

## Introducción

La toxina botulínica se ha convertido en una opción para el manejo de muchas entidades neurológicas a las que hace unos años no se les podía ofrecer alternativa terapéutica adecuada o libre de efectos secundarios incómodos. Cada vez tiene mayores indicaciones y en muchas entidades como las distonías focales del adulto es hoy en día la medicación de primera elección. El objeto de este capítulo es revisar sus actuales indicaciones y usos en neurología.

## Toxina botulínica

### Estructura y mecanismo de acción

La toxina botulínica es una proteína extraída de la bacteria *Clostridium botulinum* de la que se conocen actualmente 8 variantes antigénicas diferentes (denominadas de la A a la G), que comparten características estructurales similares. Se sintetiza como una cadena única de 150 kilodaltons, que se cliva por la tripsina u otras enzimas bacterianas formando una cadena pesada (100 K) y otra liviana (50 K), que se unen por un enlace disulfato. Esta molécula tiene la propiedad de bloquear la liberación de acetilcolina de las vesículas sinápticas en la unión neuromuscular. La toxina no impide la síntesis de la acetilcolina o su almacenamiento; lo que hace es impedir la liberación de acetilcolina de las vesículas presinápticas de la siguiente manera: la cadena pesada se une a la terminal colinérgica presináptica, mientras la cadena liviana actúa como una proteasa zinc dependiente que cliva proteínas que son claves para la fusión de las vesículas presinápticas con la membrana presináptica. De acuerdo con el subtipo de toxina la cadena liviana va a actuar sobre proteínas diferentes; la cadena liviana de las toxinas A y F, actúa sobre la proteína SNAP-25 (proteína asociada al sinaptosoma), que es necesaria para la fusión de la vesícula presináptica con la membrana presináptica. La toxina A remueve 9 aminoácidos y la E 26 residuos y esto parece ser la causa de las diferencias en la duración de acción (la A actúa hasta por 4 meses y la E por 2 semanas), pero por otro lado existen evidencias que la toxina A permanece más tiempo activa en la terminal presináptica. La cadena liviana de las toxinas B, D, F y G, actúa impidiendo la liberación de acetilcolina, clivando la sinaptobrevina-2, también conocida como VAMP (vesicle associated membrane protein) que es una proteína integral de la vesícula presináptica. La toxina botulínica C actúa sobre la SNAP-25 y la syntaxina que es otra proteína asociada a la membrana presináptica.



Por último, ya está disponible en el mercado la toxina botulínica B de Athena Neurosciences (Myobloc), que es una alternativa para pacientes con resistencia a la A y tiene un perfil de efecto y duración similar. Con esta toxina se utilizan 2.500 y 10.000 U para distonía cervical. También se ha estudiado el uso de la toxina tipo F, pero por tener una duración de su efecto de un mes no ha ganado aceptación en la práctica clínica.

## Guías generales para el uso de toxina botulínica

En Colombia se ha encontrado disponible por más de 10 años la toxina tipo A producida por Allergan (Botox, frasco por 100U), y nos referiremos a ésta en adelante.

- La toxina se debe mantener refrigerada a temperaturas de  $-4\text{ C}^{\circ}$  o menos y su transporte se debe hacer bajo estas condiciones (con hielo seco acompañante).
- La toxina se debe disolver en solución salina estéril 4 cc (25 U por cc) ó 2 cc (50 U por cc) cuando se van a inyectar músculos faciales, ó 1cc (100 U por cc) cuando se va a inyectar en músculos cervicales o de las extremidades.
- Al reconstituir la toxina liofilizada, el frasco debe succionar la solución salina. Si no hay vacío, se debe descartar la medicación y se puede reclamar al laboratorio que reponga el medicamento.
- No se debe agitar el frasco bruscamente para disolver la toxina ya que esto la puede desnaturalizar.
- Una vez reconstituida la toxina se debe utilizar inmediatamente y en ningún caso se debe aplicar toxina después de 24 horas de realizada la dilución.
- La máxima dosis recomendada por sitio de inyección es de 50 U y el máximo volumen por sitio es de 0,5 ml, salvo algunas situaciones especiales. En general para la inyección de 100 Unidades en un músculo como el esternocleidomastoideo, se acostumbra a repartir la dosis en 5 puntos como mínimo. En músculos profundos como el esplenio se pueden aplicar las 100 U en un solo punto.
- El tiempo mínimo entre dos aplicaciones debe ser tres meses. Los intervalos menores a este tiempo se ha demostrado que son factor de riesgo para desarrollar resistencia a la acción de la toxina.
- La dosis máxima por sesión es de 12 U/Kg en niños y 400 U en adultos. Dosis mayores, por ejemplo de 500 U, favorecen la producción de anticuerpos neutralizantes y resistencia al tratamiento.
- En niños la dosis máxima para músculos grandes es de 3-6 U/Kg y para músculos pequeños de 1-2 U/Kg.
- Antes de cada sesión se debe hacer una evaluación completa del esquema de aplicación ya que puede variar en dosis por músculo, y músculos a inyectar.

