes pueden tener una falsa expectativa de la respuesta al tratamiento. Muchos esperan la resolución completa de los síntomas tras la primera inyección, pero incluso el clínico más experto puede necesitar varias sesiones de tratamiento para conseguir un patrón de inyección efectivo en cada paciente⁽⁸⁾.

La falta de respuesta debe ser documentada por un examen neurológico exhaustivo y videofilmación protocolizada, y complementarse con los hallazgos electromiográficos correspondientes⁽²⁾.

La **resistencia secundaria** o fallo secundario al tratamiento con toxina botulínica es más frecuente que la primaria, pero afortunadamente es también infrecuente, afectando a un 5-10% de los pacientes con distonía cervical y a un porcentaje mucho menor de pacientes con blefaroespasmos⁽⁹⁾. Al hablar de no respondedores secundarios, casi siempre se piensa que la principal causa de la pérdida de respuesta a la toxina, en pacientes que respondían previamente, es la formación de anticuerpos neutralizantes contra la cadena pesada o ligera de la neurotoxina.

El desarrollo de anticuerpos se ha asociado con el uso de proteínas terapéuticas y se han observado en pacientes tratados con insulina, interferones, hormona de crecimiento... y ya hemos comentado que muchos factores pueden influir en la inmunogenicidad, como características de la propia proteína (tamaño molecular, agregación), impurezas, proceso de fabricación, adyuvantes, dosis, frecuencia de utilización, vía de administración, método de aplicación, embalaje/almacenamiento/manipulación y predisposición genética del paciente (3-5 de neutralizing). A pesar de esto, la relación entre formación de anticuerpos y pérdida en la eficacia del tratamiento con toxina botulínica no se ha establecido claramente. Algunos pacientes con anticuerpos neutralizantes mantienen una sensibilidad normal a la toxina botulínica, y a la inversa, algunos pacientes que dejan de tener respuesta a la toxina tras una buena respuesta inicial no tienen niveles detectables de anticuerpos neutralizantes. En un estudio realizado a 503 no respondedores secundarios se detectaron anticuerpos neutralizantes en un 44,5% de los pacientes, lo que indicaría que en más de la mitad la pérdida de eficacia no se debe a la formación de anticuerpos y deben considerarse otras causas de resistencia secundaria al tratamiento^(10, 11).

Para detectar la presencia de anticuerpos neutralizantes se utilizan diferentes test. Los ensayos *in vitro*, como ELISA, Western blot, Radioinmunoprecipitación (RIPA), pueden estimar el título de anticuerpos, pero no son capaces de diferenciar si estos anticuerpos son neutralizantes o no neutralizantes, por lo que se usarían como un primer paso en la detección, que debería complementarse con un segundo test. Los bioensayos se basan en que solo los anticuerpos neutralizantes pueden inhibir la acción biológica de la toxina y conducir potencialmente a un fallo del tratamiento. Entre los bioensayos destacan el MPA (*Mouse Protection Assay*) y el MDA (*Mouse Diaphragm Assay*). El primero mide la capacidad de suero del paciente para proteger al ratón frente a los efectos de la administración de una dosis mortal de toxina botulínica intraperitoneal. Se considera el método estándar de detección de anticuerpos neutralizantes. La supervivencia del ratón indica su presencia en el suero del enfermo⁽¹⁰⁾. Hay que destacar que en algunos estudios se observó que pacientes con anticuerpos neutralizantes confirmados por MAP seguían teniendo respuesta al tratamiento (Nauman 2009, Comutros 2004 de inmunogenetic). En el MDA, el suero del paciente se mezcla con una dosis de toxina estandarizada y se administra a un nervio frénico extirpado junto con un hemidiafragma de ratón. La cantidad de anticuerpos en el suero se determina usando una curva calibrada del tiempo que tarda en disminuir la contracción del diafragma un 50%. La sensibilidad del MDA es 6 veces mayor que la del MPA.

Además de estos, varios test clínicos se utilizan para evaluar la sensibilidad del paciente a la toxina botulínica, que si está disminuida puede sugerir la presencia de anticuerpos neutralizantes: el FTAT (*Frontalis Antibody Test*), el UBI (*Unilateral Brow Injection*) y el EDB (*Extensor Digitorum Brevis Assay*). En el FTA y en el UBI una dosis baja de toxina se inyecta en el frontal o en el supraciliar, respectivamente. Los pacientes que presentan simetría o arrugas en la frente o fruncimiento glabellar después de la inyección serían insensibles a la toxina. Estos test son sencillos de realizar, económicos y su resultado puede ayudar a aclarar la presencia o ausencia de respuesta a la toxina, pero no miden la presencia de anticuerpos neutralizantes. En el EDB se inyecta toxina en pacientes sospechosos de tener una resistencia secundaria, se miden los cambios electrofisiológicos en los potenciales de acción antes y después de la inyección de toxina y se comparan las amplitudes. Las limitaciones son las mismas que en los otros dos, el resultado no se puede cuantificar, no miden directamente la presencia de anticuerpos y la asignación de un resultado positivo muchas veces es subjetiva^(10, 12) (tabla 1).

Tabla 1. Pruebas de detección de anticuerpos neutralizantes

- Ensayos in vitro:
 - ELISA.
 - WESTERN BLOT.
 - RIPA.
- Bioensayos:
 - MPA (Mouse Protection Assay).
 - MDA (Mouse Diaphragm Assay).
- Test clínicos:
 - FTAT: Frontalis Antibody Test.
 - UBI: Unilateral Brow Injection.
 - EDB: Extensor Digitorum Brevis Assay.

Numerosos estudios han relacionado la aparición de anticuerpos neutralizantes y, como consecuencia, la posible aparición de resistencias secundarias con la dosis de toxina botulínica utilizada, los intervalos entre tratamientos y el uso de inyecciones de refuerzo en las primeras semanas tras una infiltración. Lo que no se ha demostrado es que exista relación con la formulación de toxina botulínica utilizada^(10, 11, 13) (tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia de aparición de anticuerpos neutralizantes en los diferentes preparados comerciales de toxina botulínica tipo A en distonía cervical⁽¹⁰⁾

Abobotulinumtoxin A	1-3%	Goschel et al., 1997.
Incobotulinumtoxin A	0-1%	Benecke et al., 2009.
Onabotulinumtoxin A	0-1%	Jancovic et al., 2003.

Aunque la formación de anticuerpos neutralizantes puede ocurrir en pacientes susceptibles tras un único o una dosis baja de tratamiento, como se ha demostrado en pacientes tratados con fines estéticos, el riesgo aumenta al utilizar dosis altas de medicación. El riesgo de formación de anticuerpos neutralizantes es menor en los pacientes con blefaroespasma o espasmo hemifacial que requieren dosis bajas de toxina que en los pacientes con distonía o espasticidad que necesitan más dosis de medicación. También el intervalo entre tratamientos puede ser un factor de riesgo para formación de anticuerpos. Hay más pacientes positivos para anticuerpos entre los tratados con un intervalo de 1 o 2 meses que en los que tienen un intervalo entre tratamientos de 3 meses o más. Los intervalos cortos se relacionan con mayor probabilidad de desarrollar anticuerpos y fallo secundario del tratamiento^(4, 11, 14, 15).

