



Respuesta de las primeras dos inyecciones de toxina botulínica tipo A en pliegues vocales en disfonía espasmódica aductora

Response after the first two injections of type A botulinum toxin in vocal folds with adductor spasmotic dysphonia.

Ricardo Estrada-García,^{1,2} A Fermín M Zubiaur-Gomar¹

Resumen

OBJETIVO: Comparar la satisfacción con las primeras dos inyecciones de toxina botulínica tipo A en pacientes con disfonía espasmódica aductora con un cuestionario de autollenado.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y comparativo, efectuado en un centro privado de laringología de la Ciudad de México de marzo de 2011 a julio de 2021. Se incluyeron pacientes con disfonía espasmódica a los que se les dio tratamiento basado en inyecciones bilaterales de toxina botulínica en los pliegues vocales a través de la membrana cricotiroidea guiadas con electromiógrafo.

RESULTADOS: Se incluyeron 35 sujetos. El promedio de unidades por pliegue vocal fue de 2.8 ± 2.1 y 3.4 ± 2.7 en la primera y segunda inyección, respectivamente ($p = 0.01$). Se observó un incremento en el número de sujetos con deseo de mantener la dosis previamente administrada en la segunda aplicación (12/35) en comparación con la primera aplicación (10/35). Menor número de pacientes solicitaron modificación de dosis (aumento o disminución) en la segunda inyección (23/35) en comparación con la primera (25/35).

CONCLUSIONES: Al comparar el porcentaje de sujetos que deseaban modificar la dosis de toxina botulínica entre inyecciones, hubo tendencia hacia mayor proporción de sujetos que deseaban mantener su dosis anterior de toxina botulínica en la segunda dosis, lo que sugiere mayor satisfacción entre las dosis.

PALABRAS CLAVE: Disfonía espasmódica aductora; toxina botulínica; pliegues vocales; cuestionario; satisfacción.

Abstract

OBJECTIVE: To compare a self-reported satisfaction questionnaire with the first two botulinum toxin injections in patients with adductor spasmotic dysphonia.

MATERIALS AND METHODS: A comparative retrospective study was done in a laryngology private center of Mexico City from March 2011 to July 2021. Patients with spasmotic dysphonia were included and received treatment based on bilateral botulinum toxin vocal fold injections through cricothyroid membrane with electromyography guidance.

RESULTS: Thirty-five subjects were enrolled. Average of units per vocal fold was 2.8 ± 2.1 and 3.4 ± 2.7 in the first and second injections, respectively ($p = 0.01$). Less patients asked for dosage modification (increased or decreased) in the second injection (23/35) compared to the first (25/35) and an increase in the number of patients that wanted to maintain the same units of botulinum toxin after the first and second injection, 10 to 12, respectively, was also seen.

¹ Otorrinolaringología, Departamento de Cirugía de Cabeza y Cuello, Hospital Español de México, Ciudad de México.

² Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle México.

Recibido: 10 de enero 2023

Aceptado: 23 de enero 2023

Correspondencia

Ricardo Estrada García
rho721@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Estrada-García R, Zubiaur-Gomar AFM. Respuesta de las primeras dos inyecciones de toxina botulínica tipo A en pliegues vocales en disfonía espasmótica aductora. An Orl Mex 2023; 68 (1): 29-35.

CONCLUSIONS: There was a tendency toward a greater percentage of subjects wanting to maintain their previous botulinum toxin dosage, suggesting greater satisfaction between dosages.

KEYWORDS: Adductor spasmodic dysphonia; Botulinum toxin; Vocal folds; Questionnaire; Satisfaction.

