

# Revisión

Natalia Ospina-García,<sup>1</sup> Amin Cervantes-Arriaga,<sup>1,2</sup> Mayela Rodríguez-Violante.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Clínica de Trastornos del Movimiento, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México.

<sup>2</sup> Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México.

## Palabras clave

*Distorción, genética, fenomenología, clasificación, toxina botulínica, estimulación cerebral profunda.*

## Keywords

*Dystonia, genetic, phenomenology, classification, botulinum toxin, Deep brain stimulation.*

## Etiología, fenomenología, clasificación y tratamiento de la distonía

*Dystonia: Etiology, phenomenology, classification and treatment*

## Resumen

En los últimos 30 años no sólo se han logrado avances importantes en los aspectos genéticos y fisiológicos de la distonía, sino en el abordaje diagnóstico, clasificación y en el tratamiento. Durante años se utilizaron exclusivamente medicamentos orales, con la introducción de la toxina botulínica y la estimulación cerebral profunda, sumado a los avances en el entendimiento de la enfermedad, se ha logrado impactar positivamente en la calidad de vida de quienes la padecen y sus familias. En este artículo realizaremos una actualización integral de la distonía desde su definición, fenomenología, clasificación, etiología y tratamiento.

## Abstract

In the last 30 years not only have significant progress in the genetic and physiological aspects of dystonia but the diagnostic, classification and treatment approach. For years, oral medications were used exclusively, with the introduction of botulinum toxin and deep brain stimulation, in addition to advances in the understanding of the disease, it has had a positive impact on the quality of life of those who suffer from it and their families. In this article, we will carry out an integral update of the dystonia from its definition, phenomenology, classification, etiology, and treatment.

### Correspondencia:

Natalia Ospina-García

Clínica de Trastornos del Movimiento. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Insurgentes Sur #3877 Col. La Fama 14269 México City, México.

Tel. +52 5556063822 Ext. 5018

Fax +52 55 51716456

Correo-electrónico: nataliaospinag@gmail.com

# Introducción

La distonía es un trastorno del movimiento hiper-cinético que causa contracciones musculares sostenidas o intermitentes que producen movimientos repetitivos, posturas anormales o ambos.<sup>1</sup>

La prevalencia e incidencia de la distonía ha sido variable entre diferentes regiones reflejando los diferentes sustratos biológicos de la enfermedad, pero también esta variabilidad puede estar relacionada con los diferentes enfoques metodológicos de los estudios. Un meta-análisis realizado por Steeves y colaboradores estima que la prevalencia de distonía primaria es de 16.43 por 100,000 habitantes (IC 95% 12.09-22.32); sin embargo es posible que el diagnóstico esté subestimado, en este mismo estudio se calculó una prevalencia de distonía focal y segmentaria de 15.4 (IC 95% 12.1-19.5), para distonía cervical de 5.0 (95% IC 3.6-6.9) y de blefaroespasio de 4.2 (IC 95% 2.9-6.2) por 100,000 habitantes.<sup>2</sup>

En Latinoamérica existen escasos datos epidemiológicos sobre la prevalencia de distonía.<sup>3, 4</sup> La distonía además puede asociarse a síntomas no motores hasta en un 70% de los casos.<sup>5</sup> En este artículo revisaremos la definición, fenomenología, clasificación, diagnóstico y tratamiento.

## Definición

Esta enfermedad fue descrita por primera vez por Schwalbe (1908) quien publicó su tesis sobre una familia con tres niños afectados que padecían una distonía primaria generalizada, sin embargo tres años después Oppenheim (1911) describió el mismo trastorno en cuatro pacientes y acuñó la palabra “distonía” llamando a este síndrome “distonía muscular deformante” o “disbasia lordótica progresiva”.<sup>6</sup> Luego hacia 1975 David Marsden describe la distonía como un trastorno de origen orgánico del cual también hacen parte el blefaroespasio, la torticosis espasmódica y

el espasmo del escribano.<sup>7,8</sup> En 1984, Stanley Fahn propone la primera definición de distonía, como contracciones musculares sostenidas que frecuentemente causan torsión y movimientos repetitivos o posturas anormales.<sup>9,10</sup>

Esta definición permaneció vigente por más de 25 años, sin embargo, debido a que no consideraba de manera integral todos los aspectos de la distonía, en 2012 se realiza un consenso de expertos para desarrollar una nueva definición de distonía. Esta clasificación fue publicada en 2013 por la Sociedad de Trastornos del Movimiento, y define a la enfermedad de la siguiente manera: “La distonía es un trastorno hiper-cinético del movimiento que causa contracciones musculares sostenidas o intermitentes que producen movimientos repetitivos, posturas anormales o ambos. Típicamente tienen patrón de torsión, pero pueden causar temblor. Es frecuentemente iniciada o empeorada por la acción voluntaria y asociada a una sobre activación de la actividad muscular”.<sup>11</sup> La palabra distonía se ha utilizado para describir no solo la fenomenología motora sino como síndrome clínico y hoy en día se reconoce como una enfermedad que puede ser de naturaleza genética, esporádica, pero también puede ser secundaria a otras enfermedades como enfermedad de Wilson, encefalopatías inmunes, neuroferritinopatías, parálisis cerebral entre otras.<sup>12</sup>

## Fenomenología

Una característica fundamental que diferencia a la distonía de otros trastornos del movimiento hiper-cinético es su predictibilidad y la naturaleza en patrón de las contracciones musculares. Las posturas distónicas pueden flexionar, extender o torcer una parte del cuerpo a lo largo de su eje principal. En la distonía axial se observa a menudo escoliosis y camptocormia. Las posturas distónicas pueden causar dolor, especialmente la distonía cervical.<sup>13</sup> Los movimientos distónicos tienen una naturaleza en torsión y usualmente una dirección, son repetitivos, predecibles y tiene un pico en el que el movimiento es sostenido y se mantiene la dirección por un instante, un ejemplo de esto es la distonía

cervical en la que los movimientos del cuello tienen una preponderancia direccional, lo cual causa una posición anormal causando posturas en laterocolis (inclinación lateral) retrocolis (inclinación hacia atrás), tortícolis (rotación horizontal) o anterocolis (inclinación anterior). Otro tipo de posturas secundaria a los movimientos distónicos son la desviación cubital, flexión plantar, aducción de las cuerdas vocales o el cierre de los ojos.<sup>14</sup>