La resistencia mediada inmunológicamente, afortunadamente, es poco frecuente, por lo que deben considerarse otras posibles causas ante un fallo secundario del tratamiento. En un estudio realizado con pacientes no respondedores secundarios se observó que menos del 50% tenían anticuerpos neutralizantes positivos por lo que hay que valorar otras causas de la pérdida de respuesta a la medicación con tratamientos sucesivos, como son^(9, 11, 16):

- Progresión de la enfermedad inicialmente tratada.
- Cambio en el patrón de los músculos hiperactivos. Esto es frecuente en los pacientes con tortícolis.
- Variabilidad vial a vial. La mayoría de los pacientes pueden experimentar cierta variabilidad en la respuesta a distintos ciclos de tratamiento. Esto no debe sorprender debido a que hay muchas variables implicadas en cada sesión de tratamiento, como la variabilidad en la potencia de un vial a otro, la dilución, la precisión en la inyección y otros factores del huésped, como enfermedades concomitantes, estrés...

- Inyección de músculos inapropiados. Es importante tener en cuenta este factor cuando se infiltran músculos de pequeño tamaño.
- Dosis inadecuadas. En algunos pacientes la dosis necesaria para mantener una respuesta adecuada aumenta con el tiempo, sobre todo en pacientes que comienzan con dosis muy bajas.
- El efecto “luna de miel” también puede dar lugar a un fallo secundario de la respuesta a la toxina. Ocurre cuando el paciente tiene una actitud muy positiva tras recibir y responder bien a las primeras dosis de tratamiento, pero luego se da cuenta de que para mantener el beneficio debe seguir pinchándose de forma crónica, lo que suele asociar una calificación subjetiva peor que la mejoría sintomática.
- El efecto placebo es otro mecanismo que puede influir en una buena respuesta inicial seguida de una aparente falta de respuesta.

Es importante diferenciar entre respuesta subjetiva y objetiva. Los pacientes pueden describir una disminución de la eficacia a pesar de la evidencia objetiva de lo contrario. Esto puede ocurrir cuando se han creado falsas expectativas. Los pacientes que tienen una respuesta espectacular en el inicio del tratamiento pueden esperar un resultado igual de espectacular en todos los tratamientos e incluso llegan a olvidar la severidad de la situación pretratamiento. También puede ocurrir el caso contrario, el médico no ve mejoría objetiva, pero el paciente sí nota el beneficio de la medicación; esto ocurre, por ejemplo, al desaparecer el dolor en la distonía cervical dolorosa, mejorando solo mínimamente la postura distónica.

En un estudio realizado a casi 60 neurólogos sobre cómo definir y manejar la resistencia secundaria a la toxina en la distonía cervical, concluyen que en la práctica clínica la no respuesta secundaria se define como una insuficiente mejoría en la postura distónica, tras más de tres ciclos fallidos de tratamiento, en pacientes que previamente habían tenido buenos resultados⁽¹⁷⁾.

Cuando un paciente con buena respuesta al tratamiento con toxina botulínica, de forma subjetiva y objetiva, no responde a 2 o 3 tratamientos consecutivos y no hay evidencias que sugieran un cambio en el patrón de los músculos implicados en la distonía, debería hacerse un test clínico de resistencia biológica. En estos casos también puede ser de utilidad realizar una prueba de tratamiento con registro electromiográfico simultáneo para asegurarnos de cuáles son los músculos hiperactivos que deberíamos infiltrar. Es aconsejable valorar el aumento de la

dosis en un 20-30%, y en los pacientes con tratamientos que implican muchos músculos, simplificar la infiltración a 2 o 3 para ver si así se recupera la respuesta.

Si el test de resistencia es positivo y se han eliminado de forma estricta las causas corregibles de fallo secundario, se podría probar a cambiar el serotipo de toxina utilizado (A o B) por el otro. Los pacientes que son resistentes a la toxina tipo A pueden, al menos inicialmente, responder a la tipo B, aunque desafortunadamente se ha observado que la mayoría de los que son resistentes a una, desarrollarán resistencias con el tiempo también a la otra⁽¹⁸⁾. Se ha publicado que el cambio de una formulación de toxina botulínica tipo A por otra tipo A podría cambiar la no respuesta secundaria, lo que resulta poco probable, ya que el serotipo es lo que define la inmunogenicidad^(10, 19). Otra medida que se aconseja es suspender el tratamiento durante un periodo de al menos 1 año, aunque se ha visto que los pacientes suelen volverse nuevamente resistentes al cabo de un tiempo de recuperar la respuesta. Se ha publicado anecdóticamente que la plasmaféresis reduciría los niveles de anticuerpos neutralizantes y podría “tratar” las resistencias secundarias. Esto resulta inviable, ya que debería realizarse antes de cada ciclo de tratamiento⁽¹⁰⁾. La estimulación cerebral profunda puede ser una alternativa razonable en algunos casos de pacientes con distonía no respondedores a la toxina botulínica⁽²⁰⁾.

Afortunadamente, como ya comentamos, la resistencia mediada por anticuerpos es infrecuente. Las tasas de formación de anticuerpos neutralizantes, es decir, de inmunogenicidad y, en relación con esto, la aparición de resistencias secundarias para todos los tipos de toxina botulínica comercializados actualmente, son tranquilizadamente bajas. Es importante, sin embargo, comentar que hay algunas limitaciones en la mayoría de los estudios realizados. Los periodos de evaluación de los pacientes suelen ser cortos. Con periodos más prolongados podríamos comprobar con más exactitud las tasas a las que un paciente es propenso a convertirse en un no respondedor secundario y/o a desarrollar anticuerpos neutralizantes contra la toxina. También el uso de diferentes test para detección de anticuerpos en los distintos estudios impide poder comparar tasas de inmunogenicidad entre los distintos preparados comerciales de toxina. Usar test estandarizados y/o combinar el uso de varios test podría facilitar el estudio. Además, la mayoría de los estudios incluyen como muestra solo a pacientes ya catalogados como no respondedores secundarios, lo que limita la información sobre la incidencia o los mecanismos subyacentes a los no respondedores primarios.

Analizados globalmente, los datos sugieren que incluso en tratamientos que requieren altas dosis de tratamiento y terapias de larga evolución, evitando intervalos cortos de tiempo entre ciclos, con los preparados comerciales de toxina

botulínica tipo A que utilizamos actualmente, el fallo en la terapia inducido por la formación de anticuerpos se produciría en menos de un 3% de los pacientes. No sería, pues, un problema importante en el conjunto de la terapia con toxina botulínica, pero sí supone un problema serio en los pacientes afectados^(10, 11).

Se asume que los clínicos podemos prevenir/disminuir/manejar la no respuesta primaria y secundaria a la toxina botulínica. Hay que tener en cuenta que una parte importante de las causas del fallo de tratamiento son factores modificables. Una buena comunicación médico-paciente, con una explicación concisa y clara de lo que es el tratamiento y de lo que se espera conseguir con él, el ajuste adecuado de la dosis para conseguir la mejor respuesta sin efectos secundarios, la optimización de los músculos diana, modificando, si es necesario, en cada ciclo los que debemos infiltrar y ser muy estrictos en el almacenamiento, la manipulación y la preparación de la medicación, son algunas medidas sencillas que pueden evitar la falta de respuesta a la medicación. Un poco más difícil es controlar la resistencia mediada inmunológicamente, debido a que aún no están claros la mayor parte de los mecanismos implicados. Ya que sabemos que existe un riesgo potencial de que la respuesta a la medicación falle por la formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina, debemos tener en cuenta en la práctica clínica diaria una serie de estrategias dirigidas a reducir o eliminar los factores de riesgo que pueden conducir a la formación de estos anticuerpos. El uso de la menor dosis de toxina que necesitemos para conseguir un beneficio terapéutico significativo, utilizar intervalos entre dosis lo más largos posibles, individualizándolos para cada paciente en función de su respuesta, y evitar las dosis de refuerzo tras un ciclo de tratamiento son algunas de las medidas aceptadas actualmente para intentar frenar la respuesta inmunológica a la toxina botulínica.