ANTECEDENTES

La disfonía espasmódica es un trastorno relativamente raro que afecta aproximadamente de 3 a 5.9 por cada 100,000 personas en Estados Unidos.^{1,2} La disfonía espasmódica es un tipo de distonía laríngea focal caracterizada por espasmos inducidos por la acción de los pliegues vocales³ con aumento del tono muscular y pausas de los grupos de músculos intralaríngeos responsables de abrir (disfonía espasmódica abductora) o cerrar (disfonía espasmódica aductora) los pliegues vocales durante el habla.^{4,5} La disfonía espasmódica se divide en tres tipos principales: disfonía espasmódica aductora, abductora y mixta; la primera es la más común, representando el 87% de los casos en 1300 sujetos en Estados Unidos.⁶ La falta de estandarización hace que el diagnóstico y el tratamiento sean un desafío,⁷ causando retraso en el diagnóstico de 4.43 años.⁸ Ludlow y su grupo⁹ recomiendan un enfoque de 3 pasos para el diagnóstico de disfonía espasmódica, que es el más aceptado e incluye la valoración del habla, basada en preguntas dirigidas a la detección de síntomas que tengan una duración de al menos tres meses, valoración clínica del habla con frases predeterminadas que muestre más de un corte o quiebre de voz por cada tres oraciones (sin tener ninguno en voz baja o al murmullo) y una endoscopia flexible que des-

carte alguna anomalía laríngea morfológica. El patrón de referencia para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora es la inyección de toxina botulínica tipo A con poca o nula estandarización en relación con la dosis inicial. Obtener resultados óptimos en la etapa temprana del tratamiento es difícil y retrasa el tiempo para alcanzar una dosis óptima individualizada. En una revisión retrospectiva con 126 pacientes se necesitaron al menos cinco inyecciones en un periodo de 1.8 años para alcanzar una dosis de inyección estable, donde se alcanzara un equilibrio entre la calidad de voz, la gravedad y duración de efectos secundarios.¹⁰ A pesar de que se han analizado varios factores endógenos y exógenos (índice de masa corporal, sexo, edad, duración de la mejoría de la voz y respiración entrecortada) con una correlación significativa,¹¹ existe una tendencia actual a comenzar con una dosis inicial baja, que varía de 1-2 U por pliegues vocales,^{12,13} independientemente de los factores mencionados. En una encuesta realizada a 70 médicos laringólogos, Shoffel-Havakuk y su grupo encontraron que al decidir una dosis inicial para la inyección en disfonía espasmódica aductora, el factor más influyente fue el equilibrio entre la voz deseada y los efectos adversos de la dosis inyectada (voz débil, fuga de voz, tos posterior a la ingesta y riesgo de aspiración).¹⁴ Dada la falta de una dosis inicial estandarizada con resultados constantes, este



estudio tuvo como objetivo analizar la satisfacción de los pacientes después de las dos primeras inyecciones de toxina botulínica tipo A en un intento por contribuir en la estandarización de las expectativas del paciente con respecto a las dosis iniciales y el tiempo para obtener una dosis con voz óptima.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo comparativo en el que se analizaron pacientes previamente diagnosticados con disfonía espasmódica mediante historia clínica y laringoscopia-estroboscopia indirecta en un centro privado de laringología. Los pacientes fueron captados de marzo de 2011 a julio de 2021. Se incluyeron pacientes con al menos dos inyecciones de toxina botulínica y con cuestionarios autoaplicados de satisfacción completos. **Anexo**

Inyección de toxina botulínica

El diagnóstico y el tratamiento fueron realizados por un médico laringólogo capacitado. En todos los casos, las inyecciones de toxina botulínica tipo A (Botox, Allergan, Inc. Irvine, California) se aplicaron mediante abordaje percutáneo guiado con electromiógrafo (EMG; AccuGuide muscle injection monitor); se utilizó endoscopia flexible en 9 inyecciones. Se colocaron electrodos EMG de referencia y de tierra. Se diluyeron 100 unidades de toxina botulínica a una concentración de 1.6 unidades/0.1 mL con solución salina estéril al 0.9%. Con los pacientes sentados en posición vertical, se administró lidocaína al 2% con epinefrina como anestésico local. Además, usando una aguja EMG monopolar recubierta de teflón de calibre 27 o 26 G, se aplicó la inyección a través de la membrana cricotiroidea en el complejo muscular tiroaritenoideo-cricoaritenoideo lateral bilateralmente.

