

Artículo original

Tratamiento de la disfonía espasmódica en aducción con la aplicación bilateral de toxina botulínica tipo A en los músculos tiroaritenoides

María del Carmen Pérez Tobar,* Joel Cruz Hernández**

Resumen

ANTECEDENTES

La disfonía espasmódica en aducción es causada por un trastorno neurológico que induce espasmos en las cuerdas vocales y genera actividad muscular anormal sostenida. Su tratamiento con el serotipo A de toxina botulínica ha dado buenos resultados.

OBJETIVO

Reportar las experiencias, técnicas y los resultados del tratamiento de seis pacientes con diagnóstico de disfonía espasmódica en aducción, a quienes se aplicaron inyecciones de toxina botulínica tipo A.

PACIENTES Y MÉTODO

Seis pacientes (cuatro mujeres y dos hombres) con diagnóstico de disfonía espasmódica en aducción recibieron inyecciones bilaterales de toxina botulínica en los músculos tiroaritenoides. Se les hizo un análisis estroboscópico antes y después del tratamiento.

RESULTADOS

Mejoría de la voz en todos los casos. La mayoría de los pacientes (66.6%) eran mujeres (edad promedio, 51 años). La repuesta a la inyección tardó entre uno y cinco días (media: 2.8 días); el efecto duró entre tres y 12 semanas (media: 6.5 semanas). En la mayor parte de los casos el efecto acababa dos semanas después de empezar a disminuir. No hubo complicaciones de vía aérea ni infecciones con la técnica, ni casos de aspiración después de la inyección. El principal efecto adverso fueron los problemas para la deglución.

CONCLUSIONES

La toxina botulínica seguirá siendo una alternativa de tratamiento para la disfonía espasmódica, pues produce beneficios comprobables con efectos colaterales menores. Sus desventajas son el efecto a corto plazo y el costo relativamente elevado.

Abstract

BACKGROUND

The adductor spasmodic dysphonia is caused by a neurological disorder that induces spasms in the vocal chords and it generates the sustained abnormal muscular activity. Its treatment with botulinum toxin has given good results.

OBJECTIVE

To report the experiences, techniques and results of the treatment of six patients with diagnosis of adductor spasmodic dysphonia, to those who were applied injections of botulinum toxin type A.

PATIENTS AND METHOD

Six patients with adductor spasmodic dysphonia diagnosis received bilateral injections of botulinum toxin in thyroarytenoid muscles. They were examined by stroboscopic analyses before and after the treatment.

RESULTS

Treatment with botulinum toxin type A resulted in significant improvement in voice function. Most of the patients (66.6%) were women. Their mean age was 51 years. Response to the injection lasted from 1 to 5 days, length of effect was from 3 to 12 weeks. There were no airway or infectious complications from percutaneous technique. There were no cases of postinjection aspiration. Mayor adverse reaction included swallowing problems.

CONCLUSIONS

Botulinum toxin is still a treatment alternative to spasmodic dysphonia, due to it tested results with less side effects. Its disadvantages are short-term effect and relatively high cost.

* Otorrinolaringóloga, práctica privada.

** Servicio de otorrinolaringología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

Palabras clave:

*disfonía espasmódica en aducción,
toxina botulínica tipo A.*

Key words:

adductor spasmodic dysphonia, botulinum toxin type A.

Introducción

La disfonía espasmódica es una distonía laríngea focal. Es resultado de un trastorno neurológico del procesamiento motor central que induce espasmos en las cuerdas vocales y genera la actividad muscular anormal sostenida.¹ Es uno de los trastornos más devastadores de la comunicación oral, pues reduce en diversos grados la inteligibilidad y afecta considerablemente la calidad de vida, ya que imposibilita al individuo el uso social de la voz. Las cuerdas vocales son normales en reposo, pero con la acción de un movimiento específico, los músculos se contraen inapropiadamente y causan movimientos anormales y espasmos musculares que típicamente resultan en disfonía.²

La disfonía más frecuente es la originada por afección de los aductores. Se caracteriza por una voz apretada, ahogada, que puede hacer imposible toda emisión sonora voluntaria.³ El principio y el final de la emisión son bruscos. La voz es débil y monocorde. Se suele percibir un temblor y un flujo vocal disminuido. Por lo general, disminuye la comprensión del habla. La proyección vocal es difícil, aunque puede observarse una mejoría con la risa y la voz murmurada. La disfonía espasmódica en aducción produce una voz sofocada. Los pacientes tienden a forzar la voz y detenerse bruscamente, haciendo pausas importantes.^{4,5}

