

RELACIÓN DE AUTORES

EDITORES

Pedro J. García Ruiz y Rosario Luquin

COMITÉ AD-HOC DEL GRUPO DE ESTUDIO DE TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Miguel Aguilar	Eva López Valdés
Fernando Alonso Frech	Rosario Luquin
Tito Arbelo	Fina Martí
Ernest Balaguer	Juan Carlos Martínez Castrillo
A. Bergareche	Pablo Martínez Martín
Juan Andrés Burguera	Amelia Mendoza
Víctor Campos	Francesc Miquel
Alfonso Castro	Pablo Mir
María José Catalán	Ignacio Pascual
José Chacón	Ignacio Posada
Jacinto Duarte	María de la Cruz Rodríguez Oroz
Carmen Durán	Carlos Salvador
Pedro J. García Ruiz	Pilar Sanz
Francisco Grandas	Ángel Sesar
Luis Guisasola	Julia Vaamonde
Felix Javier Jiménez-Jiménez	Francesc Valldeoriola
Jaime Kulisevsky	Josep Valls-Solé
Elena Lezcano	Antonio Vázquez
Gurutz Linazasoro	Lydia Vela
Javier López del Val	Francisco Vivancos
Juanjo López Lozano	Rosa Yáñez

CAPÍTULO 1

EPIDEMIOLOGÍA, CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA

Epidemiología

La distonía se caracteriza por una contractura muscular involuntaria y persistente, que da lugar a posturas anormales o movimientos repetitivos de torsión (1). No se conoce con precisión la incidencia y prevalencia de las distonías primarias. En el estudio de Rochester (Minnesota, EE UU) se describe una prevalencia de 3,4 casos por cada 100.000 sujetos para la distonía generalizada y 29,5 casos por 100.000 para la distonía focal (2), pero las cifras varían ampliamente según los estudios consultados (2-11). En Europa la prevalencia de la distonía primaria ronda los 150 casos por millón de habitantes y, entre estas, la distonía focal se sitúa en torno a los 110 casos por millón de habitantes (5). La prevalencia de la distonía es diferente en las distintas etnias. La distonía primaria de inicio en la infancia o la adolescencia es más común en los judíos de ascendencia asquenazí, con una prevalencia varias veces mayor a la estimada para la población general (12). La distonía focal es la más común de las distonías primarias, y la distonía cervical y el blefarospasmo son las distonías focales más frecuentes (2, 3, 5-7, 13).

Clasificación

Desde el punto de vista genético, la distonía se clasifica, por el momento, en al menos 15 variantes DYT ("dystonia type"), que se denominan DYT1, DYT2 y así sucesivamente hasta DYT15, y comprenden entidades asociadas a alteraciones conocidas de genes o loci (14-15). La clasificación más utilizada se basa en la edad de inicio, la localización y la etiología. La edad de inicio es un buen indicador del pronóstico de la distonía (1, 16). La distonía iniciada en la infancia tiene un alto riesgo de progresar y generalizarse (17, 18). Por el contrario, la mayoría de las distonías que se inician en la edad adulta se mantienen como distonías localizadas, aunque en algunos casos progresan a formas segmentarias (1, 16-18).

Localización y distribución

La clasificación por distribución anatómica no deja de ser arbitraria, pero es útil a la hora de valorar el pronóstico y decidir el tratamiento. Por su distribución, la distonía puede clasificarse en focal, segmentaria, multifocal, hemidistonía y generalizada (1, 16). La distonía focal se concreta en un área muscular específi-



ca y, a su vez, se subdivide en múltiples variantes, las más conocidas de las cuales son el blefarospasmo (la distonía craneal más frecuente), la distonía oromandibular, la distonía cervical o tortícolis, la distonía de miembros y la distonía laríngea (1, 13, 16).

La distonía segmentaria afecta áreas contiguas (craneocervical, por ejemplo). Un ejemplo típico es el síndrome de Meige, que incluye afectación oromandibular y periorbitaria (1). En realidad, muchas distonías aparentemente focales son segmentarias. Por ejemplo, no es infrecuente que pacientes con blefarospasmo o distonía craneal presenten una distonía sutil en otras regiones contiguas.

La distonía multifocal afecta varias regiones no contiguas (distonía laríngea y de miembros, por ejemplo). La hemidistonia afecta una mitad del cuerpo y suele ser secundaria a alguna lesión estructural (1, 19). Finalmente, la distonía generalizada afecta ambos miembros inferiores y, al menos, otra región corporal, o un miembro inferior, el tronco y otra región corporal (1, 16).

Alteraciones que simulan una distonía

Los movimientos anormales psicogénicos no superan el 4% del total de los casos (20). Se debe sospechar el origen psicogénico de una distonía cuando el comienzo es brusco, aparece en reposo desde el inicio, no empeora con la acción, no mejora con “trucos sensitivos” y su patrón es inconsistente o desaparece con la distracción. Normalmente se asocia con otras alteraciones del movimiento incongruentes y se observan hallazgos atípicos en la exploración (20). Existen también contracturas “pseudodistónicas” que son secundarias a un mecanismo reflejo o periférico (21, 22). Algunas pseudodistonías son la subluxación atlantoaxial, la malformación de Chiari, la parálisis del nervio troclear (IV par craneal), el síndrome congénito de Klippel-Feil, la tortícolis congénita, el síndrome de Sandifer, la apraxia palpebral y el síndrome de la persona rígida (21, 22).

Etiología

Según su etiología, las distonías se clasifican en primarias, síndromes de distonía-plus, enfermedades heredodegenerativas y distonías secundarias. Las distonías primarias deben cumplir los siguientes criterios: 1) son el único síntoma neurológico; 2) las pruebas complementarias son normales; 3) no se produce



una mejoría clínica significativa con la administración de levodopa, y 4) no hay datos que sugieran que se trata de una distonía sintomática (23).

Los síndromes de distonía-plus comprenden enfermedades no degenerativas en las que, además de distonía, se observan otras alteraciones. La distonía puede ser también la manifestación clínica de una serie de enfermedades neurodegenerativas, la consecuencia de una lesión estructural del cerebro (ictus, malformación arteriovenosa, tumor, enfermedad desmielinizante...) o aparecer de manera secundaria a fármacos o tóxicos (1, 16, 21, 22).

Las distonías de origen genético incluyen distonías primarias, distonía plus y distonías degenerativas y se han clasificado en orden numérico según el gen (*DYT*) que se encuentre alterado (Tabla 1). En la actualidad hay 15 enfermedades in-

TABLA 1. Distonías por alteración de los genes *DYT*.

Designación	Herencia	Locus	Gen
<i>DYT1</i>	AD	9q34	Torsina A
<i>DYT2</i>	AR		
<i>DYT3</i>	XR	X13.1	
<i>DYT4</i>	AD		
<i>GCH1</i>	AD	14q22.1-q22.2	GTP ciclohidrolasa
<i>TH</i>	AR	11p15.5	Tirosina hidroxilasa
<i>DYT6</i>	AD	8p21-p22	
<i>DYT7</i>	AD	18p	
<i>DYT8</i>	AD	2q33-2q36	
<i>DYT9</i>	AD	1p123.3-1p21	
<i>DYT10</i>	AD	16p11.2-16p12.1	
<i>DYT11</i>	AD	7q21 7q31	Sarcoglicano ε
<i>DYT12</i>	AD	19q13	ATP1A3
<i>DYT13</i>	AD	1p36.13-36.14	
<i>DYT14</i>	AD	14q13	
<i>DYT15</i>	AD	18p11	

AD: herencia autosómica dominante; AR: herencia autosómica recesiva; XR: herencia recesiva ligada al cromosoma X.



cluidas en las mutaciones de los genes *DYT*. La más frecuente es la distonía asociada al gen *DYT1*, que se manifiesta como una distonía generalizada de comienzo juvenil y herencia autosómica dominante (14, 15, 23, 24). Suele empezar como una distonía focal de las extremidades inferiores y en la mayoría de los casos se generaliza. No se observan otras alteraciones neurológicas y el intelecto es normal. La alteración genética se encuentra en el cromosoma 9, en el locus 9q34. El gen codifica una proteína, denominada *torsina*, de 332 aminoácidos (25, 26) cuya función es desconocida y su expresión es muy elevada en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra compacta. La mutación de *DYT1* más frecuente consiste en la delección de un triplete GAG, que codifica ácido glutámico en la región carboxiterminal de la proteína (25, 26). La penetrancia de esta mutación es del 30%.