La velocidad y la ritmidad de los movimientos puede ser variable, usualmente son arrítmicos, pero también pueden ser rítmicos, a este tipo de movimiento se ha denominado temblor distónico. La distonía puede ser difícil de diferenciar otros trastornos del movimiento como el temblor esencial, para ello hay que tener en cuenta su carácter direccional y el empeoramiento de la amplitud del temblor cuando el movimiento va en dirección opuesta a la distonía. Los movimientos distónicos se pueden diferenciar de otros trastornos del movimiento como la corea, en la cual los movimientos son impredecibles, siguen un flujo de proximal a distal y usualmente se asocian a pérdida del tono. También es posible diferenciar a la distonía de los tics debido a que en la primera no existe una urgencia de realizar el movimiento ni se alivia con la ejecución de este.<sup>15</sup>

Se ha descrito otros características que soportan el diagnóstico de distonía como la distonía en espejo en la cual mientras se realiza una tarea motora con una extremidad se observan movimientos similares pero de características distónicas en la extremidad contralateral.<sup>15</sup> También se tiene la distonía de acción o tarea específica que indica que la distonía es activada o aumenta en intensidad por una tarea voluntaria. Los movimientos distónicos pueden ser atenuados por movimientos voluntarios llamados gestos antagonistas o por fenómenos sensoriales o truco sensoriales. La presencia de estos fenómenos apoyan el diagnóstico de distonía.<sup>16</sup> En una serie de casos, se reportó la existencia de trucos sensoriales en el 71% de los pacientes con blefaroespasio y en el 84% de los sujetos con distonía cervical. Se cree que estos fenómenos inhiben el desbordamiento cortical asociado con la distonía.<sup>10</sup> En algunos pacientes, simplemente la ideación sobre el truco ayuda a mejorar la distonía.

## Clasificación

La clasificación actual de la distonía la divide en dos grandes ejes: Eje 1 características clínicas y Eje 2 etiología.

En el Eje 1 se incluye la edad de inicio, la distribución corporal, el patrón temporal, y la existencia de otros trastornos del movimiento o manifestaciones neurológicas. La edad de inicio es subdividida en cinco grupos, de aparición en la infancia (Nacimiento o lactancia - 2 años), niñez (3-12 años), adolescencia (13-20 años), adultez temprana (21- 40 años) y adultez tardía (>40 años). En referencia a la distribución corporal cuando solo una región es afectada se denomina distonía focal, es segmentaria cuando dos o más regiones contiguas se encuentran afectadas, multifocal si se afectan dos o más regiones no contiguas, hemidistonía cuando está limitada a la mitad del cuerpo y distonía generalizada cuando afecta el tronco y al menos dos regiones afectadas. En cuanto al patrón temporal se incluye el curso de la enfermedad (estática o progresiva) y la variabilidad de los síntomas (persistentes, fluctuantes, específicos y paroxísticos). Finalmente se debe establecer si la distonía se encuentra asociada a otros trastornos del movimiento.

En el Eje 2 se clasifica a la distonía de acuerdo a la etiología en patología del sistema nervioso (degeneración, lesión estructural o ausencia de ambas) y en causas hereditarias o adquiridas (lesión perinatal, infección, fármacos, toxicos, vascular, daño cerebral)<sup>11</sup> En la **Tabla 1** se resumen las características del Eje 1, mientras que en la **Tabla 2** se muestran los componentes del Eje 2. Es importante además realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades que pueden ser similares o imitadoras de la distonía.<sup>11</sup>

## Fisiopatología

La fisiopatología de la distonía es compleja y participan múltiples sistemas a nivel central

**Tabla 1.** Eje 1: Clasificación de la distonía de acuerdo con las características clínicas.

<b>Edad de Inicio</b>	
Presentación < 2 años de edad	Lactante
Presentación 3 a 12 años de edad	Infancia
Presentación 13-20 años de edad	Adolescencia
Presentación 21-40 años de edad	Adulto joven
Presentación >40 años de edad	Adulto
<b>Distribución corporal</b>	
Una región corporal afectada	Focal
Dos regiones corporales contiguas.	Segmentaria
Más de dos regiones no continuas.	Multifocal
Tronco y al menos dos regiones afectadas	Generalizada
Un hemicuerpo afectado	Hemidistonia
<b>Patrón temporal</b>	
Curso de la enfermedad	Persistente
	Acción-específica
Variabilidad de los síntomas	Fluctuaciones diurnas
	Paroxística
<b>Coexistencia de otras alteraciones neurológicas</b>	
Parkinsonismo, mioclonías.	Enfermedades neurológicas o sistémicas asociadas Distorción aislada o combinada con otros trastornos del movimiento

**Tabla 2.** Eje 2. Clasificación de la distonía de acuerdo con la etiología.

<b>Enfermedad del sistema nervioso central</b>	
Patología del sistema nervioso	Evidencia de degeneración Lesión Estructural Sin evidencia
<b>Heredado o adquirido</b>	
Autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al X, mitocondrial	Heredado
Lesión perinatal, infección, medicamentos, tóxicos, vascular, neoplasias, tumor cerebral, psicógeno	Adquirido
Esporádico o familiar	Idiopática

y periférico, así mismo se afectan diferentes circuitos en los ganglios basales, tálamo, cerebelo y corteza: todos ellos implicados en el control motor y en la inhibición de movimientos involuntarios no deseados. Sin embargo, en términos prácticos y simplificados, se describen las siguientes alteraciones principales:

### a. Pérdida de inhibición

El sistema nervioso se compone de circuitos

excitatorios e inhibitorios en equilibrio entre sí, en la distonía parece que la inhibición es defectuosa, lo cual conduce a la pérdida de selectividad y al exceso de movimiento. Para la construcción de un acto motor, debe existir una señal excitadora para el movimiento deseado y un comando inhibidor para los movimientos no deseados, esto ocurre en el circuito ganglio-basal mediante la vía directa e indirecta respectivamente.<sup>17</sup> Adicionalmente, a nivel cortical también existe un control inhibitorio llamado

“inhibición alrededor”, que permite bloquear la excitación de grupos neuronales no requeridos para la ejecución de un acto motor. La pérdida de la inhibición también se ha estudiado en niveles más básicos del control motor, como el nivel medular. Fue precisamente en la medula y tallo cerebral donde se demostró por primera vez, ejemplos son la pérdida de la inhibición recíproca en los músculos del antebrazo de los pacientes con distonía focal de la mano así como las anormalidades para abrir y cerrar los ojos que ocurre por la pérdida de inhibición reciproca y disminución de la inhibición del reflejo de parpadeo vista en el blefaroespasio. Esta pérdida de inhibición reciproca puede ser en parte responsable de la co-contracción de músculos antagonista que caracteriza a la distonía.<sup>18</sup>