Existen ocho serotipos de la toxina botulínica, llamados A, B, C1, C2 y desde el D hasta el G. Todos son proteasas con una estructura similar; aunque cada una es antigénicamente distinta y tiene un diferente sitio de acción dentro de la neurona. Sólo la toxina botulínica tipo A está disponible para su uso clínico, la cual contiene 4.8 ng de neurotoxina por 100 UI. Al inyectarla dentro del músculo, la toxina botulínica causa parálisis por inhibición de la liberación de la acetilcolina en las terminaciones nerviosas. Después de aproximadamente 28 días, la terminal principal comienza lentamente a recuperar su habilidad para liberar el neurotransmisor; más tarde (cerca de 90 días), la recuperación es esencialmente completa.⁶

La primera inyección de toxina botulínica en las cuerdas vocales se hizo en abril de 1984.² En la actualidad, el tratamiento de elección para este tipo de trastorno funcional incluye la aplicación de la toxina en los músculos cricotiroides, tiroaritenoides y cricoaritenoides posterior. Se han intentado múltiples modalidades de aplicación y se ha variado el tipo de toxina (se inyectó toxina tipo B en un paciente que mostró

resistencia al tipo A); se han comparado resultados al inyectarla de forma unilateral o bilateral, y se ha inyectado en el ventrículo laríngeo posterior, pues se postuló que existe un "músculo ventricular".^{7,8}

Está demostrado que la aplicación de toxina botulínica es una alternativa eficiente y segura para el tratamiento de las distonías laríngeas.⁹

Una concentración de 10 UI/mL o mayor prolonga significativamente la duración de la fibrilación muscular. Esta concentración es suficiente para inducir la parálisis completa de una fibra muscular individual.¹⁰

El tratamiento de la disfonía espasmódica en aducción con toxina botulínica requiere de varias inyecciones para mantener el efecto terapéutico deseado. Con el tiempo, este método modifica los procesos y las funciones de la unidad motora. Algunas unidades motoras, si son reinervadas al final del primer año, no sobreviven y se pierden tres años después de iniciado el tratamiento. El uso repetido de toxina botulínica se asocia a movimientos asimétricos de las cuerdas vocales en algunos pacientes, efecto que puede estar relacionado con el número de inyecciones.¹⁰ En general, la voz obtenida con la toxina botulínica tipo A nunca es completamente normal en calidad y función, según análisis subjetivos y acústicos;¹¹ sin embargo, se reporta una mejoría estadísticamente significativa en la salud mental y el desenvolvimiento social del paciente, según el índice de incapacidad de la voz (*Voice Handicap Index*).¹²

Pacientes y método

Entre marzo del 2001 y abril del 2004, seis pacientes (cuatro mujeres y dos hombres) con diagnóstico de disfonía espasmódica en aducción recibieron inyecciones transcutáneas de toxina botulínica. El inicio de los síntomas ocurrió entre uno y siete años antes del tratamiento (cuadro 1). Las edades estaban

Cuadro 1. Características de los pacientes

Paciente	Sexo	Edad	Tiempo con síntomas (años)
1	F	53	1
2	F	49	4
3	F	45	7
4	M	58	3
5	F	42	4
6	M	63	5

comprendidas entre 42 y 63 años, con una media de 51 años. Ningún paciente había recibido inyecciones previas de toxina botulínica. Uno tenía diagnóstico de esclerosis múltiple. Cada paciente fue evaluado por un neurólogo, un otorrinolaringólogo y un foniatra. Todos se sometieron a laringoestroboscopia antes y después del tratamiento.