La lista de mutaciones relacionadas con *DYT* es ya extensa. Merece la pena mencionar a *DYT8*, *DYT9* y *DYT10*, asociados a las raras pero fascinantes discinesias paroxísticas (27-29). La distonía mioclónica con respuesta al alcohol se asocia a mutaciones en el gen *DYT11*, situado en el locus 7q21-7q31. Este gen, también llamado *SGCE*, codifica el sarcoglucono ϵ , una proteína que forma parte del complejo distrofina-glucoproteína (30, 31). La distonía-parkinsonismo de inicio rápido (*DYT12*) se asocia a un gen localizado en el locus 19q13 que codifica la subunidad $\alpha 3$ de la bomba Na/K ATPasa (gen *ATP1A3*). La herencia es autosómica dominante y la penetrancia incompleta (32).

Existen otras enfermedades neurodegenerativas que incluyen la distonía como parte de su espectro clínico. Entre ellas, hay que mencionar la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Wilson, la neuroacantocitosis, la enfermedad de Hallervorden-Spatz, las ataxias hereditarias, la neuroferritinopatía, las enfermedades mitocondriales y el parkinsonismo juvenil (1, 16, 21-33).

RECOMENDACIONES

Una reunión de expertos europeos (34), basándose en diversos trabajos, ha formulado las siguientes recomendaciones para la solicitud de pruebas genéticas en los pacientes con distonía:

Grado B. Se recomiendan pruebas diagnósticas de *DYT1* y asesoramiento genético a los pacientes con distonía primaria de comienzo anterior a los 30 años (34).



Grado B. Se deben realizar pruebas diagnósticas de *DYT1* a los pacientes en los que comenzó la enfermedad después de los 30 años si tienen un familiar afectado con enfermedad de comienzo temprano.

Grado B. Las pruebas diagnósticas de *DYT1* no se recomiendan en pacientes en los cuales los síntomas se hayan iniciado después de los 30 años con distonía craneal-cervical focal o que no tengan ningún familiar afectado con distonía de comienzo precoz.

Grado B. No se recomienda realizar pruebas diagnósticas de *DYT1* a individuos asintomáticos, incluidos los menores de 18 años, que sean parientes de pacientes con distonía familiar. Las pruebas genéticas de distonía positivas (por ejemplo, *DYT1*) no son suficientes para emitir un diagnóstico de distonía si no hay evidencias clínicas.

Grado C. Se debe hacer un ensayo diagnóstico con levodopa a todos los pacientes con distonía de comienzo precoz sin diagnóstico alternativo.

Fisiopatología

La distonía es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista etiológico, sintomático y evolutivo (1, 16). Esto sugiere que probablemente hay más de un mecanismo implicado y que su fisiopatología es compleja. De hecho, se desconoce la función normal de muchos de los genes que están en el origen de ciertas formas de distonía, cuya expresión es prácticamente generalizada en el organismo y no circunscrita a áreas del sistema nervioso central (26, 32). Del mismo modo, el hecho de que lesiones cerebrales con diferente topografía ocasionen distonía apoya la idea de su heterogeneidad (21-33). Desgraciadamente, la ausencia de alteraciones estructurales o moleculares en los estudios histológicos de los pacientes fallecidos y la falta de buenos modelos animales han impedido que se esclareciera la base fisiopatológica de la distonía. A pesar de ello, los avances en las técnicas de neuroimagen, la disponibilidad de nuevas herramientas neurofisiológicas y el resurgimiento de la terapia quirúrgica han hecho posible establecer nuevas hipótesis fisiopatológicas.

La distonía puede aliviarse mediante trucos sensitivos (1, 16, 35), lo que sugiere un desajuste (*mismatch*) sensitivo-motor en el control motor. Otra peculiaridad de



la distonía es la existencia de formas que únicamente aparecen con una determinada tarea (la escritura es un buen ejemplo), al realizar la cual se desencadena una constelación de síntomas estereotipados que suelen permanecer clínicamente idénticos o lo largo de los años (1, 16, 35). Esto sugiere que en la distonía podría haber un trastorno de un programa motor o de una subrutina, de tal modo que una determinada aferencia sensitiva desencadenaría una eferencia motora patológica.

Ya hace años que se sugirió que la distonía puede ser un trastorno de la función de los ganglios basales. Esta hipótesis se basa en la existencia de numerosos casos de distonía secundaria a lesiones estructurales o disfunción de los ganglios basales, como sucede en la enfermedad de Wilson, la de Hallervorden-Spatz, Parkinson, Huntington, etc. (1, 16, 22, 23, 35). También se han descrito casos en los que la distonía aparece asociada a una disfunción de otras estructuras cerebrales como el tronco del encéfalo y la médula espinal. Sin embargo, en la mayoría de los casos de distonía no hay anomalías estructurales detectables en el sistema nervioso, aunque sí alteraciones significativas en la fisiología neuronal de algunos de estos núcleos. Numerosas investigaciones en modelos animales y en pacientes con distonía sometidos a cirugía funcional han mostrado la existencia de una disminución en la frecuencia de descarga de las neuronas del globo pálido medial y cambios en el patrón de descarga con salvas, neuronas oscilatorias, disminución de la especificidad con incremento de los campos receptivos y un grado de sincronización mayor con estructuras relacionadas (36-40). En cualquier caso, la interrupción de esas anomalías mediante una palidotomía o la implantación de un estimulador proporcionan una mejoría de los síntomas y signos distónicos.

Los estudios de neuroimagen funcional sugieren que la distonía se asocia a una inhibición anómala a nivel cortical y subcortical (41-43). En la distonía primaria, los resultados de la PET con fluorodesoxiglucosa sugieren una hiperactividad metabólica del núcleo lentiforme, el cerebelo y el área motora suplementaria (AMS). Los estudios de flujo sanguíneo cerebral han objetivado en estos pacientes una activación aumentada en área 6, AMS, córtex prefrontal dorsal y núcleo lentiforme y una hipoactividad en el córtex sensitivomotor. Muchas de estas alteraciones se normalizan tras la palidotomía o la estimulación profunda del pálido medial (44).



El punto final del fenómeno distónico es una coactivación de grupos musculares agonistas y antagonistas debida a una reducción de la inhibición recíproca (45, 46). Esta alteración puede originarse en un control defectuoso de las proyecciones corticoespinales y troncoespinales descendentes por una disfunción de los ganglios basales. En definitiva, la falta de inhibición a múltiples niveles del SNC parece ser determinante en el origen del fenómeno distónico (47).

Finalmente, algunos estudios implican al sistema sensorial en la fisiopatología de la distonía (48-50). La existencia de trucos sensitivos o la eficacia del bloqueo de la transmisión nerviosa a nivel periférico con lidocaína o toxina botulínica apoyan esta hipótesis. Además, los campos receptivos están incrementados en los pacientes distónicos. En modelos animales, los campos receptivos corticales correspondientes a la mano se alteran en monos que desarrollan una distonía tras realizar un movimiento repetitivo (51). Por último, cada vez disponemos de más datos que sugieren que la distonía podría deberse a una anomalía en la integración sensitivomotora por la existencia de una plasticidad neural aberrante (52-54). Esta hipótesis apunta a nuevas estrategias rehabilitadoras con el objetivo de mantener en reposo el grupo muscular afectado y no forzar la actividad de grupos musculares sanos (55-56).

Técnicas diagnósticas y escalas de valoración

Técnicas diagnósticas

Aunque el diagnóstico del fenómeno distónico es fundamentalmente clínico, ciertas técnicas diagnósticas pueden ser de utilidad en casos complejos y para el estudio fisiopatológico.

Pruebas neurofisiológicas

Es recomendable utilizar técnicas neurofisiológicas cuando hay dudas en el diagnóstico clínico (57).