### b. Alteraciones Sensoriales y en la Integración Sensitivo-Motora

El fenómeno del truco sensitivo es claramente una prueba de la importancia que tiene la percepción en la expresión de la enfermedad, sin embargo, no está aun entendido. En algunas experimentos la vibración del brazo afectado puede inducir distonía en pacientes con distonía focal de la mano; este fenómeno puede ser bloqueado con lidocaína diluida lo que puede indicar que este fenómeno es mediado por fibras aferentes que provienen del huso neuromuscular.<sup>19</sup> Se han observado anormalidades sensitivas, como alteraciones en la localización espacial y en la discriminación temporal, presentes en ambas manos de los pacientes con distonía focal de la mano e incluso en manos de pacientes con blefaroespasio y distonía cervical.<sup>20,21</sup>

### c. Plasticidad Cerebral Anormal

Existe evidencia en estudios animales que sugiere que la plasticidad neuronal es un factor clave en la fisiopatología de la distonía. Los modelos de potenciación y depresión a largo término son los modelos típicos de plasticidad en los mamíferos y existe amplia evidencia de que la pérdida en esta homeostasis sináptica es causa del desorden motor.<sup>22, 23</sup> Se ha postulado que la actividad sincrónica y repetitiva puede producir aferencias al área motora y sensitiva que producen una “mala adaptación” en la plasticidad cortical. Lo anterior

se ha observado en modelos animales y humanos en los que se produce remodelación anormal de la corteza somato sensorial primaria.<sup>23</sup> Este exceso de plasticidad neuronal, junto con la falta de factores que modelen la potenciación sináptica en circuitos cortico estriatales, generan una tendencia a formar asociaciones entre entradas sensoriales y salidas motoras que impiden una diferenciación de los programas motores. Durante tareas de aprendizaje normalmente ocurre una regulación fina que reduce la interferencia entre tareas motoras superpuestas evitando la combinación de movimientos no deseados. Esta falta de inhibición y pérdida de homeostasis en la plasticidad cerebral pueden llevar a la consolidación de engramas motores anormales que contienen información redundante causando el desbordamiento motor que produce los fenómenos distónicos típicos.<sup>22,23</sup>

## Etiología de la Distorión

Aunque la mayor parte de los pacientes con distonías se clasifican como esporádicos, los factores genéticos son fundamentales en el desarrollo de distonías primarias aisladas y combinadas. Existen distonías con herencia autosómica dominante sin embargo algunas de ellas con baja penetrancia, por consiguiente, no todos los portadores de la mutación presentarán el fenotipo, aunque potencialmente si pueden transmitirla a su descendencia. La distonía también puede heredarse de manera autosómica recesiva o ligada al cromosoma X<sup>24</sup>.

Las distonías generalizadas aisladas más frecuentes están relacionadas con los genes DYT1, DYT4 y DYT6, siendo heredadas de forma autosómica dominante con penetrancia incompleta secundarias a mutaciones en TOR1A, TUBA4 y THAP1, respectivamente.<sup>24</sup> Las mutaciones en DYT5a y b (GCH1 y TH), DYT3, DYT12 y DYT16 pueden acompañarse de parkinsonismo; mientras que DYT11 (SGCE) y DYT15 de mioclonías.<sup>24,25</sup> En la Tabla 3 se resumen algunas de las distonías hereditarias incluyendo la función de proteína

**Tabla 3.** Distrofias hereditarias, función de proteína codificada, fenotipo y año de descripción.

Tipo Distrofia	Fenotipo	Función Proteína	Año
DYT-TOR1A (DYT1)	Distrofia generalizada de inicio temprano, usualmente inicia en miembros inferiores.	Localizada en retículo endoplásmico, ATPasa asociada con varias funciones celulares, se considera puede ser una chaperona.	1997
DYT-THAP1 (DYT6)	Distrofia de inicio en la adolescencia con fenotipo mixto, compromiso craneal-cervical	Factor de transcripción. Regula la expresión de TOR1A.	2009
DYT-GNAL (DYT25)	Distrofia de inicio en el adulto, segmentaria, de predominio craneal y cervical	Proteína implicada en transducción. codifica para la subunidad alfa de la proteína Golf, la cual está acoplada a receptores D1 y A2A.	2013
DYT-ANO3 (DYT24)	Distrofia cráneo-cervical de inicio tardío	Proteína transmembrana que se uno a canales de cloro activados por calcio y juegan un papel importante en la transducción.	2012
DYT-CIZ1 (DYT23)	Distrofia cráneo-cervical	Proteína 1 de interacción con dedos de zinc	2012
DYT-GCH1 (DYT5a)	Distrofia que responde a dopa. Tipicamente con fluctuación diurna. Inicio en miembros inferiores.	Enzima implicada en la síntesis de la tetrahidrobioptoterina.	1995
DYT-SGCE (DYT11)	Distrofia mioclónica. Predominio distonía y mioclonias en región cráneo cervical y miembros superiores. Responde a Alcohol.	Proteína transmembrana que estabiliza complejo sarcoglicanos.	2001
DYT-PRKRA (DYT16)	Distrofia-Parkinsonismo	Proteína Kinasa con función en respuesta a estrés celular.	2008

codificada, su fenotipo y año de su descripción. Adicionalmente, las mutaciones autosómicas recesivas de PARKIN y DJ1 vistas en la enfermedad de Parkinson de inicio temprano también pueden acompañarse de distonía en extremidades. Es importante anotar que en las mutaciones que causan distonía generalizada como DYT1, DYT4 y DYT6, además de la penetrancia incompleta existe una expresabilidad variable, por lo que en algunos casos la expresión clínica puede ser también focal.

Recientemente se han descrito genes asociados en la distonía cráneo-cervical. El primer nuevo gen descrito fue el CIZ1 (DYT23) (Cip1- Interacting zinc finger protein 1) esta mutación ha sido reportada en distonía cervical de inicio en el adulto.<sup>26</sup>

Mutaciones en ANO3 (DYT24) (Anoctamina 3) ha sido reportada en distonía predominantemente

cráneo-cervical, con un amplio rango de edad de inicio. ANO3 codifica una proteína transmembrana que se uno a los canales de cloro activados por calcio y que juegan un papel importante en la transducción.<sup>27</sup>

Mutaciones heterocigotas en el gen GNAL (DYT25) (Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha L), que codifica para la subunidad alfa de la proteína Golf, causa distonía cervical.<sup>28</sup> La proteína Golf se ha encontrado acoplada a receptores de dopamina D1 y adenosina A2A. Estas mutaciones tienen alta penetrancia pero no completa.<sup>29</sup> Otros genes relacionados con distonía cráneo cervical son: DYT 7, DYT 17, DYT 26 y DYT 271,30.

Para realizar un abordaje fenotípico y genético estudiamos las distonias de acuerdo a si se presentan de forma aislada, combinada con mioclonias o

parkinsonismo, o de forma paroxística. La **Figura 1** muestra el abordaje diagnóstico a través del fenotipo. Adicionalmente se debe considerar si la distonía involucra músculos en la región craneal y cervical, en la laringe, si es generalizada, focal o multifocal, para realizar una orientación aún más precisa. La **Figura 2** y **Figura 3** se muestra una aproximación de acuerdo a estas características clínicas más específicas de la distonía para orientar y facilitar la búsqueda genética.