Seguimiento y evaluación de la satisfacción

El seguimiento se realizó mediante un cuestionario autoaplicado de opción múltiple, respondido en el consultorio previo a la siguiente aplicación de toxina botulínica. Se evaluó la satisfacción general y otras variables con respecto a la inyección anterior (**Anexo**). Las variables evaluadas fueron: tiempo total de voz óptima, presencia de respiración entrecortada, duración de la voz fácil de usar, tos al beber líquidos, días de regreso de los espasmos de voz, porcentaje del efecto de la toxina botulínica residual y el deseo personal de mantener o modificar (aumentar o disminuir) la siguiente dosis. Bajo cita abierta, se recomendó a todos los pacientes recibir la siguiente inyección cuando sintieran que el efecto de la toxina botulínica se había reducido al 25-30% de su potencial máximo de acuerdo con la escala de autopercepción.

Aspectos éticos

Toda la información se codificó para mantener la privacidad del paciente, realizando todas las prácticas de acuerdo con la Declaración de Helsinki 1975 enmendada en 1983.

Estadística

Las variables cuantitativas se expresaron en media y desviación estándar, las variables cualitativas en frecuencia y porcentaje. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para analizar la distribución de las variables. Se utilizó la prueba χ^2 para comparar la prevalencia de pacientes que querían mantener o modificar la dosis anterior de toxina botulínica. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para comparar otras variables (en rango promedio) como voz óptima, respiración entrecortada, voz fácil de usar, tos con líquidos y satisfacción general. Finalmente, se utilizó la

prueba de Wilcoxon para comparar las unidades totales administradas en cada pliegue vocal en la primera y segunda inyección.

RESULTADOS

De 64 sujetos captados, se analizaron 35 que tenían al menos dos inyecciones de toxina botulínica y cuestionarios autoaplicados de seguimiento completos. De los sujetos, 8 eran hombres y 27 mujeres con media de edad de 51.5 ± 14.2 años.

Inyecciones de toxina botulínica

La media de unidades totales inyectadas en cada pliegue vocal fue de 2.8 ± 2.1 U y 3.4 ± 2.7 U en la primera y segunda inyección, respectivamente ($p = 0.01$, prueba Wilcoxon).

Evaluación de la satisfacción posterior a inyecciones de toxina botulínica

Una menor proporción de pacientes deseaba modificar (aumentar o disminuir) su dosis previa de toxina botulínica después de la segunda inyección (23/35) en comparación con la primera inyección (25/35). Además, hubo aumento en el número de pacientes que querían mantener las mismas unidades de toxina botulínica tras la primera y segunda inyección, de 10 a 12, respectivamente (**Cuadro 1**). Se utilizaron tablas de contingencia (χ^2) para comparar las dosis 1 y 2 de toxina botulínica en sujetos que querían mantener o modificar (aumentar o disminuir) su dosis inicial sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.797$); sin embargo, hubo tendencia de aumento en los sujetos con deseo de mantener la dosis anterior en la segunda inyección respecto a la primera (de 10 a 12 en la inyección 1 y 2, respectivamente) con un descenso posterior de los pacientes que deseaban modificar su dosis previa de toxina botulínica (**Cuadro 2**). En cuanto a la compara-

Cuadro 1. Comparación de pacientes que mantuvieron, aumentaron o disminuyeron dosis de toxina botulínica en la primera y segunda aplicación

Dosis de toxina botulínica	Aplicación 1 Núm.	Aplicación 2 Núm.
Mantener	10	12
Aumentar	19	16
Disminuir	6	7
Total	35	35

Cuadro 2. Prevalencia de pacientes con deseos de mantener o modificar la dosis previa de toxina botulínica

	Dosis 1 n = 35	Dosis 2 n = 35	Total
Mantener	10	12	22
Modificar	25	23	48

ción de variables, como voz óptima, respiración entrecortada, voz fácil de usar, tos con líquidos y satisfacción general entre las dos primeras dosis, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$); sin embargo, hubo tendencia hacia mayor tiempo de voz óptima y menor voz entrecortada en la segunda dosis.