ELECTROMIOGRAFÍA DE SUPERFICIE

Las observaciones neurofisiológicas típicas de la distonía incluyen la cocontracción de músculos agonistas y antagonistas, el desbordamiento de la actividad electromiográfica más allá de los músculos que se pretende utilizar y la desorganización del patrón trifásico en los movimientos balísticos (57, 58).



ESTUDIOS DE LA VÍA MOTORA Y SENSITIVA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los estudios de estimulación cortical magnética transcraneana (ECMT) en pacientes distónicos han mostrado una disminución de la inhibición corticocortical y de la duración del período de silencio, así como un aumento del reclutamiento del potencial evocado motor a estímulos de creciente intensidad a diferentes grados de contracción muscular voluntaria (59-61).

REFLEJOS DE TRONCO CEREBRAL Y MÉDULA ESPINAL

El estudio de estos reflejos sugiere un aumento de la excitabilidad interneuronal que no siempre está limitado al área afectada (62). El aumento de la excitabilidad del reflejo del parpadeo descrito en pacientes con distonía probablemente refleja una modulación anormal de la excitabilidad de las interneuronas del tronco del cerebro por parte de los ganglios basales.

Técnicas de imagen

El uso de las pruebas de imagen en el estudio de las distonías puede contemplarse como una herramienta para el diagnóstico convencional y también como una metodología aplicable al estudio de los mecanismos fisiopatológicos.

RESONANCIA MAGNÉTICA

Los estudios convencionales de resonancia magnética (RM) en la distonía primaria son generalmente normales. La ausencia de alteraciones en la RM es un requisito para el diagnóstico de distonía primaria. Se considera un punto de buena práctica la realización de una prueba de imagen para el cribado de formas secundarias de distonía (evidencia de clase A), especialmente en los niños (34). Es preferible la RM a la tomografía computarizada, excepto cuando se sospeche la presencia de calcificaciones cerebrales.

SONOGRAFÍA TRANSCRANEAL

La evaluación de la distonía primaria del adulto mediante *doppler* transcraneal revela en el 75% de los casos un incremento significativo bilateral en la ecogenicidad del núcleo lenticular (63, 64). Sin embargo, el uso sistemático de la ultrasonografía en la práctica habitual del estudio de las distonías es limitado, fundamentalmente por la subjetividad en la interpretación de los hallazgos (65).



PRUEBAS DE IMAGEN FUNCIONAL (SPECT)

La tomografía computarizada por emisión de positrones (SPECT) cerebral con ^{123}I -CIT es de utilidad en el diagnóstico diferencial entre la distonía con respuesta a la levodopa (resultado normal) y la enfermedad de Parkinson juvenil. En esta última es muy frecuente la distonía y se observa en la SPECT una marcada hipocaptación estriatal del radioligando (66).

Escalas de valoración

La complejidad de la evaluación de la distonía viene dada por el propio objeto a medir: la distonía no se manifiesta de manera unívoca (tiene diversos componentes y varía de un individuo a otro), solo es evaluable indirectamente (a través de sus manifestaciones) y no hay un criterio de valoración establecido.

Distonía generalizada

La escala más utilizada para la evaluación de la distonía generalizada es la de Burke-Fahn-Marsden (67). Consta de dos subescalas: evaluación de la distonía y valoración de la discapacidad. A pesar de su frecuente uso, sus atributos métricos han sido escasamente analizados (67, 68). Los estudios han mostrado una adecuada consistencia interna, fiabilidad interobservador para la puntuación total (variable en la evaluación de algunas áreas corporales) y validez convergente con otras escalas de distonía. No se ha establecido su sensibilidad, a pesar de ser utilizada como variable de resultados. Su estabilidad (test-retest) y precisión han resultado variables (68).

La Escala Unificada para la Distonía (Unified Dystonia Rating Scale, UDRS) (69) la diseñó el Dystonia Study Group para superar las limitaciones de la escala de Burke-Fahn-Marsden. Evalúa la gravedad de la distonía en 14 áreas corporales. Ha mostrado una adecuada consistencia interna, excelente fiabilidad interobservador y alta correlación con otras escalas de evaluación de la distonía (69).

La Escala de Evaluación Global de Gravedad de la Distonía (Global Dystonia Severity Rating Scale, GDS) (69) la diseñó el Dystonia Study Group para valorar la gravedad de la distonía generalizada en varias áreas corporales mediante una escala global. La escala que se consideró más fácil de aplicar fue la GDS (74% de los encuestados); la UDRS se consideró la más útil para ensayos clínicos (90%) y la elegida como más útil en la práctica clínica fue la GDS (82%).



La Escala de Distonía de Barry-Albright evalúa la gravedad de la distonía secundaria en niños. Los autores la describen como una escala ordinal de 5 puntos con buena fiabilidad y sensibilidad al cambio. Se recomienda un entrenamiento previo a su aplicación en la práctica clínica (70).

Distonía focal

La Escala de Evaluación del Blefarospasmo (Blepharospasm Rating Scale, BRS) (71) comprende dos secciones: evaluación de la distonía y valoración de la discapacidad, que mide el impacto del blefarospasmo en actividades de la vida diaria. No se han publicado, que sepamos, datos de validación de esta escala. La Escala de Discapacidad por Blefarospasmo (Blepharospasm Disability Scale, BDS) (72) se ha propuesto para su aplicación en estudios clínicos y en la práctica clínica. Derivada de la subescala de discapacidad de la BRS, es fácil y rápida de administrar (aproximadamente 4 minutos). Ha mostrado una adecuada consistencia interna, validez discriminativa, validez convergente con otras medidas neurológicas y sensibilidad al cambio (72).

La Escala Toronto Western del tortícolis espasmódico (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, TWSTRS) (73) sirve para evaluar la gravedad de la distonía cervical y sus consecuencias (dolor y discapacidad). Se ha validado únicamente la subescala de gravedad, obteniendo buenos resultados de fiabilidad interobservador y validez convergente (73-75). La TWSTRS ha mostrado una adecuada sensibilidad al cambio (75) y expresión de la eficacia clínica del tratamiento (75).

La Escala de Gravedad de la Distonía Cervical (Cervical Dystonia Severity Scale, CDSS) (76) mide el ángulo de desviación de la cabeza (rotación, laterocolis, anterocolis/retrocolis). En el estudio original (76) se obtuvieron buenos resultados en cuanto a fiabilidad inter e intraobservador.

La Escala de Evaluación del Calambre del Escribiente (Writer's Cramp Rating Scale, WCRS) (77) evalúa los síntomas distónicos que ocurren durante la escritura y la velocidad de escritura. La escala mostró un índice de fiabilidad interobservador adecuada y una mejoría significativa en las puntuaciones tras el tratamiento.



Bibliografía

1. Fahn S. Concept and classification of dystonia. En: Fahn S, Marsden CD, Calne DB. (Eds.). *Advances in Neurology. Dystonia 2*. Raven Press, New York 1988; 50: 1-8.
2. Nutt JG, Muenter MD, Aronson A, Kurland LT, Melton LJ. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord* 1988; 3: 188-194.
3. Giron LT, Koller WC, Tanner CM. Epidemiology of dystonic disorders. En: Tsui JKC, Calne DB. (Eds.). *Handbook of dystonia*. Marcel Dekker, New York 1995; 103-114.
4. Butler AG, Duffey PO, Hawthorne MR, Barnes MP. An epidemiologic survey of dystonia within the entire population of northeast England over the past nine years. En: Fahn S, Hallett M, DeLong MR. (Eds.). *Advances in Neurology. Dystonia 4*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004; 4: 95-99.
5. The Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol* 2000; 247: 787-792.
6. Fukuda H, Kusumi M, Nakashima K. Epidemiology of primary focal dystonias in the western area of Tottori prefecture in Japan: Comparison with prevalence evaluated in 1993. *Mov Disord* 2006; 21: 1503-1506.
7. Matsumoto S, Nishimura M, Shibasaki H, Kaji R. Epidemiology of primary dystonias in Japan: Comparison with Western countries. *Mov Disord* 2003; 18: 1196-1198.
8. Sugawara M, Watanabe S, Toyoshima I. Prevalence of dystonia in Akita Prefecture in Northern Japan. *Mov Disord* 2006; 20: 1047-1049.
9. Asgeirsson H, Jakobsson F, Hjaltason H, Jonsdottir H, Sveinbjornsdottir S. Prevalence study of primary dystonia in Iceland. *Mov Disord* 2006; 21: 293-298.
10. Le KD, Nilsen B, Dietrichs E. Prevalence of primary focal and segmental dystonia in Oslo. *Neurology* 2003; 61: 1294-1296.
11. Duarte J, Mendoza A, García MT. Epidemiología de la distonía primaria. *Rev Neurol* 1999; 29: 884-886.
12. Zilber N, Korczyn AD, Kahana E, Fried K, Alter M. Inheritance of idiopathic torsion dystonia among Jews. *J Med Genet* 1984; 21: 13-20.