## Características no motoras de la distonía

La observación clínica ha permitido reconocer la coexistencia de depresión y ansiedad en pacientes con distonía. La prevalencia de estos desórdenes varía, sin embargo, se estima entre 12 y 71%, la mayoría de los estudios muestran un rango entre 25-50%, porcentaje similar a pacientes con enfermedad de Parkinson. En ambos casos esta frecuencia es mayor que en individuos sanos y otras condiciones médicas.<sup>5</sup> Existe controversia y poco conocimiento

acerca de si los síntomas neuro-psiquiátricos son consecuencia de la neurobiología de la distonía o si son una expresión secundaria al afrontamiento de la gravedad de la enfermedad, existiendo más evidencia a favor de que las alteraciones del afecto son secundaria a la alteración de los circuitos implicados en la distonía. En un estudio con 89 pacientes con distonía focal, el 57.3% presentaban trastornos psiquiátricos comparado con un 24% de sujetos sanos y un 34.6% de pacientes con espasmo hemifacial.<sup>31</sup> En otro estudio realizado en Alemania, se reportó una prevalencia del 70.3% para trastornos psiquiátricos o de la personalidad, siendo los del espectro ansioso los más frecuentes.<sup>32</sup> Estudios funcionales de transportador de dopamina, así como con ligandos de receptores D2/D3 sugieren un papel de la dopamina en la fisiopatología de la depresión en pacientes con distonía cervical.<sup>33</sup> Otro estudio comparó la frecuencia de síntomas psiquiátricos en la evaluación inicial con otra evaluación subsecuente a los cinco años; se reportó que la prevalencia fue similar y que los síntomas no cambiaron a lo largo del tiempo. En comparación, las evaluaciones motoras presentaron mejoría;

**Figura 1.** Abordaje de la Distorción basado en la Correlación Fenotipo/Genotipo.

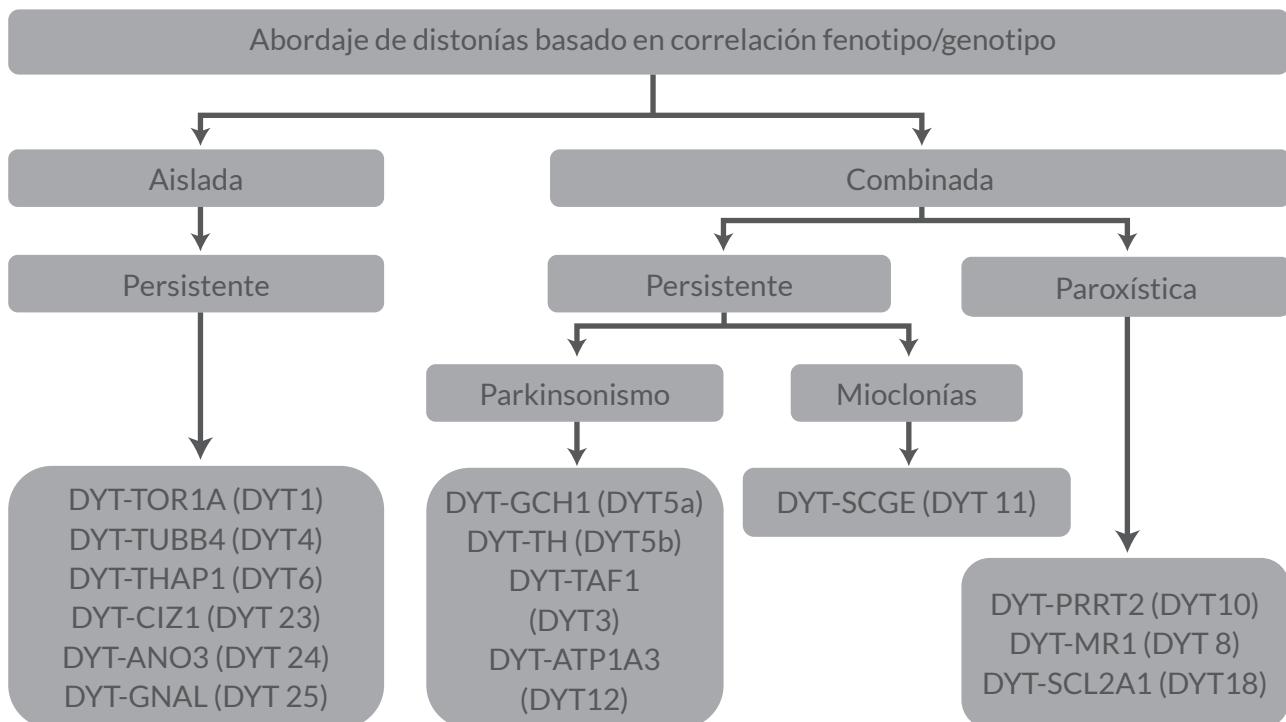


Figura 2 Aproximación Genética Diagnóstica de acuerdo a las características clínicas de la Distorción.