Se utilizó la técnica de *point-touch* descrita por Green y Berke.⁸ Con el paciente sentado en una silla de exploración, se le palpó el cuello para localizar la membrana cricotiroides y se marcó una línea que fuera del cartílago tiroides al cartílago cricoides. Se anestesió tópicamente la nariz con lidocaína al 2% en aerosol. Se introdujo un nasofaringoscopia flexible (Olympus ENT 3-2702388® con fuente de luz Olympus CLR4®), con cuya imagen se determinó la posición de la aguja. Tras preparar el sitio de la inyección con alcohol, se usó una jeringa de tuberculina para administrar inmediatamente la toxina botulínica (Botox® diluido en 1 mL de cloruro de sodio al 0.9%). La inoculación se hizo a través de la membrana cricotiroides. La aguja se colocó justo debajo del borde del cartílago tiroides, en la línea media, y se dirigió en sentido superior-posterior-lateral. La profundidad y posición de la aguja dentro del músculo tiroaritenodeo se monitorearon con un nasofaringoscopia.

Para todos los pacientes, la dosis de inicio fue de 2.5 UI por cuerda vocal, y se aumentó, de acuerdo con la respuesta clínica individual, a 5, 7 y finalmente 10 UI, que fue la dosis máxima. Si con una dosis se obtenía el mismo resultado que con la anterior, se continuaba aplicando la menor.

Los pacientes permanecían hospitalizados 24 horas después de cada inyección, para vigilancia y atención de probables efectos colaterales o complicaciones.

Resultados

La mayoría de los pacientes fueron mujeres (66.6%) y sus edades variaron entre 42 y 63 años.

La dosis requerida por paciente se describe en el cuadro 2. La respuesta terapéutica a la inyección tardó entre uno y cinco días, con una media de 2.8 días. La duración del efecto de la toxina varió de tres a 12 semanas, con una media de 6.5 semanas. Los pacientes manifestaron que el efecto terminaba por completo dos semanas después de iniciar su disminución (cuadro 3).

Cuadro 2. Dosis máxima requerida

Paciente	UI/mL inyectadas en cuerda vocal
1	10
2	2.5
3	10
4	10
5	7.5
6	5

Sólo tres pacientes mostraron efectos adversos, consistentes en odinofagia y dolor o ardor en el sitio de la inyección. Estas molestias tuvieron una duración promedio de tres a 72 horas y sólo se manifestaron en las dos primeras aplicaciones en los pacientes 1 y 2, y en tres ocasiones en el paciente 5 (cuadro 4). No hubo complicaciones en la vía aérea ni casos de aspiración después de la inyección. Ningún paciente abandonó el estudio.

Cuadro 3. Tiempo para manifestar mejoría de la voz y duración del efecto máximo

Paciente	Tiempo de respuesta (días)	Duración de efecto máximo (semanas)
1	1	6
2	3	4
3	3	3
4	4	12
5	1	10
6	5	4

Cuadro 4. Efectos y complicaciones de la aplicación de toxina botulínica

Paciente	Efectos colaterales y complicaciones	Duración (horas)
1	Odinofagia	72
2	Odinofagia y ardor en el sitio de aplicación	3
3	Ninguno	
4	Ninguno	
5	Dolor en el sitio de la aplicación	12
6	Ninguno	

El análisis estroboscópico previo a la inyección de la toxina mostró, en la mayor parte de los casos, una disfonía espasmódica en aducción y cierre glótico completo con episodios de espasmos principalmente en glotis y homólogos durante la fonación. Se analizó la respuesta en frecuencia fundamental por segundo antes y después del tratamiento. Entre dos aplicaciones, la estroboscopia se realizó cuando el paciente refería que su calidad de voz estaba como antes de la última inyección. La estroboscopia postratamiento se hizo cuando el paciente refería la máxima inteligibilidad de la voz. En todos los pacientes se observó disminución en la frecuencia fundamental por segundo después del tratamiento (cuadro 5). Sólo dos pacientes (33.3%) manifestaron que con la aplicación de la toxina obtenían una voz muy parecida a la que tenían antes de la enfermedad, y cuatro de ellos (66%) manifestaron estar satisfechos con la voz obtenida con el tratamiento.

Cuadro 5. Promedios de frecuencia fundamental por segundo en estroboscopias pre y postratamiento

Paciente	Estroboscopia pretratamiento (frecuencia fundamental por segundo)	Estroboscopia postratamiento (frecuencia fundamental por segundo)
1	170	115
2	150	130
3	120	60
4	110	100
5	220	190
6	150	60

Análisis

Mediante un análisis de regresión lineal, se obtuvo una mediana de ciclos por segundo: pretratamiento, de 150; postratamiento, de 107.5. Esto representa una disminución significativa de la frecuencia fundamental con la aplicación de toxina botulínica en ambos músculos tiroaritenoides, que fue el caso de 25 a 75% de los pacientes (figura 1).