13. Bartolomé M, Fanjul S, Cantarero S, Hernández J, García Ruiz PJ. Distonías focales primarias: Estudio descriptivo de 205 pacientes. *Neurología* 2003; 18: 59-65.
14. De Carvalho Aguiar PM, Ozelius LJ. Classification and genetics of dystonia. *Lancet Neurol* 2002; 1: 316-325.
15. Klein C, Ozelius LJ. Dystonia: Clinical features, genetics, and treatment. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 491-497.
16. Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. En: Fahn S, Marsden CD, DeLong MR. (Eds.). *Advances in Neurology: Dystonia 3*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1998; 78: 1-10.
17. Greene P, Kang UJ, Fahn S. Spread of symptoms in idiopathic torsion dystonia. *Mov Disord* 1995; 10: 143-152.
18. Weiss EM, Hershey T, Karimi M, et al. Relative risk of spread of symptoms among the focal onset primary dystonias. *Mov Disord* 2006; 21: 1175-1181.
19. Chuang C, Fahn S, Frucht SJ. The natural history and treatment of acquired hemidystonia: Report of 33 cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 59-67.
20. Fahn S, Willians D. Psychogenic dystonia. En: Fahn S, Marsden CD, Calne DB. (Eds.). *Advances in Neurology: Dystonia 2*. 2ª ed. Raven Press, New York 1988; 50: 431-451.
21. Calne DB, Lang AE. Secondary dystonia. En: Fahn S, Marsden CD, Calne DB. (Eds.). *Advances in Neurology: Dystonia 2*. 2ª ed. Raven Press, New York 1988; 50: 9-34.
22. Barclay CL, Lang AE. Other secondary dystonias. En: Tsui JKC, Calne DB, eds. *Handbook of dystonia*. Marcel Dekker, New York 1995; 267-305.
23. Bhidayasiri R. Dystonia: Genetics and treatment update. *The Neurologist* 2006; 12: 74-85.
24. Bressmann SB, Sabatti C, Raymond D, et al. The DYT phenotype and guidelines for diagnostic testing. *Neurology* 2000; 54: 1746-1752.
25. Klein C, Brin MF, de León D, et al. De novo mutations (GAG deletion) in the DYT1 gene in two non-Jewish patients with early-onset dystonia. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1133-1136.
26. Ozelius LJ, Hewett J, Page CE, Bressman SB, Kramer PL, Shalish C. The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat Genet* 1997; 17: 40-48.



27. Fouad GT, Servidei S, Durcan S, Bertini E, Ptacek LJ. A gene for familial paroxysmal dyskinesia (FPD1) maps to chromosome 2q. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 135-139.
28. Auburger G, Ratzlaff T, Lunkes A, et al. A gene for autosomal dominant paroxysmal choreoathetosis/spasticity (CSE) maps to the vicinity of a potassium channel gene cluster on chromosome 1p, probably within 2 cM between D1S443 and D1S197. *Genomics* 1996; 31: 90-94.
29. Tomita H, Nagamitsu S, Wakui K, et al. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis locus maps to chromosome 16p11.2-q12.1. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1688-1697.
30. Asmus F, Zimprich A, Tezenas du Montcel S, et al. Myoclonus-dystonia syndrome: epsilon-sarcoglycan mutations and phenotype. *Ann Neurol* 2002; 52: 489-492.
31. Klein C, Liu L, Doheny D, Kock N, Muller B, de Carvalho Aguiar P. Epsilon-sarcoglycan mutations found in combination with other dystonia gene mutations. *Ann Neurol* 2002; 52: 675-679.
32. De Carvalho Aguiar P, Sweadner KJ, Penniston JT, et al. Mutations in the Na(+)/K(+)-ATPase alpha-3 gene ATP1A3 are associated with rapid-onset dystonia parkinsonism. *Neuron* 2004; 43: 169-175.
33. Friedman J, Standaert D. Dystonia and its disorders. *Neurologic Clinics* 2001; 19: 681-705.
34. Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, et al. Systematic review on the diagnosis and treatment on primary idiopathic dystonia and dystonia plus syndromes: Report of an EFNS/MDESES Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 433-444.
35. Tarsy D, Simon DK. Dystonia. *N Eng J Med* 2006; 355: 818-829.
36. Hutchison WD, Lang AE, Dostrovsky JO, Lozano AM. Pallidal neuronal activity: Implications for models of dystonia. *Ann Neurol* 2003; 53: 480-488.
37. Vitek JL. Pathophysiology of dystonia: A neuronal model. *Mov Disord* 2002; 17(Suppl. 3): S49-62.
38. Vitek JL, Chockkan V, Zhang JY, et al. Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Ann Neurol* 1999; 46: 22-33.
39. Vitek JL, Giroux M. Physiology of hypokinetic and hyperkinetic movement disorders: Model for dyskinesia. *Ann Neurol* 2000; 47(Suppl. 1): S131-140.
40. Starr PA., Rau GM, Davis V, et al. Spontaneous pallidal neuronal activity in human dystonia: Comparison with Parkinson's disease and normal macaque. *J Neurophysiol* 2005; 93: 3165-3176.



41. Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Warner T, Playford ED, Marsden CD, Brooks DJ. Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia. *Ann Neurol* 1995; 37: 363-372.
42. Playford, ED, Jenkins W, Ceballos-Baumann AO, et al. Increased activation of frontal areas during arm movement in idiopathic torsion dystonia. *Mov Disord* 1998; 13: 309-318.
43. Eidelberg D, Moeller D, Antonini A, et al. Functional brain networks in DYT1 dystonia. *Ann Neurol* 1998; 44: 303-312.
44. Detante O, Vercueil L, Thobois S, et al. Globus pallidus internus stimulation in primary generalized dystonia: A H215O PET study. *Brain* 2004; 127: 899-908.
45. Hallett M. The neurophysiology of dystonia. *Arch Neurol* 1998; 55: 601-603.
46. Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 1998; 121: 1195-1212.
47. Hallett M. Dystonia: Abnormal movements result from loss of inhibition. *Adv Neurol* 2004; 94: 1-11.
48. Abbruzzese G, Berardelli A. Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord* 2003; 18: 231-240.
49. Bara-Jiménez, W, Catalán M J, Hallett M, Gerloff C. Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann Neurol* 1998; 44: 828-831.
50. McKenzie, AL, Nagarajan S, Roberts T, Merzenich M, Byl N. Somatosensory representation of the digits and clinical performance in patients with focal hand dystonia. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82: 737-749.
51. Byl NN, Merzenich MM, Jenkins WM. A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology* 1996; 47: 508-520.
52. Byl NN. Focal hand dystonia may result from aberrant neuroplasticity. *Adv Neurology* 2004; 94: 19-28.
53. Quartarone A, Siebner HR, Rothwell JC. Task-specific hand dystonia: Can too much plasticity be bad for you? *TINS* 2006; 29: 193-200.
54. Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V et al. Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain* 2003; 126: 2586-2596.
55. Candia V, Schäfer T, Taub E, et al. Sensory motor retuning: A behavioral treatment for focal hand dystonia of pianists and guitarists. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 1342-1348.