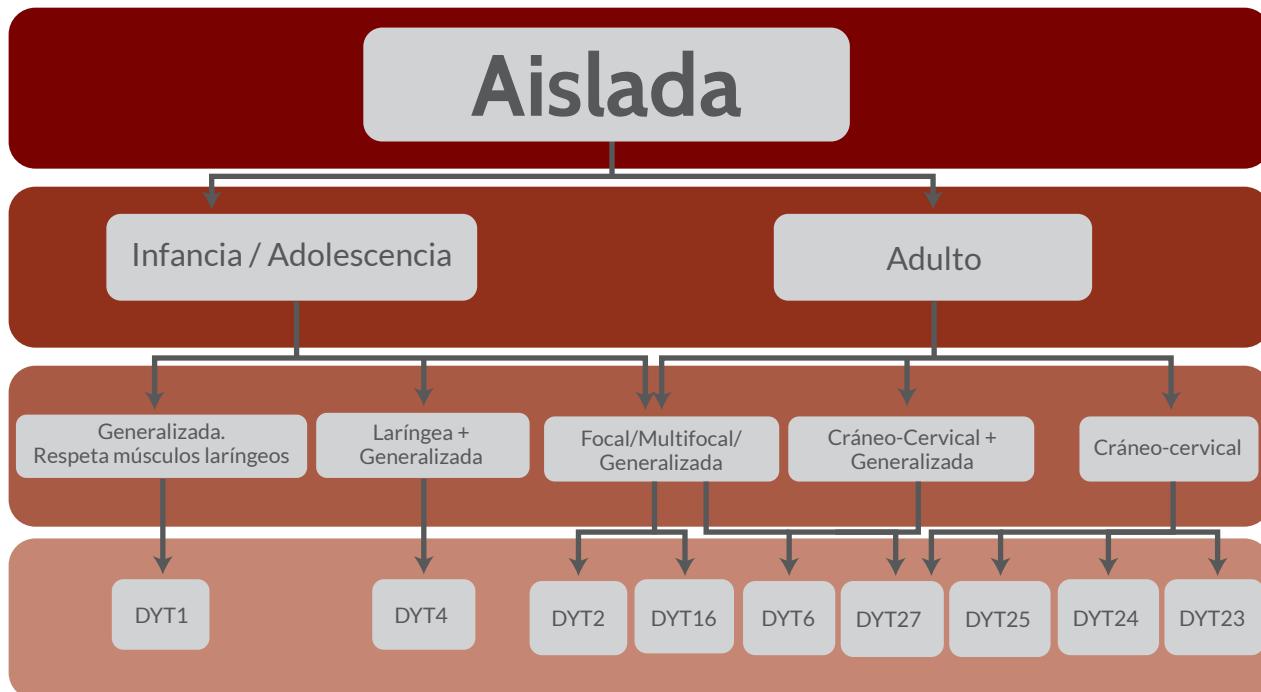
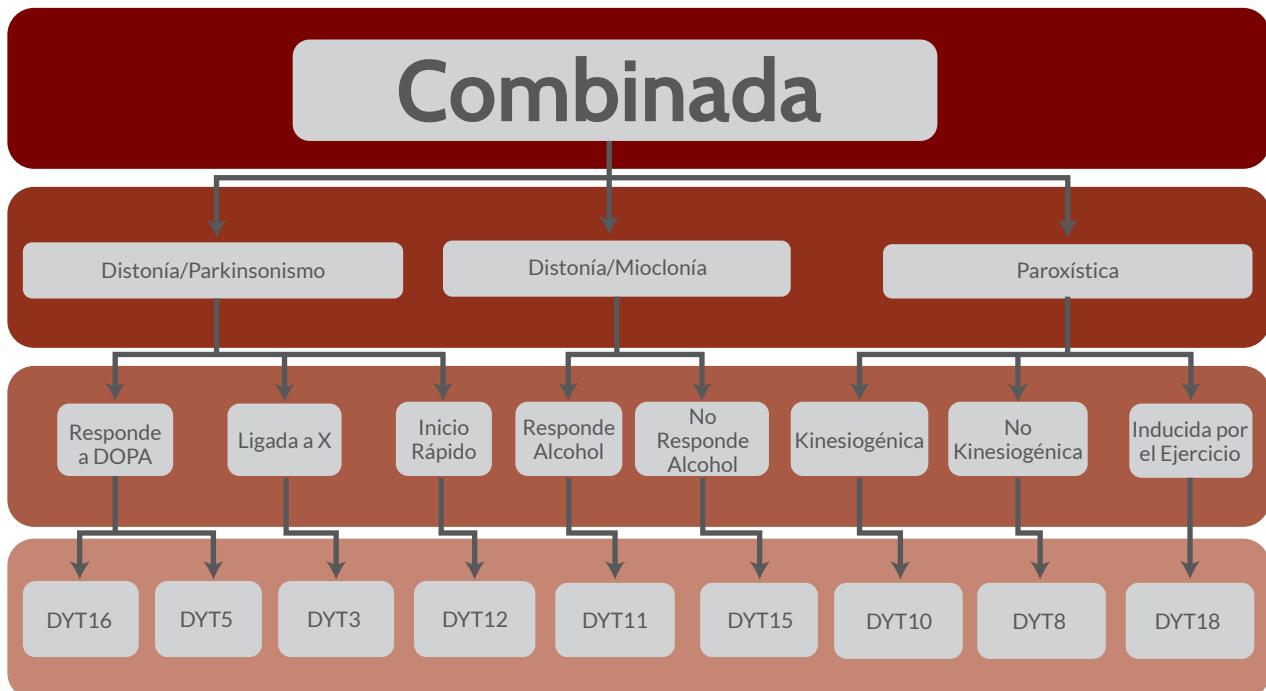


Figura 3 Aproximación Genética Diagnóstica de acuerdo a las características clínicas de la Distorción.



lo anterior sugiere que la presencia de síntomas psiquiátricos son independientes de la severidad de los síntomas motores.<sup>34</sup> Por todo lo anterior se considera que los síntomas neuro-psiquiátricos pueden estar relacionados con un proceso subyacente a la fisiopatología de la distonía, sin embargo es posible que elementos de depresión reactiva desencadenados por una enfermedad visible, discapacitante y potencialmente dolorosa puedan exacerbar los síntomas afectivos como ansiedad y depresión; no obstante, estos aspectos tienen un profundo impacto en la calidad de vida.<sup>35</sup>

En esta aspecto, un estudio realizado en 50 pacientes holandeses con distonía reportó peores puntajes en la escala de calidad de vida en comparación con pacientes con diagnóstico de enfermedad psiquiátrica. Adicionalmente los predictores mas importante de calidad de vida fueron la severidad de la depresión y el dolor, no los síntomas motores.<sup>36</sup>

Finalmente, también se han descrito algunas alteraciones en la cognición especialmente en las funciones ejecutivas, como flexibilidad mental, déficit atencionales, fluidez verbal, entre otros.<sup>37</sup>

## Tratamiento

En los últimos 25 años no sólo se ha podido profundizar en los aspectos moleculares de la distonía, en este mismo tiempo las opciones terapéuticas han cambiado dramáticamente. Durante décadas se utilizaron exclusivamente medicamentos orales con un beneficio limitado y un perfil de efectos adversos importante. Con la introducción de aplicación de toxina botulínica para el tratamiento de las distonías focales, y posteriormente con el advenimiento de la cirugía de estimulación cerebral profunda (ECP) se ha modificado el abordaje terapéutico de estas entidades, lo cual a su vez ha permitido mejorar la calidad de vida de estos pacientes.<sup>38</sup>

### Medicamentos Orales

La eficacia del trihexifenidilo a alta dosis para el

tratamiento de la distonía primaria generalizada fue establecida en un estudio prospectivo, doble ciego por Burke y colaboradores en 1986.<sup>39</sup> Desde entonces, son pocos los medicamentos orales que han tenido éxito en el tratamiento de la distonía. El tratamiento farmacológico vía oral no ha cambiado mucho a lo largo de los años, actualmente se utilizan anticolinérgicos (especialmente trihexifenidilo), baclofen además de benzodiazepinas y levodopa.