Bibliografía

1. Kukreja RV, Singh BR. Comparative role of neurotoxin-associated proteins in the structural stability and endopeptidase activity of botulinum neurotoxin complex types A and E. *Biochemistry* 2007 Dec 11; 46(49):14.316-24.
2. López del Val J, Castro García A, López García E. Aspectos generales de la aplicación de la toxina botulínica. En: López del Val J, Castro García A, editores. *Toxina Botulínica. Aplicaciones terapéuticas en el siglo XXI*. Barcelona: Masson, 2014; 17-40.
3. Atassi MZ, Dolimbek BZ, Jankovic J, Steward LE, Aoki KR. Regions of botulinum neurotoxin A light chain recognized by human anti-toxin antibodies from cervical dystonia patients immunoresistant to toxin treatment. The antigenic structure of the active toxin recognized by human antibodies. *Immunobiology* 2011 Jul; 216(7):782-92.

4. Göschel H, Wohlfarth K, Frevert J, Dengler R, Bigalke H. Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies-therapeutic consequences. *Exp Neurol* 1997 Sep; 147(1):96-102.
5. Brin MF, Comella CL, Jankovic J, Lai F, Naumann M. CD-017 BoNTA Study Group. Long-term treatment with botulinum toxin type A in cervical dystonia has low immunogenicity by mouse protection assay. *Mov Disord* 2008 Jul 30; 23(10):1.353-60.
6. Müller K, Mix E, Adib Saberi F, Dressler D, Benecke R. Prevalence of neutralising antibodies in patients treated with botulinum toxin type A for spasticity. *J Neural Transm* 2009 May; 116(5):579-85.
7. Smith A, Rusnak JM. Botulinum neurotoxin vaccines: past, present, and future. *Crit Rev Immunol* 2007; 27(4):303-18.
8. Smith AG. Pearls and pitfalls in the therapeutic use of botulinum toxin. *Semin Neurol* 2004 Jun; 24(2):165-74.
9. 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):1.288-93.
10. Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, Gallagher CJ. Immunogenicity of botulinum toxins. *J Neural Transm* 2013 Feb; 120(2):275-90.
11. Lange O, Bigalke H, Dengler R, Wegner F, De Groot M, Wohlfarth K. Neutralizing antibodies and secondary therapy failure after treatment with botulinum toxin type A: much ado about nothing? *Clin Neuropharmacol* 2009 Jul-Aug; 32(4):213-8.
12. Hanna PA, Jankovic J. Mouse bioassay versus Western blot assay for botulinum toxin antibodies: correlation with clinical response. *Neurology* 1998 Jun; 50(6):1.624-9.
13. Dressler D, Hallett M. Immunological aspects of Botox, Dysport and Myobloc/NeuroBloc. *Eur J Neurol* 2006 Feb; 13(Suppl. 1):11-5.
14. Dressler D. Clinical presentation and management of antibody-induced failure of botulinum toxin therapy. *Mov Disord* 2004 Mar; 19(Suppl. 8):S92-S100.
15. Kessler KR, Skutta M, Benecke R. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody frequency. German Dystonia Study Group. *J Neurol* 1999 Apr; 246(4):265-74.
16. Brin MF, Dressler D, Aoki KR. Pharmacology of botulinum toxin therapy. In: Brin MF, Comella C, Jankovic J eds *Dystonia: etiology, clinical features and treatment*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins, 2004; 93-112.
17. Ferreira JJ, Bhidayasiri R, Colosimo C, Marti MJ, Zakine B, Maisonnobe P. Survey of practices employed by neurologists for the definition and management of secondary non-response to botulinum toxin in cervical dystonia. *Funct Neurol* 2012 Oct-Dec; 27(4):225-30.
18. Dressler D, Bigalke H, Benecke R. Botulinum toxin type B in antibody-induced botulinum toxin type A therapy failure. *J Neurol* 2003 Aug; 250(8):967-9.

19. Badarny S, Susel Z, Honigman S. Effectivity of Dysport in patients with blepharospasm and hemifacial spasm who experienced failure with Botox. *Isr Med Assoc J* 2008 Jul; 10(7):520-2.
20. Kupsch A, Kuehn A, Klaffke S, Meissner W, Harnack D, Winter C, Haelbig TD, Kivi A, Arnold G, Einhäupl KM, Schneider GH, Trottenberg T. Deep brain stimulation in dystonia. *J Neurol* 2003 Feb; 250(Suppl 1):47-52.

Coordinación y derivación entre niveles asistenciales y aspectos deontológicos

Dr. Pablo Baz Rodríguez

Médico de Familia. Centro de Atención Primaria de Salud de Ciudad Rodrigo, Salamanca

Estructura de la atención integral a pacientes con distonía craneocervical

INTRODUCCIÓN

La distonía craneocervical (DCC) es un término usado para describir la distonía que afecta a los músculos de la cabeza, la cara y el cuello. Es una enfermedad neurológica que produce un trastorno del movimiento con contracciones sostenidas involuntarias de los músculos de dicha zona, que generan torsiones, movimientos repetitivos y posturas anormales, con un patrón estereotipado y que habitualmente producen dolor por la acción sostenida de grupos musculares agonistas y antagonistas⁽¹⁾.

Se encuadran dentro del grupo de enfermedades neurológicas crónicas, cuyos signos y síntomas persisten durante años, produciendo, en ocasiones, discapacidad y secuelas.

A su vez, podemos clasificarlas como enfermedades raras⁽²⁻⁴⁾.

Ante este proceso se deberán cumplir cualidades en la atención y servicios para satisfacer las necesidades de estos enfermos (calidad asistencial), con eficacia (buen resultado aplicado en condiciones ideales), eficiencia (al menor coste) y mejora continua del proceso, con puntos de referencia para saber cuál es la atención deseable de los distónicos (estándares), utilizando en la medida de lo posible guías de práctica clínica (documentos con la máxima evidencia clínica para la toma de decisiones) y usando los recursos adecuados (elementos para desarrollar las actividades del proceso) para crear planes de cuidados estandarizados (seguir la atención de las necesidades de los pacientes)⁽⁵⁾.

Los niveles asistenciales son diferentes modalidades de atención sanitaria, coordinadas entre sí, que permiten una atención integral y multidisciplinar adecuada a las distintas enfermedades.

Dentro de las distonías craneocervicales (DCC) reconocemos los siguientes niveles^(6, 7):

Atención Primaria (1.º nivel)	Atención Especializada (2.º nivel)	Atención sociosanitaria (3.º nivel)	Asociaciones de pacientes
----------------------------------	---------------------------------------	----------------------------------------	------------------------------

Sin una adecuada coordinación entre niveles no habrá atención sanitaria aceptable, creando compartimentos cerrados asistenciales. Hemos de caminar hacia un sistema más abierto que adapte su organización a las expectativas del paciente, potenciando el consenso y la cooperación entre niveles asistenciales sanitarios, sociales y asociaciones de pacientes.

El paciente y su proceso de enfermedad son únicos. Hemos de tender a estrategias individualizadas de diagnóstico y tratamiento para mejorar la calidad asistencial. La coordinación entre los distintos niveles será la clave del éxito.

CARACTERÍSTICAS DEL PROCESO

Enfermedad crónica neurológica, escaso conocimiento etiológico, falta de tratamiento curativo, importante limitación de la calidad de vida y necesidad de atención integral.