56. Priori A, Pesenti A, Cappellari A, et al. Limb immobilization for the treatment of focal occupational dystonia. *Neurology* 2001; 57: 405-409.
57. Deuschl G, Heinen F, Kleedorfer B, Wagner M, Lücking CH, Poewe W. Clinical and polymyographic investigation of spasmodic torticollis. *J Neurol* 1992; 239: 9-15.
58. Hughes M, McLellan DL. Increased co-activation of the upper limb muscles in writer's cramp. *J Neurol Neurosurg Psych* 1985; 48: 782-787.
59. Chen R, Wassermann EM, Canos M, Hallett M. Impaired inhibition in writer's cramp during voluntary muscle contraction. *Neurology* 1997; 49: 1054-1059.
60. Ikoma K, Samii A, Mercuri B, Wassermann EM, Hallett M. Abnormal cortical motor excitability in dystonia. *Neurology* 1996; 46: 1371-1376.
61. Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC, Inzelberg R, Kujirai T. Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 493-498.
62. Tolosa E, Montserrat L, Bayés A. Blink reflex studies in focal dystonias: enhanced excitability of brainstem interneurons in cranial dystonia and spasmodic torticollis. *Mov Disord* 1988; 3: 61-69.
63. Becker G, Naumann M, Scheubeck M, et al. Comparison of transcranial sonography, magnetic resonance imaging, and single photon emission computed tomography findings in idiopathic spasmodic torticollis. *Mov Disord* 1997; 12: 79-88.
64. Naumann M, Becker G, Toyka KV, Supprian T, Reiners K. Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography. *Neurology* 1996; 47: 1284-1290.
65. Becker G, Berg D. Neuroimaging in basal ganglia disorders: Perspectives for transcranial ultrasound. *Mov Disord* 2001; 16: 23-32.
66. Van Eimeren T, Siebner HR. An update on functional neuroimaging of parkinsonism and dystonia. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 412-419.
67. Burke RE, Fahn S, Marsden CD, et al. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 1985; 35: 73-77.
68. Krystkowiak P, du Montcel ST, Vercueil L, et al. Reliability of the Burke-Fahn-Marsden scale in a multicenter trial for dystonia. *Mov Disord* 2007; 22: 685-689.
69. Comella CL, Leurgans S, Wu J, Stebbins GT, Chmura T, The Dystonia Study Group. Rating scales for dystonia: A multicenter assessment. *Mov Disord* 2003; 18: 303-312.



70. Barry MJ, VanSwearingen JM, Albright AL. Reliability and responsiveness of the Barry-Albright Dystonia Scale. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 404-411.
71. Fahn S. Assessment of the primary dystonias. En: Munsat TL. (Ed.). *Quantification of neurologic deficit*. Butterworth Publishers, Boston 1989; 241-270.
72. Lindeboom R, De Haan R, Aramideh M, Speelman JD. The Blepharospasm Disability Scale: An instrument for the assessment of functional health in blepharospasm. *Mov Disord* 1995; 10: 444-449.
73. Consky ES, Lang AE. Clinical assessments of patients with cervical dystonia. En: Jankovic J, Hallett M. (Eds.). *Therapy with botulinum toxin*. Marcel Dekker, Inc., New York 1994; 211-237.
74. Consky E, Basinski A, Belle L, Ranawaya R, Lang AE. The Toronto Western spasmodic torticollis rating scale (TWSTRS): Assessment of validity and inter-rater reliability. *Neurology* 1990; 40(Suppl. 1): 445.
75. Tarsy D. Comparison of clinical rating scales in treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Mov Disord* 1997; 12: 100-102.
76. O'Brien C, Brashear A, Cullis P, et al. Cervical dystonia severity scale reliability study. *Mov Disord* 2001; 16: 1086-1090.
77. Wissel J, Kabus C, Wenzel R, et al. Botulinum toxin in writer's cramp: Objective response evaluation in 31 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 172-175.

CAPÍTULO 2

TRATAMIENTO

Fármacos de uso sistémico/intratecal

Anticolinérgicos

Recientemente, una revisión sobre el tratamiento de la distonía de la EFNS (European Federation of Neurological Societies) sugería recomendaciones que contrastan en buena parte con el tratamiento clásico (1), especialmente respecto a fármacos tan utilizados como los anticolinérgicos, las benzodiazepinas o el baclofeno. Ya que por el momento el tratamiento de la distonía es empírico, al carecer de base racional y fisiopatológica demostrada (2), es importante, al menos, basarse en la evidencia científica.

Los fármacos anticolinérgicos más utilizados han sido el trihexifenidilo (Artane[®]), el biperideno (Akineton[®]), el mesilato de benzotropina (Cogetin[®]), la orfenadrina (Norflex[®]) y la prociclidina (Kemadren[®]). Estos compuestos son bastante mejor tolerados por los niños que por los adultos, ya que los efectos secundarios (retención urinaria, dificultades de memoria y síndrome confusional) son mucho más notables en estos últimos. La eliminación del trihexifenidilo es rápida (vida media $3,7 \pm 0,4$ horas), pero la respuesta clínica no guarda relación con las concentraciones plasmáticas del fármaco (2).

El primer estudio moderno con anticolinérgicos fue llevado a cabo por Fahn, quien en un estudio abierto demostró que los anticolinérgicos a dosis elevadas eran más eficaces en los niños distónicos que en los adultos (3). Estos resultados se confirmaron poco después en dos estudios con trihexifenidilo frente a placebo en la distonía de comienzo en la infancia (4, 5). Sin embargo, un estudio transversal en distonía craneal del adulto no mostró diferencias entre los anticolinérgicos y el placebo (6). Tampoco un estudio retrospectivo de clase IV encontró ventajas significativas de los anticolinérgicos en el tratamiento de la distonía del adulto (7). Con todo, hay unas pocas descripciones de distonía idiopática del adulto tratada con anticolinérgicos con muy buen efecto clínico, e incluso con un drástico empeoramiento tras la retirada (8). También se han usado los anticolinérgicos en pacientes con distonía secundaria y hemidistonía, en general con un resultado pobre (9). Ocasionalmente, se han usado en el síndrome de Pisa con buen resultado (10).



Finalmente, el empleo de los anticolinérgicos en las distonías focales comenzó a abandonarse desde la introducción de la toxina botulínica. Una revisión comparativa entre ambos fármacos mostró las ventajas de la toxina respecto a los anticolinérgicos (11).

RECOMENDACIÓN

Grado C. Los anticolinérgicos son eficaces en la distonía idiopática infantil (nivel de evidencia III-IV).

Grado C. Los anticolinérgicos son posiblemente eficaces en la distonía del adulto. Aunque se han usado durante décadas para esta indicación, la evidencia científica es poco sólida (mayoritariamente estudios de nivel IV, con series heterogéneas y resultados a veces contradictorios). La respuesta es mucho menos predecible que en niños y los efectos secundarios mayores. Pueden ser útiles en determinados casos resistentes a otras terapias.

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas se han utilizado profusamente en el tratamiento de la distonía. Estos fármacos modulan sinérgicamente la transmisión GABA y actúan en la sinapsis gabaérgica a nivel postsináptico. Es posible que la eficacia de estos fármacos se deba a su acción como relajantes musculares asociada a su actividad inhibitoria a nivel espinal y supraespinal.

No existen estudios de calidad sobre el uso de las benzodiazepinas en la distonía idiopática. Se han publicado diversas series, generalmente observacionales, que indican una eficacia modesta (12-14). Ocasionalmente se ha comunicado un efecto beneficioso en distonías paroxísticas (15) y distonías secundarias (16).

RECOMENDACIÓN

Grado C. Las benzodiazepinas son posiblemente eficaces en el tratamiento de la distonía, aunque su eficacia es generalmente muy modesta. Los estudios que avalan su utilización son mayoritariamente de baja calidad (nivel de evidencia IV)

Baclofeno intratecal

El baclofeno (Lioresal®) ha sido ampliamente utilizado en el tratamiento de la espasticidad y la distonía con resultados generalmente modestos. Es un deriva-



do lipófilico del GABA que penetra bien la barrera hematoencefálica. Su acción es depresora de las motoneuronas e interneuronas, pero con un perfil electrofisiológico y farmacológico distinto del GABA (17). El baclofeno intratecal fue inicialmente utilizado en el tratamiento de la espasticidad y hay estudios controlados que demuestran su eficacia en esta patología (18, 19).