## Uso de la toxina botulínica en distonías

La toxina botulínica se ha convertido en la principal alternativa para el manejo de las distonías focales del adulto, ya que otras medicaciones que se han estudiado no han mostrado ningún beneficio. El uso de medicaciones orales produce bastantes





presencia de equímosis en los sitios de aplicación, aumento del lagrimeo y ojo seco, todos de carácter transitorio.

## **Distonía cervical**

En esta entidad la respuesta a medicaciones orales como anticolinérgicos, baclofén, carbamazepina o clonazepan, es marginal o sólo beneficia a un pequeño número de pacientes. Actualmente se ha logrado demostrar mediante diferentes estudios doble ciegos que el tratamiento con toxina botulínica es el más efectivo y con menos efectos secundarios por lo que se prefiere como primera elección. Además, es la medicación más efectiva para el control del dolor generado por la distonía. La cirugía (rizotomía, neurectomía, miomectomía o ramicectomía) tiene alto riesgo y la distonía puede recaer, ya que por tratarse de un defecto de programación del control motor a nivel central, otros músculos pueden ser reclutados para ejecutar el movimiento distónico.

El método de inyección depende del tipo de distonía cervical, que se clasifica por el tipo de movimiento en rotacional, laterocolis, retrocolis y anterocolis. Existe variabilidad de las técnicas propuestas, dosis utilizadas y puntos de aplicación por cada músculo. En casos difíciles se puede usar guía electromiográfica para la aplicación.

En general para el inicio del tratamiento se recomienda 50 - 100 U en el esternocleidomastoideo, 75 - 100 U en el trapecio, 50 - 100 U en el esplenio, elevador de la escápula y escalenos.

***Distonía rotacional cervical:*** Se caracteriza por el movimiento cefálico en rotación hacia un lado. Los músculos activos son generalmente el esternocleidomastoideo contralateral a la dirección del movimiento, junto con el esplenio y en ocasiones el trapecio ipsilaterales. Se recomienda inyectar el esternocleidomastoideo (ECM) contralateral y el esplenio ipsilateral en la primera sesión de tratamiento con una dosis inicial entre 150 y 200 U repartidas entre los dos músculos. En el ECM se debe repartir la dosis entre 4 a 6 puntos de aplicación y el esplenio por ser profundo se aplica una dosis única con aguja larga, la que se inserta en el vértice superior del triángulo posterior del cuello a una profundidad promedio de 2 cm y se aplica la dosis respectiva. En posteriores aplicaciones, se tendrá en cuenta la calidad de la respuesta y el posible cambio del patrón de movimiento para definir un nuevo esquema y su dosificación.

***Distonía cervical en laterocolis:*** Se caracteriza por desviación del cuello lateralmente. Están activos los escalenos y el elevador de la escápula ipsilaterales a la dirección del movimiento. Estos músculos se inyectan en varios puntos entre el ECM y el trapecio. Como dosis inicial se recomiendan 100 a 200 U. En algunos casos puede ser necesario inyectar el ECM ipsilateral.