Participantes en el proceso:

Profesionales implicados en el manejo de las distonías craneocervicales

1. Neurólogo.
2. Médico de Atención Primaria. Pediatra.
3. Médico rehabilitador.
4. Enfermería.
5. Fisioterapeuta.
6. Neurofisiólogos, Unidades de Salud Mental, ORL, foniatras, logopedas, especialistas en genética médica, neurocirujanos, Unidades del Dolor. Unidades de Nutrición, odontólogos y cirujanos maxilofaciales.
7. ASS (3.º nivel): trabajador social, terapia ocupacional.

Función de la Atención Primaria en la atención integral de la DCC

Los equipos de Atención Primaria son la principal vía de acceso al sistema de salud de las DCC, por ello se precisa conocer el origen, detección, principios y recomendaciones básicas del tratamiento y seguimiento, teniendo en cuenta que

se trata de una población frágil, con alta comorbilidad, que demanda gran cantidad de información, ayuda y utilización de recursos⁽⁸⁾.

Epidemiológicamente las distonías tienen una prevalencia baja, de 30 casos por cada 100.000 habitantes en las formas focales. En España están registrados unos 18.000 pacientes, aunque no se conocen exactamente las cifras, ya que varían según las fuentes consultadas⁽¹⁾.

Se estima que cada médico de Atención Primaria tiene una media de al menos siete pacientes afectados de distonía a lo largo de su carrera profesional. Un tercio de los casos de cada médico no se diagnosticará correctamente, según datos del Reino Unido⁽⁹⁾.

Por tanto, el profesional de este nivel asistencial debe cubrir las necesidades fundamentales del paciente con DCC y su familia, acompañarle durante todo el proceso diagnóstico y evolutivo, así como coordinarse con el resto de especialistas que lo atienden⁽⁸⁾.

El inicio de la enfermedad, en algunos casos, puede ser en la infancia, pero en otros casos surgen al final de la adolescencia o en la edad temprana adulta, aunque suelen ser más propias de la edad adulta, por encima de los 30 años⁽¹⁰⁾.

EVOLUCIÓN DEL PROCESO

Hay circunstancias que pueden empeorar aún más estos movimientos distónicos, como el estrés, y otras que los atenúan, como el descanso nocturno.

En ocasiones, los pacientes aprenden a contrarrestar estos movimientos con maniobras de alivio que tratan de disminuir la frecuencia de movimientos, como en el blefaroespasma (en el cual, el paciente puede tener un cierto control y frenar los movimientos anormales al presionarse sobre la frente).

Hemos de tener en cuenta que una distonía sin complicaciones no alterará las funciones relacionadas con la conciencia ni las funciones sensitivas o cognitivas. Las distonías progresan en varias etapas. En fase inicial, los movimientos distónicos son intermitentes y aparecen solamente durante movimientos o tensiones voluntarias. Más adelante, los individuos pueden presentar posturas y movimientos distónicos, y en última instancia, se desencadenan mientras están relajados. Finalmente, los movimientos distónicos podrán causar deformidades físicas permanentes al acortar los tendones y músculos en fases tardías.

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA EN AP

La anomalía histológica reside en el ganglio basal cerebral, a través de una disregulación inhibitoria que desencadenaría una hiperexcitabilidad en áreas cortica-

les premotoras y área motora suplementaria, donde se procesan algunos de los mensajes que inician las contracciones musculares.

A nivel bioquímico, las sustancias implicadas son neurotransmisores, como el GABA, la dopamina, la acetilcolina, la norepinefrina y la serotonina, que vehiculan la información.

En sus fases iniciales puede ser difícil el diagnóstico. El origen mayoritario es primario o idiopático, las cuales pueden ser hereditarias o esporádicas, aunque una cuarta parte puede ser secundaria a tóxicos, enfermedades que afectan al sistema nervioso central (traumatismos craneales, encefalopatías, enfermedades metabólicas) o fármacos, por un uso crónico, siendo los más frecuentes: neurolépticos, antieméticos, levodopa y antidepresivos tricíclicos. En este último caso suele ser de comienzo súbito y muy alarmante, resolviéndose el cuadro con la suspensión del fármaco y contrarrestando el efecto con otros medicamentos, como diazepam o biperideno⁽¹¹⁾.

En las DCC secundarias debidas a una lesión, a menudo los pacientes presentan movimientos anormales, unilaterales, cuyos síntomas iniciales se producen con la lesión cerebral o un tiempo después. Los síntomas generalmente se estancan y no se expanden hacia otras partes del cuerpo^(12, 13).

El estudio se ha de iniciar con los antecedentes familiares y personales (para descartar metabolopatías congénitas o sufrimientos fetales), posteriormente farmacológicos, que ayudarán en parte al diagnóstico de la enfermedad, aunque, como ya se ha señalado, casi el 75% de los paciente presenta una causa idiopática.

Por lo tanto, el diagnóstico es fundamentalmente clínico en la consulta de Atención Primaria, siendo preciso una exploración general y neurológica más exhaustiva, anotando la frecuencia de presentación, distribución anatómica, severidad y repercusión sobre la calidad de vida y manejo en actividades de la vida diaria^(9, 14).

Se recomienda a priori, en la distonía idiopática, realizar una batería estándar con: hemograma completo, VSG, serología de VIH, lúes, metabolismo del cobre y del hierro, ceruloplasmina sérica, así como una oftalmoscopia.

La búsqueda del gen responsable de algunas formas de distonía dominantes hereditarias continúa. En algunos tipos de la enfermedad se ha descubierto cuál es el gen afectado que la produce, encontrándose en un segmento del cromosoma 9, pudiéndose en estos casos concretos realizar una prueba prenatal para realizar el diagnóstico específico.

Se aconseja asesoramiento genético en distonías primarias de comienzo antes de los 30 años o con un familiar afectado⁽¹⁰⁾.

TRATAMIENTOS

Aún no hay un tratamiento universalmente eficaz, como se ha visto anteriormente. En muchos casos, se utiliza una variedad de terapias y tratamientos orientados a reducir o eliminar los espasmos y dolores musculares. Existen varios tratamientos farmacológicos que ayudan a corregir los desequilibrios en los neurotransmisores, pero la respuesta varía individualmente; el principal es la toxina botulínica. En otras ocasiones se utiliza la cirugía (denervación periférica o estimulación cerebral profunda), cuando los medicamentos no son eficaces o hay efectos secundarios severos^(12, 13).

Es importante conocer la existencia de un cuadro, severo y alarmante en su presentación, que es el estatus distónico, cuyo manejo en nuestra consulta sería con benzodiazepinas de acción rápida tipo midazolam iv y derivación hospitalaria con soporte medicalizado.

Diagnósticos diferenciales en distonías craneocervicales en AP⁽¹⁴⁾

Tipo de distonía	Músculatura afectada	Síntomas comúnmente diagnosticados como:	Indicaciones de diagnóstico de DCC
D. cervical	Cervical (torsiones, dolor, temblor).	Cervicalgias, traumatismos. Tirón/distensión muscular. Dormir en mala postura. Movimientos anormales psicógenos.	No respuesta a analgésicos o fisioterapia. Los síntomas a veces ceden con maniobras de alivio. Siguen presentes al no ser observados.
Blefaroespasmó	Periorbicular (parpadeo intenso, ambos ojos).	Ojo seco, glaucoma, tics por fatiga ocular, miastenia gravis, presbicia, ansiedad.	
D. oromandibular	Mandíbula, lengua y boca (movimientos raros cara y boca, masticación y deglución dificultosa, protrusión lengua).	Bruxismo, patología ATM, problemas dentarios, movimientos anormales psicógenos.	No aparecen lesiones en Rx, no ceden con el tiempo, siguen presentes cuando es observado.
D. laríngea	Musculatura cuerdas vocales (voz entrecortada o ahogada).	Neoplasia laríngea, ERGE, lesión nervio recurrente laríngeo.	Pruebas diagnósticas radiológicas normales. No son efectivos tratamientos.