Paradójicamente, en la actualidad hay mucha más información sobre la utilidad del baclofeno intratecal que sobre el baclofeno oral en el tratamiento de la distonía, pero la mayor parte de los trabajos son series abiertas (20-24). En nuestro país, el grupo de Chacón ha acumulado una considerable experiencia en los últimos años (23, 25). Solo se ha publicado un estudio controlado sobre baclofeno intratecal en una serie corta de pacientes con distonía asociada a distrofia simpática (24). En cualquier caso, el protocolo de baclofeno intratecal en la distonía es similar al que se aplica en la espasticidad (18). La dosis inicial se sitúa en 25 microgramos, que se irán incrementando progresivamente hasta alcanzar los 100 microgramos. La respuesta al tratamiento es muy variable (20-25).

RECOMENDACIÓN

Grado C. El baclofeno intratecal puede ser eficaz en el tratamiento de la distonía grave, especialmente la asociada a espasticidad, resistente a otras terapias. La respuesta es muy variable. Solo hay un estudio cruzado ciego en una serie muy corta de pacientes (24); el resto son series cortas de nivel IV.

Baclofeno oral

El baclofeno oral fue inicialmente usado para el alivio de la espasticidad, aunque solo existe un estudio de calidad que lo avale para esta indicación (26). En distonía, el baclofeno se viene recomendando desde hace muchos años (27, 28) pero sorprende la escasa calidad de las publicaciones que lo sostienen: todas son opiniones de expertos o series abiertas pocas numerosas (27-29). Además, la respuesta es impredecible y solo un pequeño porcentaje de pacientes conseguirá un control adecuado.

RECOMENDACIÓN

No hay suficiente información para recomendar el baclofeno oral en el tratamiento de la distonía.



Levodopa

No hay estudios aleatorizados controlados que hayan estudiado la eficacia de la L-dopa en el tratamiento de la distonía. Algunos estudios no controlados, con escaso número de pacientes, han mostrado resultados contradictorios. Mientras que en algunos de ellos se demuestra una mejoría clínica (30, 31), otros encuentran incluso un empeoramiento de la distonía (32). Un cuestionario planteado entre neurólogos y pacientes concluía que la L-dopa no tenía ninguna influencia en la clínica de la distonía (33).

La enfermedad de Segawa es la única forma de distonía con buena respuesta a este fármaco, por lo que también se la conoce como “distonía que responde a L-dopa” (34, 35). En todos los pacientes con distonía generalizada está indicado un ensayo terapéutico con L-dopa para excluir esta posibilidad. Las dosis no están establecidas (100-750 mg/día), ni tampoco el tiempo mínimo de ensayo, aunque se estima que debe prolongarse durante al menos un mes (34, 35).

RECOMENDACIÓN

Grado C. La L-dopa es el tratamiento de elección en la enfermedad de Segawa. No hay evidencia científica para el empleo de L-dopa en el tratamiento de la distonía en otros supuestos.

Agonistas dopaminérgicos

En los últimos 40 años se han ensayado diversos agonistas dopaminérgicos en el tratamiento de la distonía, incluyendo apomorfina, bromocriptina, lisurida y pramipexol. La información disponible se basa en casos anecdóticos, opiniones de expertos o series muy cortas (36-41). Un estudio controlado no mostró mejoría de la distonía cervical con bromocriptina (39).

RECOMENDACIÓN

No existe suficiente evidencia científica para recomendar el uso de agonistas dopaminérgicos en ningún tipo de distonía.

Neurolepticos

Los bloqueadores dopaminérgicos han sido utilizados largo tiempo para el tratamiento de la distonía, pero no se han publicado estudios controlados de cali-



dad que avalen su uso. La evidencia de su utilidad se basa en casos aislados o en series de pocos casos (42, 50).

RECOMENDACIÓN

Grado C. Los neurolépticos posiblemente son eficaces en el tratamiento de la distonía. No obstante, la calidad de los trabajos es pobre (nivel de evidencia IV) y la mejoría generalmente escasa e impredecible.

Tetrabenazina

Es un bloqueador reversible presináptico de las aminas biógenas (adrenalina, serotonina y dopamina). Se ha ensayado en el tratamiento de distintos trastornos del movimiento, incluidas la corea, la discinesia tardía y la distonía idiopática. No está comercializado en España y se obtiene como medicamento extranjero. En un estudio doble ciego en 12 pacientes con distonías tratados con tetrabenazina se constató mejoría en todos ellos (51). Posteriormente, estudios más amplios no aleatorizados sugirieron mejorías moderadas en la distonía idiopática (52, 53).

RECOMENDACIÓN

Grado C. La tetrabenazina es probablemente eficaz en la distonía. No obstante, la evidencia científica es de baja calidad (nivel de evidencia IV).

Anticomiciales

La información disponible sobre la eficacia de determinados fármacos antiepilépticos en el tratamiento de la distonía se basa en casos aislados, series cortas, estudios no controlados, o controlados pero con un número escaso de pacientes (54-61). Se han publicado dos estudios controlados con placebo y con un pequeño número de pacientes en los que se ensayó el ácido valproico (60) y la vigabatrina (61). Ambos fueron negativos.

RECOMENDACIÓN

Grado C. El ácido valproico y la vigabatrina no han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la distonía (nivel de evidencia IV), por lo que no se consideran indicados. No hay suficiente información para recomendar o no el resto de anti-



comiciales en la distonía. Los datos, basados en estudios de baja calidad, son contradictorios o poco consistentes.

Litio

Se han publicado casos aislados o series abiertas sobre el uso de sales de litio en pacientes con distonía, ocasionalmente con resultado positivo (62, 63). Sin embargo, un estudio controlado en seis pacientes no mostró diferencias significativas (64).

RECOMENDACIÓN

Grado C. El litio no ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de pacientes con distonía idiopática. Este fármaco no se considera indicado en el tratamiento de la distonía.

Mexiletina

Dos estudios abiertos sugieren la eficacia de este fármaco en pacientes con distonía (65, 66). No hay confirmación en estudios controlados.

RECOMENDACIÓN

Grado C. La mexiletina es posiblemente eficaz en el tratamiento de la distonía cervical y la generalizada. No obstante, la evidencia científica es de baja calidad (nivel IV). Este fármaco se considera marginal en el tratamiento de la distonía cervical. Tal vez podría ser una alternativa en pacientes con distonía cervical que no responde a los métodos habituales.

Triple cóctel de Marsden

El triple cóctel (tetrabenazina, pimozida y un anticolinérgico) se propuso como una alternativa para pacientes con distonía generalizada muy grave resistente a otras terapias. Sin embargo, el fundamento científico de este tratamiento es muy débil y solo se han publicado al respecto estudios abiertos o retrospectivos (67, 68).

RECOMENDACIÓN

Grado C. El triple cóctel (tetrabenazina, pimozida y un anticolinérgico) es posiblemente eficaz en los pacientes con distonía grave que no responde a otros tratamientos. La evidencia científica es de baja calidad (nivel IV).



Nabilona

La nabilona es un agonista sintético de los receptores cannabinoides, que se encuentran en las terminales GABA. Su activación reduce la recaptación de GABA. En un estudio aleatorizado, doble ciego, cruzado con placebo, la nabilona no mejoró significativamente la distonía (69).

RECOMENDACIÓN

Grado B. La nabilona no es eficaz en el tratamiento de la distonía primaria (nivel de evidencia II).

Fármacos de uso local

Toxina botulínica tipo A en distonías focales

Blefarospasmo

El blefarospasmo fue la primera distonía en la que se usó la toxina botulínica tipo A (TBA); tal vez por ello algunos de los primeros trabajos fueron metodológicamente deficientes y/o con un número escaso de pacientes.

En varios estudios clínicos con diseño doble ciego, en los que participaron aproximadamente 80 pacientes con blefarospasmo, se obtuvo una mejoría notable en el 66-98% de los casos. Estos datos confirmaron la eficacia del tratamiento con TBA en esta enfermedad (70-76) y, a pesar de las deficiencias metodológicas de la mayoría de ellos (algunos datan de los años ochenta del pasado siglo), la experiencia clínica general atestigua la utilidad de este fármaco en el tratamiento del blefarospasmo (75, 76). Recientemente, un informe Cochrane comentaba los problemas metodológicos de los primeros trabajos con TBA en pacientes con blefarospasmo y, aun así, reconocía que la TBA es el fármaco de elección en este proceso (74).