Cuadro 3

DISCUSIÓN

Los resultados mostraron que dos inyecciones no son suficientes en la mayoría de los pacientes con

Cuadro 3. Comparación de otras variables asociadas con la satisfacción con la respectiva dosis de toxina

Variables	Dosis 1 N = 35	Dosis 2 N = 35	Valor p
Voz óptima (meses)	2.5 (1-4)	3 (2-4)	0.295
Voz débil (1-10)	5.0 (4-6)	5.0 (5-5)	0.401
Voz fácil de usar (días)	10 (3-30)	14 (7-30)	0.311
Tos con líquidos (días)	1 (0-4)	1 (0-4)	1.0
Satisfacción (1-10)	5 (3-6)	5 (4-6)	0.429



disfonía espasmódica aductora para alcanzar una dosis óptima. Esto coincide con la bibliografía actual donde el número de aplicaciones estipulado para alcanzar una dosis estable es de aproximadamente 3 a 5 inyecciones.^{8,15} Esto es relevante para el plan de tratamiento, ya que se puede mencionar a los pacientes, con base en estos resultados, que más de dos inyecciones son necesarias para alcanzar resultados satisfactorios y, por tanto, incluirse en todos los formularios de consentimiento informado. Como se mencionó, no existe un factor específico que pueda asociarse con buenos resultados de voz.¹⁶ En nuestro estudio, la mejor herramienta que se usó como guía para ajustar la dosis de toxina botulínica para futuras inyecciones fue el cuestionario de autoevaluación, instrumento rápido, práctico, tangible y objetivo de la experiencia general del paciente con la dosis anterior aplicada, por tanto, se presenta aquí como un recurso práctico y reproducible para su uso estandarizado. Birkent y su grupo estipulan que una reducción constante de la dosis se volvió estadísticamente significativa hasta después de la inyección número 13 y siguió siendo significativa hasta la inyección número 20;¹⁷ después de 2 inyecciones, no encontramos una reducción en la dosis total, sino un aumento de 2.8 ± 2.1 a 3.4 ± 2.7 U por pliegue vocal después de la primera y segunda inyección, respectivamente. Podría haber un par de factores asociados con este resultado; primero, si se espera encontrar una dosis estable después de las primeras 3 a 5 inyecciones, puede suponerse que los mayores ajustes se harán durante esas primeras visitas. Por otra parte, a medida que se realizan más inyecciones, el cirujano se familiariza más con la anatomía de cada paciente y el paciente se siente más cómodo con cada procedimiento, lo que repercute en inyecciones más efectivas con dosis más pequeñas, no solo con inyecciones individuales posteriores, sino también con la dosis en pacientes de primera vez, a través de una curva de aprendizaje progresiva, lo que

puede explicar la tendencia a reducir las dosis de toxina botulínica a medida que se realizan más inyecciones. Esto último es consistente con el hecho de que la dosis inicial en pacientes más antiguos es mayor a la dosis recomendada en la bibliografía actualmente (promedio de 1.5 U por pliegue vocal). Además, los pacientes parecen reportar mayor satisfacción después de sus primeras inyecciones, ya que su percepción automática de los resultados de la voz es mejor en comparación a su estado de voz basal pre-tratamiento con toxina botulínica, ignorando los efectos secundarios no deseados durante las primeras inyecciones, debido a un efecto de voz inicial "sorprendente", lo que destaca la importancia de la necesidad de una dosis inicial baja y puntajes de satisfacción general más "estrictos" para la aplicación de próximas dosis. En este estudio hubo más casos de mujeres que de hombres: 19 vs 3, respectivamente, lo que coincide con la bibliografía actual.^{18,19} Además, los pacientes parecen reportar mayor satisfacción después de sus primeras inyecciones. Algunas limitaciones de este estudio son el pequeño número de sujetos y la falta de estandarización en las unidades de toxina botulínica iniciales; sin embargo, estos resultados podrían contribuir al diseño de un protocolo de tratamiento estandarizado y estudios comparativos con diversas dosis y variables.