La levodopa para el tratamiento de la distonía que responde a dopa (DYT5) ha permitido demostrar un beneficio significativo en este grupo de pacientes.<sup>40</sup> La tetrabenazina y la clozapina pueden utilizarse para distonía secundarias, síndromes metabólicos como la acidemia glutárica, entre otros.<sup>38,41</sup>

### Infusión intratecal de baclofen

La infusión intratecal de baclofen se ha utilizado también para el tratamiento de la distonía generalizada refractaria a los medicamentos vía oral. No obstante, ha demostrado ser más benéfico en pacientes con distonía en asociación espasticidad o dolor.<sup>42,43</sup>

### Toxina Botulínica

El tratamiento de la distonía focal, previamente limitado a los medicamentos orales, ha sido transformado por la introducción de la toxina botulínica. Desde la década de 1980, la aplicación de toxina botulínica se ha convertido en un tratamiento de primera línea para las diversas formas de distonía focal.<sup>44-46</sup> Este tratamiento se utiliza de manera local teniendo una alta eficacia y causando efectos secundarios mínimos. En la Tabla 4 se resumen las recomendaciones de la Asociación Americana de Neurología para el uso de toxina botulínica en diferentes localizaciones de la distonía y en espasticidad.<sup>47</sup> La toxina bloquea la liberación vesicular de acetilcolina en la unión neuromuscular, causando quimio-denervación local temporal y debilidad muscular, reduciendo la actividad excesiva de los músculos distónicos.<sup>48</sup>

La toxina botulínica es una proteína extraída de la bacteria *Clostridium botulinum* de la que se conocen actualmente ocho variantes antigenéticas diferentes

**Tabla 4.** Nivel de recomendación de la Asociación Americana de Neurología para el uso de toxina botulínica en diferentes localizaciones de la distonía y en espasticidad.

Indicación	Onabotulínica	Incobotulínica	Abobotulínica	Rimabotulínica
	Tipo A	Tipo A	Tipo B	Tipo B
Blefaroespasmo	Nivel B	Nivel B	Nivel C	Nivel U
Distorión cervical	Nivel B	Nivel B	Nivel A	Nivel A
Espasticidad de miembro superior	Nivel A	Nivel A	Nivel A	Nivel B
Espasticidad de miembro inferior	Nivel A	Nivel U	Nivel A	Nivel U

**Nivel A** recomendación efectiva significa que la intervención debería ser ofrecida.

**Nivel B** recomendación probablemente efectiva significa que la intervención debería ser considerada.

**Nivel C** recomendación posiblemente efectiva significa que la intervención podría ser considerada.

**Nivel U** recomendación insuficiente evidencia significa que no hay evidencia para soportar o refutar la efectividad de la intervención.

(denominadas de la A a la G), que comparten características estructurales similares.<sup>49</sup> De estas toxinas en la actualidad se utilizan la toxina tipo A y tipo B (OnabotulinumtoxinA - Botox, abobotulinumtoxinA - Dysport, incobotulinumtoxinA - Xeomin, rimabotulinumtoxinB - Myobloc). La toxina está conformada por una cadena ligera y otra pesada unidas por un enlace disulfuro. De acuerdo con el subtipo de toxina la cadena ligera actúa sobre proteínas diferentes; la cadena ligera de la toxina A actúa sobre la proteína SNAP-25 (proteína asociada al sinaptosoma), que es necesaria para la fusión de la vesícula con la membrana presináptica.<sup>48,49</sup>

La toxina botulínica penetra al interior de la terminal presináptica de la unión neuromuscular, por la unión de la cadena pesada a un receptor específico de la membrana plasmática, para ser captada por endocitosis. La toxina botulínica es una proteína que resulta extraña al sistema inmunológico por consiguiente se pueden originar anticuerpos neutralizadores que bloquean su efecto. El riesgo para que estos anticuerpos se generen es la aplicación con intervalos cortos, usualmente menores de tres meses y dosis totales altas. Clínicamente se puede sospechar esta resistencia cuando el paciente no presenta mejoría y no desarrolla debilidad ni atrofia en los músculos inyectados.<sup>49-51</sup>

### Estimulación cerebral profunda

En la mitad del siglo XX, el tratamiento quirúrgico de la distonía generalizada consistió en cirugías lesionales, clásicamente talámicas. La talamotomía proporcionó beneficio significativo para la distonía en algunos pacientes, sin embargo, con frecuencia causaba efectos neurológicos incapacitantes permanentes. Luego de la observación de que la palidotomía en pacientes con enfermedad de Parkinson mejoraba las disquinesias, se despertó el interés en el globo pálido como objetivo quirúrgico en distonía. Despues de la introducción de la estimulación cerebral profunda para el tratamiento del temblor esencial y la enfermedad de Parkinson a mediados de la década de 1990, se estableció esta terapia como alternativa a los procedimientos ablativos para el tratamiento de los trastornos del movimiento. La estimulación bilateral palidal empezó a ser utilizada para el tratamiento de la distonía generalizada hace una década aproximadamente.<sup>52</sup>

En los pacientes con distonía generalizada primaria, especialmente aquellos con distonía DYT1, la respuesta es dramática.<sup>53</sup> Los estudios de estimulación cerebral profunda del globo pálido interno (GPI ECP) bilateral para el tratamiento de la distonía primaria muestran una reducción significativa entre un 50 a 80 % en los síntomas distónicos<sup>54-56</sup> y una mejoría importante en la

funcionalidad y en la calidad de vida.<sup>56,57</sup> Esta estrategia terapéutica también se ha convertido en una opción de tratamiento crucial para pacientes con distonía generalizada primaria refractaria a manejo farmacológico. Además, los estudios de seguimiento a largo plazo han reportado mejoría clínica sostenida en pacientes con seguimientos a 5 y 10 años.<sup>55-59</sup> Sin embargo, existen algunas consideraciones para la selección de los pacientes, de los cuales depende el éxito del procedimiento.<sup>54,60</sup>

Se ha considerado que existen algunos factores predictores de buenos resultados después de la ECP entre estos una menor gravedad, edad temprana al momento de la cirugía, portar mutación DYT1, una duración de la enfermedad más corta y ausencia de deformidades esqueléticas fijas. Respecto a la duración de los síntomas existe controversia en la literatura, un estudio observacional encontró que la duración de síntomas en lugar de la edad en el momento de la cirugía fue inversamente correlacionada con el resultado. Las deformidades esqueléticas en general se asociaron con peores resultados. Por lo anterior se considera que la edad no debe ser utilizada como criterio de inclusión o exclusión para GPI DBS, tanto los niños como los adultos pueden beneficiarse del procedimiento.<sup>61</sup> Es importante destacar que no existen datos suficientes para recomendaciones en niños menores de 7 años de edad; no obstante pudiera considerarse la opción quirúrgica antes del desarrollo de deformidades esqueléticas fijas o de otras complicaciones como mielopatía cervical.<sup>62,63</sup>