***Distonía cervical en retrocolis:*** Se caracteriza por una extensión forzada cervical, en la que se activan los esplenios y los trapecios de forma bilateral. Uno de los problemas con esta distonía es que con el tiempo requiere altas dosis de toxina ya que el trapecio es un músculo grande y potente. No se deben sobrepasar las 400 U por aplicación. Las dosis inicial total varía entre 200 y 300 U. Como recomendación, para tratamiento inicial se pueden inyectar los dos *splenius capitis* y reservar la inyección en trapecios para los casos más complicados



temporal superficial, repartidas en dos puntos. Estas dosis ofrecen una buena respuesta sin producir debilidad excesiva para la masticación. En ocasiones pueden ser necesarias dosis mayores, lo que se decide individualmente para cada paciente.

- Distonía de apertura y desviación mandibular: Se recomienda inyectar los pterigoideos externos, que se pueden acceder intraoralmente con 6 a 15 U de toxina. También se puede inyectar el vientre anterior del digástrico, con una técnica similar a la anterior. Este procedimiento se debe realizar por un profesional con experiencia en esta área e idealmente con guía electromiográfica.
- Distonía con protrusión de lengua: Se puede infiltrar el hiogloso y el geniogloso, pero sólo se debe hacer cuando la dispacidad es tan molesta que supera al riesgo de efectos colaterales.

Las principales complicaciones que ocurren son la dificultad para la masticación y la disfagia que puede llegar a ser severa, incluso con broncoaspiración.

La tasa de éxito en esta distonía no es tan buena como en otras, con evidencia en estudios doble ciego de mejoría en 60% de los pacientes.

## Distonía laríngea

También conocida como Disfonía Espasmódica Idiopática, tiene dos variantes:

- Distonía laríngea en aducción: se caracteriza por una hiperaducción de las cuerdas vocales, causando un estrangulamiento de la voz, con brotes de sonido con inicio y fin abruptos.
- Distonía laríngea en abducción: se caracteriza por una abducción intermitente de las cuerdas vocales, con escapes de aire que dan un carácter hipofónico variable y con un volumen irregular.

En ocasiones un paciente puede presentar elementos de ambos tipos de distonía. Para aclarar el patrón clínico puede ser necesario realizar una laringoestroboscopia.

En esta entidad se han intentado terapia farmacológica sistémica y lesiones quirúrgicas del nervio laríngeo recurrente, sin lograr control completo y con efectos secundarios irreversibles. Hoy en día se considera que su tratamiento de elección es la toxina botulínica.

La inyección de la toxina se hace con una aguja de EMG hueca, monopolar, con aislamiento de teflón, que se introduce a través del cartílago cricotiroideo, para llegar al complejo vocal tiroaritenoides. Una vez se identifica el músculo por las características electromiográficas, se inyecta lentamente la toxina. Se ha logrado obtener mejores resultados con la inyección bilateral de pequeñas dosis (0.625 a 2.5 U). Esta técnica debe ser realizada por un especialista con experiencia en anatomía y EMG de cuerdas vocales.

Para el tratamiento de la distonía en abducción, se inserta la misma aguja posterior a la lámina tiroidea dirigida al músculo cricoaritenoides posterior, ubicado encima del cartílago cricoideos, inyectando de 1.25 a 2.5 U de toxina uni o bilateralmente. Si no es útil la toxina queda como alternativa la tiroplastia tipo I.

Los efectos adversos del tratamiento son hipofonía, "carraspera" o aspiración insignificante de fluidos, sin que se conozcan casos de neumonía aspirativa. Como

una de las complicaciones de la EMG laringea es el espasmo laringeo se debe realizar en un sitio con la capacidad de manejarlo. Con el uso de toxina botulínica aplicada con la técnica adecuada, se obtiene una mejoría que en diversas series varía entre 80 y 100%, siendo menos efectiva para la distonía en abducción.

### **Distonías de mano**

La toxina botulínica se ha utilizado como tratamiento del espasmo del escribano, inyectando músculos del antebrazo. Los resultados que se obtienen son parciales y hay una incidencia importante de efectos adversos como debilidad en la mano afectada. Aunque se obtiene relajación de los músculos inyectados el alivio funcional está alrededor de 30% lo que no es muy significativo para la vida diaria del paciente. Se recomienda como tratamiento de elección la terapia ocupacional para lograr que el paciente realice las tareas que inducen el espasmo, con la mano contralateral, con un índice de recurrencia en la otra mano menor 20%.