La técnica de infiltración es sencilla, pero es imprescindible aprenderla en un centro con suficiente experiencia.



RECOMENDACIÓN

Grado A. La TBA es eficaz en el blefarospasmo. La TBA es actualmente el tratamiento de elección en esta forma de distonía.

Distonía oromandibular

La distonía oromandibular es compleja. A diferencia del blefarospasmo, que es relativamente uniforme, la distonía oromandibular es muy variable (14, 63) y puede ser de oclusión (afectación de maseteros y temporales) o de apertura (afectación de pterigoideos) (63). También puede incluir un movimiento de lateralidad o de protrusión mandibular. Con esta complejidad, no es de extrañar que sean escasos los estudios homogéneos y que no se haya llevado a cabo ninguno, que sepamos, a doble ciego y controlado (77-80). La mayor parte de las series son cortas y se limitan a la experiencia clínica de los autores.

Para la aplicación de TBA en pterigoideos es conveniente la colaboración de un especialista en cirugía maxilofacial, familiarizado con la anatomía de la zona.

La infiltración de TBA en músculos de la lengua (geniogloso, hiogloso) en las distonías linguales se acompaña de un alto riesgo de aparición de disfagia e incluso de neumonía por aspiración, por lo que este tratamiento debe considerarse con cautela en distonías linguales y reservarse sólo para los casos muy graves de protrusión distónica de la lengua.

RECOMENDACIÓN

Grado C. La TBA es eficaz en la distonía oromandibular, especialmente de oclusión (nivel de evidencia IV).

Distonía cervical

Inmediatamente tras el uso de la TBA en el blefarospasmo, este fármaco se aplicó a la distonía cervical. La evidencia sobre la efectividad de la TBA en la distonía cervical descansa sobre varios artículos (81-87), algunos de ellos ya clásicos (81-83). La TBA es eficaz en el tratamiento de la distonía cervical. Según estudios controlados y abiertos, entre un 60 y un 80% de los pacientes tratados mejoran sustancialmente, especialmente el dolor. Las dosis de TBA empleadas varían en un



amplio margen: como regla general, 150-300 unidades de TBA americana (Botox[®], Allergan); 500-1.000 unidades de TBA británica (actualmente Dysport[®], Ipsen) y 100-200 unidades de TBA NT 201 (Xeomin[®], Merz). La duración del efecto oscila entre 8 y 12 semanas y entre sus efectos secundarios destacan la disfagia y el dolor local, generalmente de intensidad moderada y que no obligan a interrumpir el tratamiento. La infiltración es más compleja que en el blefarospasmo y la diversidad de patrones de distonía cervical y el número de músculos implicados hace necesario un aprendizaje en un centro con experiencia. La TBA ha desplazado al resto de fármacos como primera alternativa en la distonía cervical.

RECOMENDACIÓN

Grado A. La TBA es eficaz en la distonía cervical. Actualmente es el tratamiento de elección en esta distonía.

Distonía laríngea

Inmediatamente tras el empleo de la TBA en distonía craneocervical, se comenzó a usar el fármaco en la distonía laríngea (88-91), distonía focal con escasa o nula respuesta a otros fármacos.

Que sepamos, solo hay un estudio doble ciego sobre la utilidad de la TBA en la distonía laríngea (92), ciertamente meritorio por la complejidad del procedimiento. El estudio objetivó una mejoría notable en los patrones acústicos con TBA respecto a placebo. Sorprende una respuesta tan clara con una muestra tan pequeña (solo 13 pacientes), pero la experiencia acumulada en otras series confirma que la efectividad de la TBA en la distonía laríngea de aducción es elevada (88-94).

En la actualidad, se emplea la técnica tradicional transcutánea, y también la transoral mediante fibro o bien aguja curva (92-94). Esta última técnica se ha comparado con el procedimiento clásico transcutáneo (94); los resultados son al menos igual de favorables, con la ventaja de la visión y el control directo de la infiltración.

La distonía laríngea de abducción no responde tan bien al tratamiento, la técnica de infiltración es más compleja y los resultados mucho más inciertos (91). No existen estudios controlados con TBA en esta variante de distonía laríngea.



RECOMENDACIÓN

Grado B. La TBA es eficaz en el tratamiento de la distonía laríngea de aducción. La TBA se considera el tratamiento de elección en pacientes con distonía laríngea de aducción.

Distonía de un miembro superior

La TBA viene siendo desde hace veinte años el tratamiento más usado para la distonía del escribiente (95); sin embargo, hay solo dos estudios controlados que han explorado su eficacia. El primer estudio (96) incluyó 20 pacientes y, aunque concluyó que la TBA era superior al placebo, sólo en 4 pacientes el tratamiento fue eficaz desde el punto de vista funcional. El segundo estudio, más elaborado y publicado muy recientemente, incluyó 40 pacientes. El resultado fue positivo para los pacientes tratados con TBA y al cabo de un año la mitad de ellos prefirieron este tratamiento (97). La TBA es el único tratamiento eficaz en el espasmo del escribiente, pero los resultados no son tan espectaculares como en otros tipos de distonías focales.

No hay estudios controlados en otras formas de distonía focal de miembro superior, incluida la distonía ocupacional del músico, sino solo series muy heterogéneas (98) y publicaciones de casos aislados o series muy pequeñas en otros tipos de distonía de miembro superior tratada con TBA (99).

RECOMENDACIÓN

Grado A. La TBA es eficaz en la distonía del escribiente (nivel de evidencia I), aun cuando el resultado funcional es generalmente escaso.

Grado C. La TBA es probablemente eficaz en otras distonías focales de miembro superior.

Distonía de un miembro inferior

La distonía de miembro inferior es menos variable en sus manifestaciones que la de miembro superior. La distonía de la pierna suele adoptar postura en equino e inversión del pie (100-101). La mayor parte de las distonías de miembro inferior en el adulto son secundarias, aunque recientemente se han observado adultos con distonía de la pierna aislada, aparentemente idiopática (102, 103).



Solo hay información de casos aislados o series abiertas sobre el uso de TBA en distonía de miembro inferior. No disponemos de estudios controlados.

RECOMENDACIÓN

Grado C. La TBA es probablemente eficaz en la distonía de miembro inferior.

Características y diferencias de distintos preparados de toxina botulínica tipo A

Actualmente hay dos preparados de TBA disponibles en España: Botox[®], de Allergan, y Dysport[®], de Ipsen. En los próximos meses saldrá al mercado una tercera TBA: Xeomin[®], de Merz. Existen diferencias en la composición y excipiente de estas toxinas. La curva dosis-respuesta es diferente para cada preparado, especialmente entre Botox[®] y Dysport[®] (104), así como su perfil de seguridad (105, 106). Por ello, las distintas formulaciones no son intercambiables entre sí. La equivalencia de dosis entre distintos preparados varía notablemente en los distintos trabajos consultados, entre 5:1 y 1:1 (104-111). Con esta dispersión, no es posible establecer una equivalencia de dosis práctica entre Botox[®] y Dysport[®]. La equivalencia de dosis entre Botox[®] y Xeomin[®] tampoco está establecida con precisión, pero clínicamente parecen ser similares (112, 113).

En nuestro conocimiento sólo hay un estudio comparativo razonablemente fiable sobre la efectividad clínica de distintos preparados de TBA (114). Los autores emplearon Botox[®] y Dysport[®], de forma cruzada en cada individuo, en una gran serie de pacientes con blefarospasmo suponiendo una equivalencia de dosis de 4:1. El efecto clínico fue similar en intensidad de respuesta y duración con Botox[®] o Dysport[®], aunque se observó una incidencia ligeramente mayor de efectos secundarios (especialmente ptosis) con Dysport[®]. Además, se han publicado recientemente estudios de no inferioridad entre Botox[®] y la nueva TBA Xeomin[®] que sugieren que esta no es inferior a aquella (112, 113). Probablemente, la TBA, en cualquiera de sus preparados, posee un "efecto techo" desde el punto de vista clínico, ya que no es posible incrementar su efecto ni siquiera añadiendo otro serotipo de TB al tratamiento (115). Esto podría explicar la aparente similitud de efectos con diferentes preparados.