El uso de DBS para el tratamiento de distonía primaria generalizada, especialmente DYT1 ha sido ampliamente aceptado, existen interrogantes acerca de su efectividad en formas secundarias. Los datos con respecto la eficacia de la estimulación cerebral profunda para la distonía secundaria en los informes de casos individuales o pequeñas series de casos con diferentes formas de distonía secundaria van desde ningún beneficio a la mejora dramática. Se han informado casos con buena respuesta como la distonía debido a enfermedades heredo-degenerativas PKAN (deficiencia de pantotenato quinasa) y el síndrome de Lubag (distonía-parkinsonismo ligada al cromosoma X).<sup>64,65</sup>

Es importante en la evaluación preoperatoria la detección de comorbilidad psiquiátrica, incluyendo depresión e intentos de suicidio. Si los síntomas psiquiátricos se consideran graves esta puede ser una contraindicación para la cirugía. Comorbilidades como la hipertensión y el deterioro cognitivo deben tomarse en cuenta en el análisis de riesgos y beneficios. La evaluación cuidadosa de otros trastornos neurológicos debe ser incluida en la evaluación, especialmente en los casos de distonía secundaria.<sup>63</sup> Es importante destacar que siempre debe ofrecerse tratamiento médico farmacológico, antes de considerar la cirugía. La experiencia clínica general sugiere que los pacientes con distonía deben recibir los medicamentos apropiados incluso llegar a la dosis máxima tolerada, de los fármacos disponibles actualmente. Los niños usualmente toleran altas dosis de anticolinérgicos llegando a ser muy beneficioso, en cambio en los adultos las dosis altas no son bien toleradas por los efectos adversos secundarios en las funciones cognoscitivas. Esta terapia siempre debe iniciarse pensando en la posibilidad posterior de cirugía, dado que es claro que deben evitarse deformidades esqueléticas fijas las cuales empeoran el pronóstico.<sup>66</sup>

## Conclusiones

La distonía hoy en día constituye un campo de estudio fundamental en los trastornos del movimiento hiperkinético a través del cual podemos acercarnos al entendimiento del funcionamiento y la integridad de los sistemas motores a nivel de los ganglios basales, corteza cerebral y cerebelo, su reconocimiento y adecuada clasificación permiten un mejor abordaje diagnóstico y genético, lo cual facilita elegir la intervención farmacológica, terapéutica o quirúrgica más adecuada y de esta forma impactar en la calidad de vida de los pacientes.

### Conflictos de intereses

Los autores declaramos que no tenemos conflicto de interés.

### Fuentes de financiamiento

Los autores declaramos que no recibimos financiamiento para la realización del artículo.

# Referencias

1. Ozelius LJ, Lubarr N, Bressman SB. *Milestones in dystonia*. Mov Disord. 2011;26 (6):1106-1126.
2. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. *The prevalence of primary dystonia: A systematic review and meta-analysis*. Mov Disord. 2012;27 (14):1,789-1,796.
3. Alegria MA, Rodriguez VM, Zavala RA, Lopez RM. *Distonia cervical*. Rev Mex Neurocienc. 2009;10 (2):90-102.
4. Troiano R, Micheli FE, Alarco F. *Movement disorders in Latin America*. 2006; 12:125-138.
5. Kuyper DJ, Parra V, Aerts S, Okun MS, Kluger BM. *Nonmotor manifestations of dystonia: A systematic review*. Mov Disord. 2011; 26 (7):1206-1217.
6. H O. *About a rare spasm disease of childhood and young age (Dysbasia lordotica progressiva, dystonia musculorum deformans)*. Neurol Cent. 1,911; 30:1,090-1,107.
7. CD Marsden. *Dystonia: The Spectrum of the Disease*. Res Nerv Ment Dis. 1976; 55:351-367.
8. Albanese A. *How many dystonias? Clinical evidence*. Front Neurol. 2017; 8:18.
9. Fahn S ER. *Definition of dystonia and classification of the dystonic states*. Adv Neurol. 1976; 14:1-5.
10. Albanese A, Lalli S. *Update on dystonia*. Curr Opin Neurol. 2012; 25 (4):483-490.
11. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. *Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update*. Mov Disord. 2013; 28 (7):863-873.
12. Jinnah HA, Delong MR, Hallett M. *The dystonias: Past, present, and future*. Mov Disord. 2013; 28 (7):849-850.
13. Albanese A. *Dystonia : clinical approach*. 2007; 13:356-361.
14. LeDoux MS. *Dystonia: phenomenology*. Parkinsonism Relat Disord. 2012; 18:S162-S164.
15. Sitburana O, Chen Wu LJ, Sheffield JK, Davidson A, Jankovic J. *Motor overflow and mirror dystonia*. Park Relat Disord. 2009;15 (10):758-761.
16. Frucht SJ. *The definition of dystonia: Current concepts and controversies*. Mov Disord. 2013;28 (7):884-888.
17. Quartarone A, Hallett M. *Emerging concepts in the physiological basis of dystonia*. Mov Disord. 2013;28 (7):958-967.
18. Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, Hallett M, Hanson PI, Standaert DG. *The pathophysiological basis of dystonias*. Nat Rev Neurosci. 2008;9 (3):222-234.
19. Kaji R, Rothwell SJC, Katayama M, Ikeda T. *Tonic Vibration Reflex and Muscle Afferent Block in Writer 's Cramp*. 1995;155-162.
20. Tinazzi M, Fiorio M, Fiaschi A, Rothwell JC, Bhatia KP. *CME Sensory Functions in Dystonia : Insights from Behavioral Studies*. 2009;24 (10):1427-1436.
21. Bara-Jimenez W, Shelton P, Hallett M. *Spatial discrimination is abnormal in focal hand dystonia*. Neurology. 2000;55 (12):1,869-1,873.
22. Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, et al. *Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp*. Brain. 2003;126 (12):2,586-2,596.
23. Quartarone A, Pisani A. *Abnormal plasticity in dystonia: Disruption of synaptic homeostasis*. Neurobiol Dis. 2011;42 (2):162-170.
24. Ozelius LJ, Bressman SB. *Genetic and clinical features of primary torsion dystonia*. Neurobiol Dis. 2011;42 (2):127-135.
25. Klein C. *Genetics in dystonia*. Park Relat Disord. 2014;20 (SUPPL.1):S137-S142.
26. Xiao J, Uitti RJ, Zhao Y, et al. *Mutations in CIZ1 Cause Adult Onset Primary Cervical Dystonia*. 2012; 71 (4):458-469
27. Bras J, Sheerin U, Charlesworth G, et al. *Mutations in ANO3 Cause Dominant Craniocervical Dystonia : Ion Channel Implicated in Pathogenesis*. 2012;1,041-1,050.
28. Fuchs T, Saunders-pullman R, Masuho I, et al. *Mutations in GNAL cause primary torsion dystonia*. Nat Genet. 2013; 45 (1): 88-92.
29. Lohmann K, Klein C. *Update on the genetics of Dystonia*. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017;17 (3):26
30. Camargos S, Cardoso F. *Understanding dystonia: diagnostic issues and how to overcome them*. Arq Neuropsiquiatr. 2016;74 (11):921-936.
31. Fabbrini G, Berardelli I, Moretti G, et al. *Psychiatric disorders in adult-onset focal dystonia: A case-control study*. Mov Disord. 2010;25 (4):459-465.
32. Lencer R, Steinlechner S, Stahlberg J, et al. *Primary focal dystonia: evidence for distinct neuropsychiatric and personality profiles*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80 (10):1,176-1,179.
33. Zoons E, Tijssen MAJ, Dreissen YEM, Speelman JD, Smit M, Booij J. *The relationship between the dopaminergic system and depressive symptoms in cervical dystonia*. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44 (8):1,375-1,382
34. Berardelli I, Ferrazzano G, Pasquini M, Biondi M, Berardelli A, Fabbrini G. *Clinical course of psychiatric disorders in patients with cervical dystonia*. Psychiatry Res. 2015; 229 (1-2):583-585.
35. Zuroski M, McDonald WM, Fox S, Marsh L. *Psychiatric comorbidities in dystonia: Emerging concepts*. Mov Disord. 2013;28 (7):914-920.
36. Smit M, Kuiper A, Han V, et al. *Psychiatric co-morbidity is highly prevalent in idiopathic cervical dystonia and significantly influences health-related quality of life: Results of a controlled study*. Parkinsonism Relat Disord. 2016; 30:7-12.