### **Espasmo hemifacial**

La toxina botulínica es la primera elección para el tratamiento de esta entidad, independientemente de si el hemiespasmo surge por comprensión (asa aberrante), reinervación facial aberrante después de una parálisis del nervio facial, o idiopático. No hay estudios que comparen la toxina con decompresión quirúrgica del nervio facial. En esta entidad que no se considera una distonía hay una mayor sensibilidad a la toxina, debido al daño relativo del nervio facial. La latencia de respuesta puede ser menor de dos semanas y el efecto tiende a durar más de tres meses. El principal riesgo de la aplicación de toxina es la ptosis palpebral, que se puede evitar usando dosis bajas e inyectando el componente preseptal del orbicularis óculi. Estudios recientes de seguimiento hasta por diez años muestran una respuesta sostenida en 96% de los pacientes, usando dosis de toxina con promedio de 17.5 U por sesión.

Para la primera inyección se recomienda usar 12.5 U, usando 10 para el componente ocular y 2.5 en la hemicara inferior (en el zigomático) ya que la respuesta es variable y pueden haber efectos adversos iniciando con dosis más altas. Al igual que en el blefaroespasmo y la distonía oromandibular se deben utilizar agujas delgadas de 27 o 30 G.

De acuerdo con la evolución se puede aumentar la dosis e incrementar el número de puntos de inyección teniendo en cuenta que el efecto secundario más molesto para el paciente es la debilidad facial asimétrica que se puede inducir, lo que ocurre con mucha frecuencia en el espasmo hemifacial secundario a parálisis facial periférica, en el que se recomiendan inyecciones múltiples de muy baja dosis en las porciones distales de los músculos de la cara. En el gráfico se muestran los puntos adicionales para aplicar la toxina y si es necesario se puede inyectar también el platisma con dosis bajas, ya que puede estar activo en esta entidad.



## Bibliografía

- **Adler CH, Kumar R.** Pharmacological and surgical options for the treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2000;55(12 Suppl 5):S9-14
- **Brin MF.** Treatment of the Dystonia, en Jankovic J, Tolosa E. (editores) "Parkinson's Disease and movement disorders" Williams and Wilkins. 1998, tercera edición.
- **Dauer WT, Burke RE, Greene P, Fahn S.** Current concepts on the clinical features, aetiology and management of idiopathic cervical dystonia. *Brain* 1998;121:547-60
- **Defazio G, Abruzzese G, Girlanda P, Vacca L, Curra A, de Salvia R, Marchese R, Rainieri R, Rosselli F, Livrea P, Berardelli A.** Botulinum toxin. A treatment for primary hemifacial spasm: A 10-year multicenter study. *Arch Neurol* 2002;59:418-420
- **Greene P, Fahn S, Brin M, Blitzer A.** Botulinum toxin therapy, en Marsden CD, Fahn S (editores). *Movement Disorders 3*. Butterworth Heinemann, 1994.
- **Hilker R, Schischniaschvili M, Ghaemi M, Jacobs A, Rudolf J.** Health related quality of life is improved by botulinum neurotoxin type A in long term treated patients with focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:193-9
- **Jankovic J, Hallet M.** Therapy with Botulinum Toxin. New York, Marcel-Dekker, 1994.
- **Jankovic J.** Treatment of Dystonia. En Watts RL, Koller WC, eds. *Movement Disorders. Neurologic Principles and practice*. New York. MacGraw-Hill 1997: 443-454.
- **Jost WH, Kohl A.** Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol*. 2001;248 Suppl 1:21-4.
- **Lew MF, Brashear A, Factor S.** The safety and efficacy of botulinum toxin type B in the treatment of patients with cervical dystonia: summary of three controlled clinical trials. *Neurology* 2000;55(12 Suppl 5):S29-35
- **Odergren T, Hjaltason H, Kaakkola S, Solders G, Hanko J, Fehling C, Marttila RJ, Lundh H, Gedlin S, Westergren I, Richardson A, Dott C, Cohen H.** A double blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport and Botox in the treatment of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:6-12