Las formas presentes en la edad pediátrica se detectan principalmente en las consultas del pediatra o revisiones programadas, dentro del programa del niño sano, y el seguimiento específico corresponde al neuropediatra hospitalario⁽¹⁴⁾.

El diagnóstico en esta edad puede ser difícil y se hace tras descartar primero otras patologías.

La Atención Especializada en el abordaje de la DCC

El neurólogo es el punto de referencia, al cual se derivará el paciente para confirmación diagnóstica y tratamiento. Hay dos tipos de asistencia neurológica en las DCC:

1. Asistencia neurológica ambulatoria general: debe ser accesible en tiempo y espacio. Es donde se atiende la mayoría de la patología neurológica. Las patologías remitidas a estas consultas presentan características y necesidades asistenciales diferentes, con primeras visitas, revisiones y procedimientos para atender problemas heterogéneos. Por lo tanto, se debe realizar una selección con parámetros explícitos, para poder dirigir cada DCC al servicio más adecuado según sus necesidades⁽¹⁵⁾.
2. Asistencia neurológica ambulatoria especializada: con colaboración multidisciplinaria entre profesionales y realización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos específicos. Fundamentalmente en hospitales de tercer nivel. Los profesionales implicados tendrán la cualidad de expertos, con competencia asistencial, investigadora y docente en trastornos del movimiento tipo distonías craneocervicales⁽¹⁵⁾.

Los médicos rehabilitadores participan del proceso en la evolución y tratamiento de reagudizaciones mejorando la calidad de vida de las DCC, apoyados por los equipos de fisioterapia.

Está suficientemente demostrado que el ejercicio físico adaptado a cada caso mejora la calidad de vida y la autonomía, siendo este tratamiento una gran demanda por parte de estos pacientes. Los objetivos principales de un adecuado tratamiento rehabilitador son:

1. Mejorar la motilidad articular y mantener los arcos del movimiento.
2. Mejorar el control motor.
3. Aumentar la fuerza muscular o mantenerla.
4. Mejorar la capacidad de resistencia.
5. Fisioterapia y manejo clínico del dolor: algunas veces el dolor predomina en estas formas craneocervicales por la localización de los músculos afectados, siendo preciso seguir la escala analgésica para mejorar la calidad

de vida. El mecanismo del dolor suele ser de origen nociceptivo. Cuando hubiera fallado todo el arsenal terapéutico, y se genere gran impacto en la calidad de vida, sería necesario la derivación a las Unidades del Dolor⁽⁹⁾.

Se han aplicado técnicas de *biofeedback*-EMG para la tortícolis espasmódica con un beneficio moderado. También se ha visto que la combinación de toxina botulínica seguida de rehabilitación en la tortícolis espasmódica mejora el beneficio, sobre todo el alivio del dolor⁽¹³⁾.

Médicos especialistas en foniatría, junto con logopedas, abordarán los aspectos de alteración del lenguaje en las formas de afectación oromandibular, ya que la afectación del habla es un aspecto limitante de calidad de vida y socialización. Se basa en ejercicios y técnicas de mejora del sonido, incluyendo ejercicios respiratorios. La logoterapia tiene un papel auxiliar en el tratamiento de esta DCC con nivel de evidencia bajo⁽¹³⁾.

El soporte nutricional, además de aconsejar una adecuada y sana alimentación, sería necesario en formas de distonía oromandibular y lingual que alteren la nutrición y provoquen disfagia o dificultades en la masticación del bolo alimentario. Otra forma de trastorno alimentario, de inicio brusco y evolución temporal, es el causado por los efectos secundarios de la toxina botulínica. Provoca gran alarma de inicio, revirtiendo el cuadro sin secuelas⁽⁹⁾.

Las Unidades de Salud Mental con psiquiatras y psicólogos apoyarán los aspectos derivados de los trastornos adaptativos en los pacientes que así lo requieran. La mayoría de los pacientes con distonía la perciben como un estigma que afecta a su vida personal, social, laboral. La afectación del estado mental aparece tanto en el diagnóstico como en la evolución de la enfermedad, derivada de la propia enfermedad neurológica, trastornos secundarios al fracaso del tratamiento o formas combinadas.

No toda reacción negativa es patológica (tristeza, rabia, apatía) y han de considerarse adaptativas al momento evolutivo en función de la repercusión en el tiempo y en la vida diaria.

La DCC puede verse agravada también por la ansiedad, el estrés o el cansancio.

Los objetivos de la intervención van dirigidos a mejorar una adaptación mental más saludable mediante intervención farmacológica y psicológica individual o grupal (psicoterapia de apoyo, técnicas de modificación de conducta). No mejora la distonía, pero reduce la ansiedad.

Otros especialistas sanitarios implicados:

- Otorrinolaringología (ORL) para colaboración en distonías laríngeas y oromandibulares.
- Neurorradiología para infiltración de toxina botulínica en músculos profundos.
- Neurocirugía para intervenciones en estimulación subtalámica y pálido.
- Unidades de Consejo Genético para el asesoramiento clínico-genético de familias afectas. En el caso de adultos que estén considerando tener descendencia o con niños ya afectados de distonía craneofacial, que puedan tener hermanos, se les aconsejará y ayudará a definir estrategias preventivas prenatales⁽¹⁶⁾.
- Atención sociosanitaria (tercer nivel):
 - Terapia ocupacional: se ocupa de mejorar las actividades complejas de la vida diaria para lograr una independencia lo más completa posible a nivel laboral, social y en su domicilio por alteraciones adaptativas⁽⁹⁾.
 - Trabajo social: actúa de enlace entre el sistema sanitario y los servicios sociales, pone en contacto con los recursos existentes y ayuda a acceder a los derechos sociales⁽⁸⁾.

Estándares para el manejo integral de la DCC

ESCALAS DE EVALUACIÓN DE DISTONÍAS CRANEOCERVICALES^(12, 13)

Es una forma indirecta de valorar las distonías a través de sus manifestaciones:

1. Escala de Evaluación del Blefaroespasma (BRS): evalúa la distonía y la discapacidad que produce el impacto del blefaroespasma en la vida diaria.
2. Escala de Discapacidad del Blefaroespasma (BDS): fácil de usar, en apenas 4 minutos, con adecuada consistencia, validez y sensibilidad.
3. Escala Toronto Western de la Tortícolis Espasmódica (TWSTRS): evalúa la gravedad de la distonía cervical y sus consecuencias (dolor, discapacidad). Con adecuada sensibilidad y expresión de la eficacia clínica al tratamiento.
4. Escala de Gravedad de la Distonía Cervical (CDSS): mide el ángulo de desviación de la cabeza. Se obtuvieron buenos resultados en cuanto a fiabilidad inter e intraobservador.

Necesidades y requerimientos de los pacientes con DCC. Deontología

Hemos de fomentar el desarrollo de líneas estratégicas a largo plazo en DCC dado el carácter crónico, difícil abordaje en múltiples ocasiones y baja prevalencia. Se requieren esfuerzos especiales y combinados dirigidos a prevenir morbimortalidad y mejora de la calidad de vida. La planificación y la atención de esta enfermedad neurológica crónica debe orientarse a los pacientes y al entorno familiar, haciendo un abordaje integral⁽¹⁵⁾.

Aunque las DCC presentan muchas necesidades comunes, las dificultades con las que se enfrentan los pacientes y las familias son diferentes⁽²⁾.