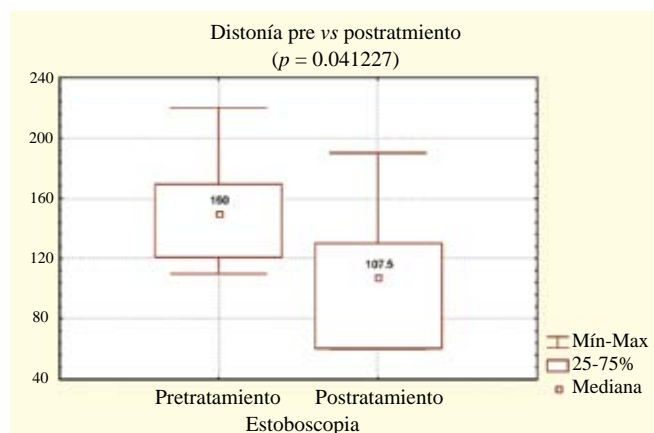


Figura 1. Se obtuvo la mediana del promedio de la frecuencia fundamental (ciclos por segundo).

El diagrama de dispersión, con un coeficiente de correlación de Pearson, demuestra que, en general, una dosis mayor tiende a aumentar la duración del tiempo de respuesta; sin embargo, las duraciones máxima y mínima se obtuvieron con la aplicación de 10 UI. Esto significa que la aplicación de la mayor dosis no garantiza una duración más prolongada del efecto (figura 2).

Es interesante también analizar el tiempo que tardaron los pacientes en recibir atención médica adecuada a su padecimiento. El periodo menor fue un año y el mayor siete años. Eso refleja el desconocimiento de la enfermedad y las opciones de tratamiento. Sólo dos pacientes recibieron tratamiento de rehabilitación previo.

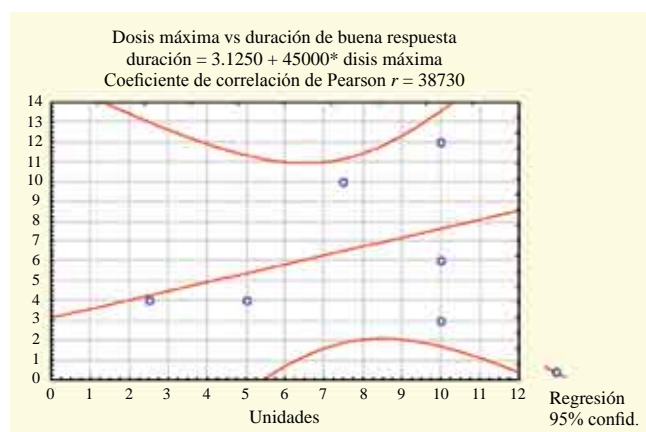


Figura 2. Se muestra la distribución de los pacientes según la dosis y el tiempo del efecto máximo de la toxina botulínica.

Discusión

El uso de la toxina botulínica como agente terapéutico se ha expandido rápidamente en otorrinolaringología. Esta sustancia es una proteasa que bloquea la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas. Este efecto es transitorio, no destructivo y está limitado al sitio en el cual es administrada la toxina. Los efectos varían con la dosis, por lo que se debe individualizar el tratamiento según el paciente y la enfermedad. La sustancia se usa principalmente para tratar desórdenes de contracción muscular excesiva o inapropiada. En otorrinolaringología, se ha usado para el tratamiento de la disfonía espasmódica, distonía oromandibular, blefaroespasmos, tics vocales, espasmo hemifacial, desórdenes de la articulación temporomandibular, acalasia del cricofaríngeo, bruxismo, mialgias masticatorias, sialorrea, hiperhidrosis y en un gran número de aplicaciones cosméticas.