CONCLUSIONES

No hubo resultados estadísticamente significativos al comparar pacientes que deseaban mantener o modificar la dosis de sus primeras dos inyecciones, pero se identificó mayor tendencia de pacientes que querían mantener la misma dosis y menos pacientes con deseos de modificarla después de la segunda inyección. Hubo mayor satisfacción después de la segunda inyección; se necesitan más estudios para determinar la mejor dosis inicial de toxina botulínica.

REFERENCIAS

1. Schweinfurth JM, Billante M, Courey MS. Risk factors and demographics in patients with spasmotic dysphonia. *Laryngoscope* 2002; 112 (2): 220-3. doi: 10.1097/00005537-200202000-00004.
2. Blitzer A, Brin MF. Laryngeal dystonia: a series with botulinum toxin therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100 (2): 85-9. doi: 10.1177/000348949110000201.
3. Marchese MR, D'Alatri L, Bentivoglio AR, Paludetti G. Onabotulinumtoxin A for adductor spasmotic dysphonia (ADSD): Functional results and the role of dosage. *Toxicol* 2018; 155: 38-42. doi: 10.1016/j.toxicon.2018.10.006.
4. Stachler RJ, Francis DO, Schwartz SR, Damask CC, Digoy GP, Krouse HJ, et al. Clinical Practice Guideline: Hoarseness (Dysphonia) (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 158 (1_suppl): S1-S42. doi: 10.1177/0194599817751030.
5. Mor N, Simonyan K, Blitzer A. Central voice production and pathophysiology of spasmotic dysphonia. *Laryngoscope* 2018; 128 (1): 177-83. doi: 10.1002/lary.26655.
6. Blitzer A. Spasmotic dysphonia and botulinum toxin: experience from the largest treatment series. *Eur J Neurol* 2010; 17 Suppl 1: 28-30. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03047.x.
7. Hintze JM, Ludlow CL, Bansberg SF, Adler CH, Lott DG. Spasmotic dysphonia: A review. Part 2: Characterization of pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 157 (4): 558-564. doi: 10.1177/0194599817728465.
8. Creighton FX, Hapner E, Klein A, Rosen A, Jinnah HA, Johns MM. Diagnostic delays in spasmotic dysphonia: A call for clinician education. *J Voice Off J Voice Found* 2015; 29 (5): 592-4. doi: 10.1016/j.jvoice.2013.10.022.
9. Ludlow CL, Bassich CJ, Connor NP, Coulter DC. Phonatory characteristics of vocal fold tremor. *J Phon* 1986; 14 (3-4): 509-15.
10. French G, Bosch JD, Randall DR. Retrospective review of dosing trends in botulinum toxin injections for the treatment of adductor spasmotic dysphonia in a long-term cohort. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 49 (4).doi.org/10.1186/s40463-020-0401-4.
11. Rosow DE, Parikh P, Vivero RJ, Casiano RR, Lundy DS. Considerations for initial dosing of botulinum toxin in treatment of adductor spasmotic dysphonia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 148 (6): 1003-6. doi: 10.1177/0194599813484685.
12. Blitzer A, Brin MF, Stewart CF. Botulinum toxin management of spasmotic dysphonia (laryngeal dystonia): a 12-year experience in more than 900 patients. *Laryngoscope* 2015; 125 (8): 1751-7. doi: 10.1097/00005537-199810000-00003.
13. Rosow DE, Pechman A, Saint-Victor S, Lo K, Lundy DS, Casiano RR. Factors influencing botulinum toxin dose instability in spasmotic dysphonia patients. *J Voice* 2015; 29 (3): 352-5. doi: 10.1016/j.jvoice.2014.08.011.
14. Shoffel-Havakuk H, Rosow DE, Lava CX, Hapner ER, Johns MM. Common practices in botulinum toxin injection for spasmotic dysphonia treatment: A national survey. *Laryngoscope* 2019; 129 (7): 1650-6. doi: 10.1002/lary.27696.
15. Holden PK, Vokes DE, Taylor MB, Till JA, Crumley RL. Long-term botulinum toxin dose consistency for treatment of adductor spasmotic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007; 116 (12): 891-6. doi: 10.1177/000348940711601204.
16. Gibbs SR, Blitzer A. Botulinum toxin for the treatment of spasmotic dysphonia. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33 (4): 879-94. doi: 10.1016/s0030-6665(05)70249-8.
17. Birkent H, Maronian N, Waugh P, Merati AL, Perkel D, Hillel AD. Dosage changes in patients with long-term botulinum toxin use for laryngeal dystonia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 140 (1): 43-7. doi: 10.1016/j.otohns.2008.10.033.
18. Nutt JG, Muenter MD, Aronson A, Kurland LT, Melton LJ. Epidemiology of focal and generalised dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord* 1988; 3 (3): 188-94. doi: 10.1002/mds.870030302.
19. Adler CH, Bansberg SF, Hentz JG, Ramig LO, Buder EH, Witt K, et al. Botulinum toxin type A for treating voice tremor. *Arch Neurol* 2004; 61 (9): 1416-20. doi:10.1001/archneur.61.9.1416.