Sus necesidades dependen del tipo de distonía, fase evolutiva, grado de incapacidad que provoca y síntomas que presentan, características del entorno familiar, situación socioeconómica, calidad de las relaciones sociales. En términos generales, debe cubrir los siguientes aspectos:

1. Diagnóstico precoz del proceso clínico y de su repercusión (familiar, laboral, social, económica y sanitaria)

El proceso diagnóstico deberá realizarse en los distintos niveles asistenciales. Concurren múltiples enfoques y una atención multidisciplinar. Una visión global del enfermo facilita la comprensión del problema. El paciente y su entorno deberán ser convenientemente informados del diagnóstico, del pronóstico y de las diferentes propuestas terapéuticas. La diversidad de DCC obliga al médico a alcanzar y mantener actualizado unos conocimientos clínicos de gran extensión; a su vez, el avance científico en el terreno de las neurociencias exige mayor dinamismo al profesional para actualizarse.

Se ha de garantizar y potenciar un diagnóstico precoz correcto, en un plazo de tiempo aceptable. El retraso diagnóstico conlleva frustración y empeoramiento clínico. Se han de desarrollar programas de detección precoz en base al conocimiento científico disponible, garantizando la equidad de acceso de todos los afectados a las pruebas diagnósticas.

No permite el desarrollo de una prevención primaria, aunque sí se recomiendan medidas de salud pública dirigidas a promover estilos de vida saludables y prevención secundaria de complicaciones y comorbilidades

(enfermedades osteomusculares, mentales, aumento del riesgo cardiovascular, etc.).

2. Información y asesoramiento. Programas de formación específicos

Promover información dirigida a los afectados, familia, población general, profesionales sanitarios y no sanitarios involucrados en la salud, así como administraciones públicas.

Los distintos profesionales deben estar preparados para informar sobre los aspectos generales y más específicos de cada DCC. La información debe ser gradual, adaptada a cada persona o familia, y de forma clara y concisa.

Deberán ir dirigidos a todas aquellas personas que quieran aumentar sus conocimientos en DCC (profesionales, cuidadores, familia), mejorar el nivel formativo, con el fin de favorecer la realización de labores que mejoren la calidad de vida en pacientes con distonía.

3. Apoyo. Adecuación de recursos clínicos (psicológico, rehabilitación, logoterapia) y sociales

La aplicación de recursos humanos y económicos ha de ser dinámica, adaptándose a las necesidades de los pacientes.

Los trastornos más frecuentes a tratar en el ámbito físico son dolor, elongación, acortamientos, espasmos e hipertonía muscular. En la esfera psíquica, los trastornos adaptativos y reactivos del paciente a la enfermedad. Interveniremos en la adaptación y su evolución para mejorar la calidad de vida.

4. Conseguir una continuidad asistencial

Intervienen múltiples profesionales con diferencias en tiempo y espacio con falta de sincronización. Es el elemento determinante para el desarrollo de los procesos asistenciales, y estos deben estar regidos por el principio de calidad asistencial.

Es necesario asegurar la continuidad asistencial, de forma que funcionen como una red y no como servicios independientes en los que se diluyan los pacientes afectados de distonía, de forma que el neurólogo en Atención Especializada y el médico de familia vertebran el eje de atención a estos pacientes, a lo largo de todo el proceso evolutivo de la distonía craneofacial.

Dados los avances sustanciales en cuanto al diagnóstico, seguimiento y tratamiento, se debe contemplar la formación continuada a través de cursos de reciclaje de los distintos equipos de profesionales implicados en el abordaje de la distonía craneocervical.

La información ofrecida a los pacientes desde el sistema de salud suele ser escasa. Esta situación produce falta de confianza, por lo que si no respondemos a esa necesidad de información, recurrirán a otras fuentes alternativas de información, que pueden ser contraproducentes⁽¹⁷⁾.

Asociaciones de pacientes con distonía

Para completar la atención integral y multidisciplinar que garantiza la asistencia a DCC, se requiere no solo del tercer nivel asistencial, la atención sociosanitaria, que garantiza la asistencia a enfermos crónicos, sino la colaboración, según coinciden todos los expertos, con las asociaciones de pacientes, que garantiza la integración en la sociedad⁽⁶⁾.

El desarrollo de un gran número de asociaciones de pacientes con enfermedades de todo tipo ha sido revolucionario para reivindicar una asistencia cada vez más eficaz, tecnicada y global. En España disponemos de la Asociación de Lucha contra la Distonía (ALDE), con mayor actividad autonómica en Cataluña, Aragón, Andalucía y Valencia.

Otra iniciativa del movimiento asociativo es FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras), a través del Servicio de Orientación e Información ofrece asesoramiento sobre recursos existentes y especialistas, constituyendo un elemento facilitador entre personas afectadas por la misma patología y los distintos profesionales.

FINALIDADES

- **Divulgación:** para dar a conocer la DCC y lo que hay que hacer para mejorarla.
- **Información:** asesorar en cuestiones propias de la enfermedad, aspectos legales, laborales, sociales, de discapacidad y económicos.
- **Difusión:** promocionar y dar a conocer a los medios de comunicación todo aquello que haga referencia a la enfermedad.

- **Investigación:** colaborar en la investigación de la enfermedad, estimulando estudios epidemiológicos, terapéuticos, del origen de la distonía.
- **Formación:** ayudar a formar profesionales, voluntarios y familiares a ampliar su conocimiento.
- **Prestación de servicios:** poner a disposición del paciente medios que ayuden a superar los problemas que comporta la enfermedad, ofreciendo asistencia global a los enfermos.

Recomendaciones⁽⁷⁾

- D AP debe derivar a AE cuando se cumplan criterios establecidos según protocolos. La coordinación entre niveles permite la continuidad asistencial y evita duplicidades o costes sobreañadidos.
- D AE realizará una evaluación multidisciplinaria para llegar al diagnóstico, diseñará estrategias de tratamiento y seguimiento entre distintos especialistas implicados, transmitiendo a AP la información para poner en marcha estrategias establecidas.
- D En la atención a DCC, los recursos deben utilizarse de forma coordinada, evitando retrasos que alteren la eficacia, optimizando los recursos y facilitando el acceso.
- D La continuidad asistencial de la atención a DCC y su familia es longitudinal en el tiempo, evitando la desatención.
- D La coordinación deseable entre los distintos niveles ha de ser asistencial, en docencia e investigación.

Bibliografía

1. Vivancos Matellano F. Distonías: Abordaje diagnóstico y terapéutico. Medicina basada en la evidencia. amn-web.com. 14 Octubre 2005.
2. Documento marco de trabajo social para las enfermedades raras. Junta de Andalucía. Junio 2011.
3. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. 3 de Junio de 2009. Ministerio de Sanidad y Política Social.
4. Protocolo DICE de Atención Primaria de Enfermedades Raras (DICE-APER). SEMFYC.

5. Guía de diseño y mejora continua de procesos asistenciales. Consejería de Salud. Junta de Andalucía 2001.
6. Guía de práctica clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias.
7. Actuaciones de los diferentes niveles asistenciales. Mayo 2011. Ministerio de Sanidad Política Social e igualdad.
8. Rodenas E, Buongiorno MT. Disonía. Guía práctica para profesionales. ALDEC, Abril 2013.
9. Dystonia: A Guide to Good Practice for Health and Social Care Professionals. The dystonia society. November 2011.
10. Neck dystonia new_Layout 104/02/2014 12:16 page 1. www.dystonia.org.uk.
11. Caballo I N, Martí MJ. Trastornos agudos del movimiento secundarios a Fármacos. Jano 2006 Abril-Mayo, n.º 1.605.
12. Crowner BE. Cervical Dystonia: Disease Profile and Clinical Management. Phys Ther 2007 Nov; 87(11):1.511-26. Epub 2007 Sep 18.
13. García Ruiz PJ, Luquín L. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de las distonías. SEN, 2008.
14. González Rodríguez VM. Guía de buena práctica clínica en Trastornos del movimiento. IM&C, 2005.
15. Plan Estratégico Nacional para el tratamiento integral de las Enfermedades Neurológicas. Sociedad Española de Neurología. Mayo 2002.
16. Protocolo docente de Neurología 2012. Capiro Fundación Jiménez Díaz.
17. Mapa de Recursos Sanitarios para la atención a las Enfermedades Neuromusculares. Federación ASEM. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2012.