Inyectada en el músculo, la toxina causa una parálisis flácida por inhibición de la secreción de acetilcolina en las terminaciones nerviosas. Este proceso incluye cuatro pasos: unión, internalización, traslocación de membrana y

actividad de la proteasa. El blanco de la toxina es la proteína asociada-sinaptosoma de 25 kD de masa molecular (SNAP-25). La recuperación aparece en dos fases distintas. Al principio, las terminales accesorias se ramifican desde el axón con la terminal presináptica dañada y actúan para estimular el músculo. Después de 28 días, la terminal comienza lentamente a recuperar la habilidad de secretar el neurotransmisor, probablemente a través de la síntesis de una nueva SNAP-25, y las ramificaciones gradualmente desaparecen. Después de cerca de 90 días, su recuperación es casi completa.⁶ Se ha encontrado clínicamente un proceso de reinervación hasta 12 meses después de la inyección.¹¹

El efecto clínico está relacionado con la dosis. Esto permite que el tratamiento se modifique de acuerdo con las necesidades de cada paciente; es acumulativo si la recuperación del nervio no es completa entre los tratamientos. El uso de la toxina a largo plazo causa atrofia en los músculos inyectados. La teratogenicidad y la seguridad en el embarazo no se han determinado, por lo que en este estudio uno de los criterios de exclusión fue precisamente el embarazo. En niños, la eficacia y los efectos adversos son similares a los de los adultos. Desde que se estableció su uso terapéutico, no se ha reportado muerte por sobredosis. Se estima que la dosis letal para un adulto de 70 kg es de 2,800 UI (40 UI/kg). Existen anticuerpos para el tratamiento de dosis masivas y deben administrarse dentro de las primeras 21 horas.⁶

Las diferentes dosis de la toxina tienen diferentes efectos. Se realizaron estudios acerca de la difusión según la dosis (en el músculo tiroaritenideo en perros) y se observó que con una dosis de 0.5 UI no hay evidencia histológica significativa de parálisis en el sitio de inyección; la toxina se distribuye difusamente en el músculo. Con 1 UI se advierte un área de localización. Con 2.5 UI hay un incremento en el área de retención de glucógeno y las fibras se ven más extensamente afectadas. Con 5 UI, se afecta casi 50% del músculo (incluso el músculo cricoaritenideo). Con 7.5 UI se observa algo semejante, pero el área de parálisis es mayor. Por último, con 10 UI la toxina causa una denervación química completa del músculo.¹³ En el presente estudio, ésta fue la dosis máxima utilizada. Aunque no se contó con un control electromiográfico que pudiera cuantificar el grado de parálisis producido por la toxina, los resultados con esta dosis máxima, en cuanto a la función vocal, fueron satisfactorios.

El sitio de la inyección debe estar lo más cerca posible de las placas motoras del músculo afectado. En el músculo tiroaritenideo, las placas se encuentran distribuidas en todo el músculo, a diferencia del músculo cricoaritenideo, donde se encuentran en forma de bandas en la parte central.¹⁴ Con la inyección transcutánea, el sitio de aplicación es por debajo y

posterior al punto medio de la superficie vibrátil de la cuerda vocal. Por su proximidad a este sitio, el cricoaritenideo posterior también puede recibir el efecto de la toxina, con lo cual aumenta el riesgo de efectos colaterales (como la aspiración), ya que la fascia muscular es una barrera poco efectiva para la difusión de la toxina. Por lo anterior, se debe tener especial cuidado en el sitio de la inyección.

Aunque está demostrado que con 10 UI es posible afectar a otros músculos, en el presente estudio no se presentaron complicaciones de este tipo. Sin embargo, se reporta que la inyección unilateral causa menos efectos colaterales que la bilateral, sobre todo respecto de la deglución y respiración.^{15,16} En este estudio, dos pacientes (33.3%) tuvieron odinofagia. Se ha demostrado que no hay diferencia significativa entre una técnica de aplicación u otra en cuanto a los beneficios de la toxina.^{2,17} Las inyecciones bilaterales permiten el uso de pequeñas dosis y producen una mejor voz, porque si una cuerda vocal permanece inmóvil, la otra tiende a compensar este efecto y los síntomas distónicos en la cuerda vocal funcional se exageran, lo que origina el empeoramiento de la voz.

Tras sucesivas inyecciones, los pacientes experimentaron diferentes resultados en cuanto al tiempo necesario para alcanzar una voz óptima y la duración del beneficio, por lo que el curso de los cambios de voz después de la inyección de la toxina botulínica no es predecible ni uniforme para todos los casos.