ANEXO

Anexo 1. Disfonía espasmódica de músculos aductores. Cuestionario de evolución.

¿Cuántos días le duró? 0 1 2 3 4
5 6 7 otro ____ días

1) ¿Cuánto tiempo tuvo buena voz? _____

5) ¿Siente que la inyección fue diferente a la previa? ¿En qué sentido?

2) ¿Qué tan débil (con escape de aire) sintió su voz después de la última inyección?

6) ¿Hace cuántos días regresaron los espasmos o el esfuerzo para hablar?

____ 7 Muy severa (solo emitía un susurro)

0 1 2 3 4 5 6 7 10 14
21 30 60 otro ____ días

____ 6 Severa (casi un susurro)

7) Si el 100% representa su voz con el máximo efecto de toxina botulínica (TB) y 0% representa su voz sin efecto alguno de TB ¿Qué porcentaje de TB calcula que actualmente permanece de los efectos de la última inyección?

____ 5 Moderada (voz débil pero audible)

0% 5% 10% 25% 50% 75% 90%
95% otro ____%

____ 4 Leve (voz algo débil pero de buena calidad)

8) ¿Cuál es el promedio de grado de satisfacción con los resultados de su última inyección con Botox? Favor de circular el número.

____ 3 Pocos cambios en la voz o sin cambios pero con desaparición de los espasmos

Poco satisfecho neutral muy satisfecho

____ 2 Sin cambios en la voz, pero sin disminución de los espasmos

1 2 3 4 5 6 7

____ 1 Sin cambio alguno en la voz o en los espasmos

9) Para la inyección del día de hoy ¿qué le gustaría hacer con la dosis de Botox?

3) ¿Cuándo sintió que su voz salía con facilidad o cómoda al hablar? (¿Cuánto duró la fase de voz débil?)

Quedarme en la misma dosis / Aumentar la dosis / Disminuir la dosis

0 1 2 3 4 5 6 7 10
14 21 30 otro ____ días

4) ¿Tuvo sensación de ahogarse al ingerir líquidos después de la inyección? ____ sí, ____ no.