Algoritmos de actuación

Dr. Juan Carlos Martínez Castrillo
Dra. Araceli Alonso Cánovas

*Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología.
Hospital Ramón y Cajal, Madrid*

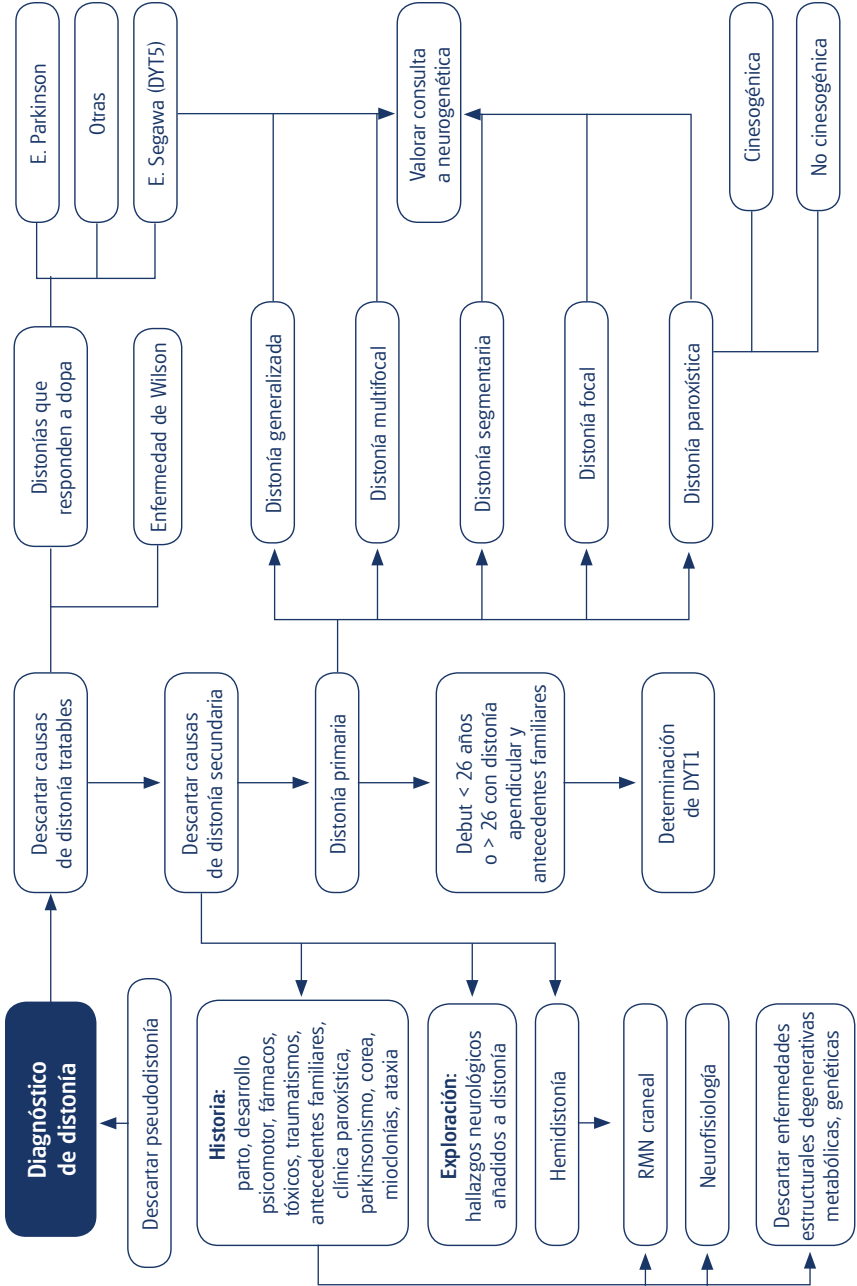
Diagnóstico de distonía

Tratamiento de la distonía

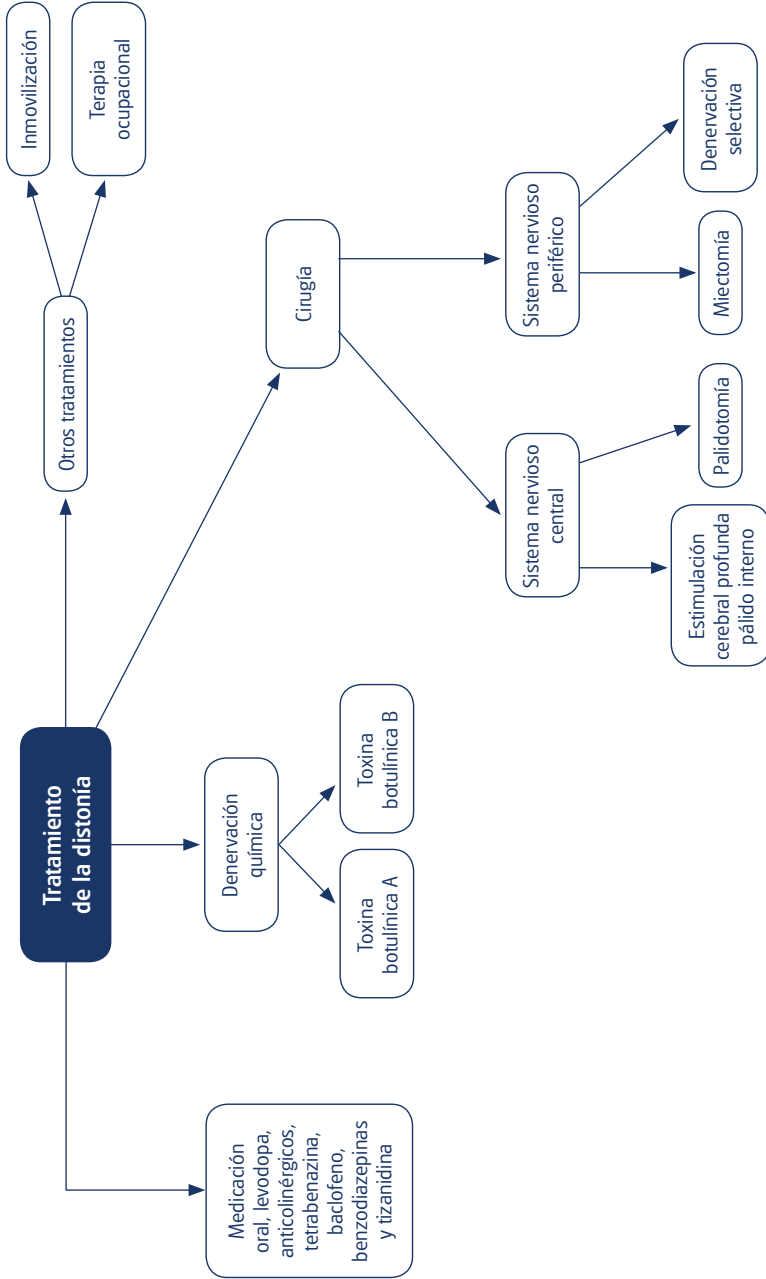
Infiltración con toxina botulínica A

Toxina botulínica. Factores correctores
de dosis por músculo

Diagnóstico de distonía

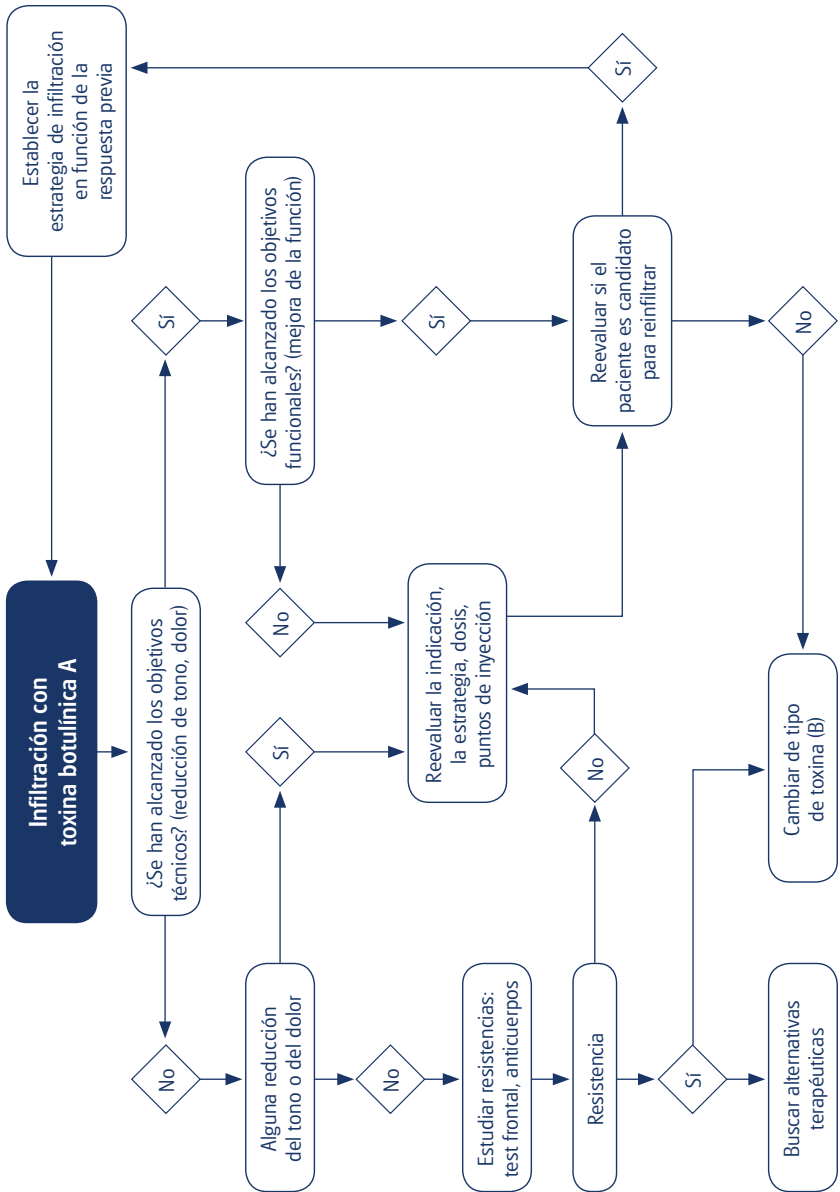


Tratamiento de la distonía

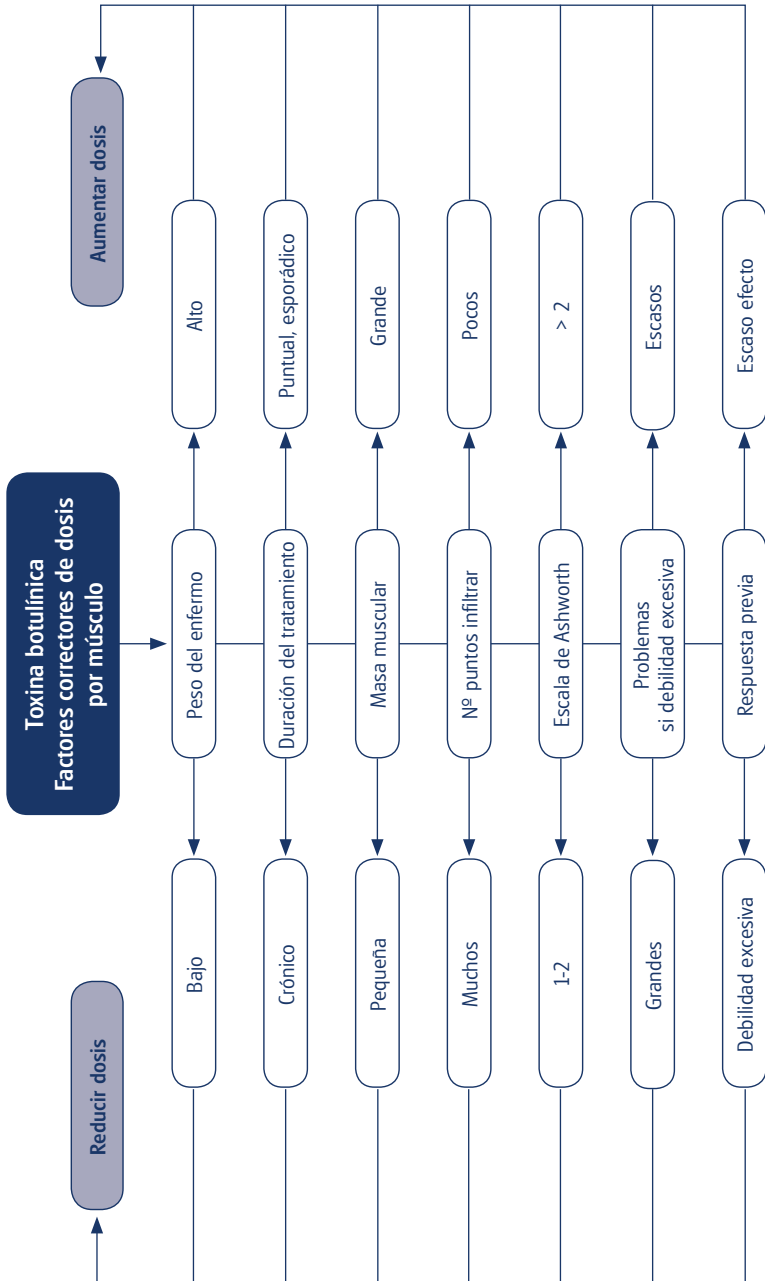


Modificado de: Horn S, Comella C. Treatment of Dystonia. En: Jankovic J, Tolosa E (eds.), Parkinson's Disease & Movement Disorders, 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 348-55.

Infiltración con toxina botulínica A



Toxina botulínica. Factores correctores de dosis por músculo



Test de evaluación para acreditación

pautas de actuación y seguimiento en distonía craneocervical es una actividad de formación continuada y acreditada. Para poder evaluarse y optar al diploma acreditativo deberá dirigirse al Campus Virtual de la Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial, web:

<http://formacion.ffomc.org>

La evaluación se compone de 50 preguntas tipo test con 5 opciones de respuesta, siendo una de ellas la válida. El criterio de evaluación exigido para obtener los créditos correspondientes será el 80% de respuestas correctas.

Para poder realizar una correcta evaluación del beneficio-riesgo de los tratamientos farmacológicos, aconsejamos a los profesionales que consulten la información sobre las alertas, notas informativas y de seguridad que emite la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), disponible en el siguiente enlace:

<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/portada/home.htm>