Se ha reportado, tras la inyección de la toxina, una latencia entre 48 y 72 horas.^{18,19} En este estudio fue de 48.8 horas en promedio, con un efecto máximo entre dos y 14 semanas y un reporte de hasta 36 semanas (se registró una duración de hasta 12 semanas).

Conclusiones

La estroboscopia mostró una mejoría estadísticamente significativa de los síntomas de la disfonía espasmódica en aducción. La técnica de administración y la cantidad de toxina botulínica fueron adecuadas. No hubo complicaciones mayores debidas al tratamiento.

Además de la estroboscopia, la aplicación del índice de incapacidad de la voz (aunque se trata de un recurso subjetivo) ofrece un mejor seguimiento y control de los resultados, ya que orienta acerca de la percepción del paciente respecto de su enfermedad y la repercusión que ésta tiene en su calidad de vida.

La toxina botulínica seguirá siendo una alternativa de tratamiento para la disfonía espasmódica, pues produce beneficios comprobables con efectos colaterales menores. Sus desventajas son su efecto de corto plazo y el costo relativamente elevado.

Referencias

1. Cyrus C, Bielamowicz S, Evans F, Ludlow C. Adductor muscle activity abnormalities in abductor spasmodic dysphonia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:23-30.
2. Blitzer A, Brin M, Stewart C. Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): a 12 year experience in more than 900 patients. *Laryngoscope* 1998;108:1435-41.
3. Kobayashi T, Niimi S, Kumada M, Kosaki H, Hirose H. Botulinum toxin treatment for spasmodic dysphonia. *Acta Otolaryngol* 1993;504(Suppl):155-7.
4. Remacle C, Lawson G. Trastornos funcionales de la laringe. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 2000;E-20-690-A-10.
5. Bielamowicz S, Bidus K, Squire S, Ludlow C. Assessment of posterior cricoarytenoid botulinum toxin injections in patients with abductor spasmodic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:406-12.
6. Blitzer A, Sulica L. Botulinum toxin: basic science and clinical uses in otolaryngology. *Laryngoscope* 2001;111:218-26.
7. Schönweiler R, Wohlfarth K, Dengler R, Ptak M. Supraglottal injection of botulinum toxin type A in adductor type spasmodic dysphonia with both intrinsic and extrinsic hyperfunction. *Laryngoscope* 1998;108:55-63.
8. Jackson-Menaldi M. *La voz patológica*. Buenos Aires: Panamericana, 2002.
9. Green D, Berke G. Point-touch technique of botulinum toxin injection for the treatment of spasmodic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:883-7.
10. Inagi K, Ford C, Rodriguez SA, Heisey D. Transoral electromyographic recordings in botulinum toxin-injected rat larynges. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:956-64.
11. Davison B, Ludlow C. Long term effects of botulinum toxin injections in spasmodic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105(1):33-42.
12. Langeveld T, Houtman E, Briaire J, Rossum M, et al. Evaluation of voice quality in adductor spasmodic dysphonia before and after botulinum toxin treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:627-34.
13. Elaina F, Zimble M, Biller H, Wu B, Sanders I. Quantitative mapping of the botulinum toxin injections in the thyroarytenoid muscle. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:888-92.
14. Castellanos PF, Gates GA, Esselman G, Song F, et al. Anatomic considerations in botulinum toxin type A therapy for spasmodic dysphonia. *Laryngoscope* 1994;104(6 pt):656-62.
15. Liu TC, Irish JC, Adams SG, Durkin LC, Hunt EJ. Prospective study of patients subjective responses to botulinum toxin for spasmodic dysphonia. *J Otolaryngol* 1996;25(2):66-74.
16. Langeveld TP, Drost HA, Baatenburg de Jong RJ. Unilateral versus bilateral botulinum toxin injections in adductor spasmodic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107(4):280-4.
17. Zwirner P, Murry T, Woodson GE. A comparison of bilateral and unilateral botulinum toxin treatments for spasmodic dysphonia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993;250(5):271-6.
18. Grillone GA, Blitzer A, Brin MF, Annino DJ, Saint-Hilaire MH. Treatment of adductor laryngeal breathing dystonia with botulinum toxin type A. *Laryngoscope* 1994;104(1pt1):30-2.
19. Sulica L, Blitzer A, Brin MF, Stewart CF. Botulinum toxin management of adductor spasmodic dysphonia after failed recurrent laryngeal nerve section. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112(6):499-505.