37. Lange F, Seer C, Dengler R, Dressler D, Kopp B. *Cognitive Flexibility in Primary Dystonia*. J Int Neuropsychol Soc. 2016;22 (6):662-670.
38. Adam O, Jankovic J. *Treatment of dystonia*. Parkinsonism Relat Disord. 2007;13 (1):94-121.
39. Burke RE FS. *Double-blind evaluation of trihexyphenidyl in dystonia*. Adv Neurol. 1983; 37:189-192.
40. Hwang WJ, Calne DB, Tsui JKC, Fuente-ferná R De. *The long-term response to levodopa in dopa-responsive dystonia*. 2001; 8:18-22.
41. Jankovic J. *Medical treatment of dystonia*. Mov Disord. 2013;28 (7):1,001-1,012.
42. Woolf SM, Baum CR. *Baclofen. Uses and Complications*. 2017;33 (4):271-275.
43. Monbaliu E, Himmelmann K, Lin J, et al. *Clinical presentation and management of dyskinetic cerebral palsy*. 2017:741-749.
44. Jabbari B. *Reviews History of Botulinum Toxin Treatment in Movement Disorders*. 1989;1-9.
45. Müller J, Kemmler G, Wissel J, et al. *The impact of blepharospasm and cervical dystonia on health-related quality of life and depression*. J Neurol. 2002;249 (7):842-846.
46. Su MV, Direcci REZ, Investigaci DE, et al. *Impact of Neu-botulinumtoxinA on the Severity and Quality of Life of Cervical Dystonia Patients*. Arq Neuropsiquiatr. 2016;10 (6):188-194.
47. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. *Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache* Academy of Neurology. 2016;86 (19):1,818-1,826.
48. Jankovic J. *Botulinum Toxin : State of the Art Mechanism of Action and Pharmacology of BoNT*. 2017;32 (8):1-8.
49. Arango GJ, Fernández W. *Indicaciones actuales para el uso de la toxina botulínica en neurología*. Acta Neurologica Colombiana. 2004; 15:12-34
50. 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.
51. Pirio Richardson S, Wegele AR, Skipper B, Deligtisch A, Jinnah HA. *Dystonia treatment: Patterns of medication use in an international cohort*. Neurology. 2017;88 (6):543-550.
52. Vidalhét M, Vercueil L, Houeto JL, et al. *Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study*. Lancet Neurol. 2007;6 (3):223-229.
53. Krystkowiak P, Benabid A, Ph D, et al. *Bilateral Deep-Brain Stimulation of the Globus Pallidus in Primary Generalized Dystonia*. 2005:459-467.
54. Vidalhét M, Yelnik J, Lagrange C, et al. *Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study*. Lancet Neurol. 2009;8 (8):709-717.
55. 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):1029-1038.
56. Gruber D, Trottenberg T, Kivi A, et al. *Long-term effects of pallidal deep brain stimulation in tardive dystonia*. Neurology. 2009;73 (1):53-58.
57. Marks WA, Honeycutt J, Acosta F, Reed M. *Deep Brain Stimulation for Pediatric Movement Disorders*. Semin Pediatr Neurol. 2009;16 (2):90-98.
58. Cersosimo MG, Raina GB, Piedimonte F, Antico J, Graff P, Micheli FE. *Pallidal surgery for the treatment of primary generalized dystonia: Long-term follow-up*. Clin Neurol Neurosurg. 2008;110 (2):145-150.
59. Meoni S, Fraix V, Castrioto A, et al. *Pallidal deep brain stimulation for dystonia: a long term study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;jnnp-2016-315504.
60. Moro E, Gross RE, Krauss JK. *What's new in surgical treatment for dystonia?* Mov Disord. 2013;28 (7):1,013-1,020.
61. Aravamuthana Bhooma R, Waugha Jeff SSS. *Deep brain stimulation for monogenic dystonia*. Curr Opin Pediatr. 2017;29 (6):691-696.
62. Bronte-Stewart H, Taira T, Valldeoriola F, et al. *Inclusion and exclusion criteria for DBS in dystonia*. Mov Disord. 2011;26 (SUPPL.1):5-16.
63. Thobois S, Taira T, Comella C, Moro E, Bressman S, Albanese A. *Pre-operative evaluations for DBS in dystonia*. Mov Disord. 2011;26 (SUPPL.1):17-26.
64. Krause M, Fogel W, Tronnier V, Pohle S, Hörtnagel K, Thyen U VJ. *Long-term benefit to pallidal deep brain stimulation in a case of dystonia secondary to pantothenate kinase-associated neurodegeneration*. Mov Disord. 2006;21 (12):2,255-2,257.
65. Patel AJ, Sarwar AI, Jankovic J VA. *Bilateral pallidal deep brain stimulation for X-linked dystonia-parkinsonism*. World Neurosurg. 2014; 82:241-244.
66. Mills KA, Starr PA, Ostrem JL. *Neuromodulation for Dystonia. Target and Patient Selection*. Neurosurg Clin N Am. 2014;25 (1):59-75.