RECOMENDACIÓN

Grado A. Los tres preparados de TBA son eficaces en la distonía focal (los tres han sido ensayados con éxito en el blefaroespasma y la distonía cervical).

Grado C. Los estudios comparativos disponibles no demuestran la superioridad clínica de un preparado sobre otro.

Otros serotipos de toxina botulínica en distonías focales

Con la masiva utilización de la TBA en las distonías focales, especialmente la distonía cervical, se comprobó que un pequeño porcentaje de pacientes no respondía a la TBA (116, 117). De estos pacientes, una fracción desarrollaba anticuerpos antitoxina, posiblemente causantes de la resistencia. Desde entonces se han investigado otros serotipos de toxina botulínica, incluyendo B, F y C (118-123). Hasta la fecha, además de la TBA, sólo la toxina botulínica tipo B (TBB) ha sido comercializada en España.

La TBB se ha ensayado en la distonía cervical, tanto en pacientes resistentes como sensibles a la TBA (118-120). La TBB es eficaz en este contexto, aunque hay que notar la presencia relativamente alta de efectos secundarios de origen autónomo (ojo seco, boca seca, alteraciones de la acomodación ocular). La TBB es eficaz en la distonía cervical. La efectividad y la duración del efecto clínico son similares a las de la TBA (118-120). El problema fundamental de la TBB es su alta capacidad inmunógena, los pacientes tratados con esta toxina desarrollan anticuerpos anti TBB con rapidez (124-129). Además, ya que existe inmunogenidad cruzada entre la TBA y la TBB, la presencia de anticuerpos anti TBB con frecuencia induce anticuerpos anti TBA y viceversa (128,129). Con todo, la TBB es una opción a tener en cuenta en pacientes con resistencia secundaria a la TBA.

RECOMENDACIÓN

Grado A. La TBB es eficaz en la distonía cervical (nivel de evidencia I). La TBB probablemente sea el tratamiento de elección para pacientes con distonía cervical resistente a la TBA.



Fenol y alcohol en distonías focales

Solo disponemos de casos aislados o series reducidas de pacientes tratados con estos fármacos (nivel de evidencia IV). El fenol intramuscular se ha empleado anecdóticamente para enfermedades relacionadas con trastornos del movimiento. En la distonía cervical se ha usado fenol al 1% en pacientes resistentes a la TBA, ocasionalmente con efecto positivo (130-131).

El etanol puro con lidocaína (1 ml de lidocaína al 1% y el mismo volumen de alcohol al 99%), se ha utilizado con cierto beneficio en el tratamiento de la distonía cervical (132).

También se ha ensayado la mezcla de xilocaína al 0,5% y etanol al 99,5% en pacientes con blefarospasmo (133) y el bloqueo aferente en casos de distonía oromandibular resistente a otros tratamientos médicos (134). Finalmente, hay casos aislados de utilización del alcohol en distonías ocupacionales como el espasmo del escribiente tras el fallo de la toxina botulínica (135).

RECOMENDACIÓN

Grado C. El alcohol y el fenol son posiblemente eficaces en las distonías focales, aunque la evidencia científica es baja. Estos fármacos se consideran marginales en el tratamiento de la distonía. Pueden ser una alternativa en pacientes con distonía cervical que no responden a TBA ni TBB.

Distonías con tratamiento específico

Enfermedad de Wilson

La distonía, focal o generalizada, es uno de los elementos más característicos de la enfermedad de Wilson (136, 137). El tratamiento farmacológico de la enfermedad de Wilson está orientado a prevenir la acumulación de cobre o revertir sus efectos tóxicos reduciendo la absorción, induciendo la síntesis de proteínas celulares endógenas como las metalotioneínas, promoviendo la excreción de cobre por la orina o la bilis, o mediante una combinación de estos mecanismos. Los fármacos que actúan eliminando cobre (quelantes) incluyen el dimercaptopropanol (BAL), la trientina (tetramina trietileno 2HCl), la penicilamina (dimetilcis-



teína) y el tetratiomolibdato. El sulfato de cinc estimula las metalotioneínas entéricas e inhibe la absorción intestinal de cobre. Para algunos autores este tratamiento es el más seguro y de más fácil manejo, por lo que lo recomiendan para terapias prolongadas en niños (137-140).

Fármacos quelantes

PENICILAMINA

Hay una gran experiencia clínica con el uso de la penicilamina en la enfermedad de Wilson (137, 139, 140). En las series publicadas, alrededor de un 70% de los pacientes mejoran significativamente los síntomas neurológicos. En algunas series, los pacientes con síntomas distónicos tienen peor pronóstico. La dosis recomendada de penicilamina oscila entre 250 y 1.800 mg (dosis media: 1 g/día).

La penicilamina es un fármaco con abundantes efectos secundarios. Entre los efectos precoces se incluye el empeoramiento de los síntomas neurológicos, a veces con un resultado devastador. Esto puede ocurrir en un 50% de los pacientes y, de estos, la mitad presentará un deterioro irreversible. Los efectos secundarios del tratamiento prolongado con penicilamina son de tipo inmunitario e incluyen lupus eritematoso, síndrome de Goodpasture, epidermolisis bullosa y miastenia gravis. Estos efectos secundarios aparecen en aproximadamente un 5% de los pacientes (139, 140).

TRIENTINA

Al igual que la penicilamina, la trientina promueve la excreción de cobre por la orina. Contiene 4 grupos amino que pueden formar un compuesto en anillo al unirse al cobre. La trientina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Wilson en pacientes con intolerancia a la penicilamina, por lo que los resultados obtenidos de su utilización están sesgados. En la actualidad se considera una alternativa inicial aceptable para la enfermedad de Wilson (137). En todos los pacientes se observó un incremento de la excreción de cobre y una mejoría clínica significativa, y el empeoramiento clínico producido por la penicilamina remitió, pero no así los efectos secundarios de tipo inmunitario. Aunque la trientina tiene una potencia menor como agente quelante que la penicilamina, se han descrito casos de toxicidad aguda durante las primeras semanas de tratamiento (proteinuria y depresión de la médula ósea). Los efectos secundarios



tardíos más frecuentemente observados son las alteraciones autoinmunitarias como el lupus eritematoso, el síndrome de Goodpasture o la miastenia gravis. Estudios experimentales en animales han demostrado que la trientina es teratógena, por lo que no debe administrarse a mujeres en edad fértil. Las dosis recomendadas son 1-1,5 g/día (141, 142).

Bloqueadores de la absorción de cobre

ACETATO DE CINCO

El acetato de cinc se ha convertido en el fármaco de elección en el tratamiento de mantenimiento. El cinc ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Wilson (143,144). Es eficaz incluso en los estadios presintomáticos de la enfermedad y carece de efectos tóxicos significativos. Se han publicado 141 casos de pacientes con enfermedad de Wilson que recibieron tratamiento con cinc (50-150 mg/día) como primera opción terapéutica con evolución favorable y un seguimiento clínico de más de 10 años. Hay un único estudio comparativo entre cinc y penicilamina que incluyó 67 pacientes y demostró que ambos son igualmente eficaces, aunque el cinc es mejor tolerado e induce menos efectos secundarios (145).

TETRATIOMOLIBDATO

Es un fármaco todavía no disponible comercialmente. Actúa inhibiendo la absorción intestinal de cobre, pero de una forma más rápida y eficaz que el cinc. Un reciente estudio doble ciego concluye que el tetratiomolibdato fue más eficaz que la trientina (146). La gran limitación de este fármaco es su uso restringido en investigación clínica, pero puede ser muy eficaz al inicio del tratamiento.

OTROS TRATAMIENTOS

La afectación hepática de los pacientes con enfermedad de Wilson generalmente conlleva una insuficiencia hepática y cirrosis. En estas circunstancias, el único tratamiento eficaz es el trasplante de hígado (147). Se han documentado casos aislados de pacientes con enfermedad de Wilson que recibieron un trasplante hepático y en la mayoría de los cuales se produjo una remisión de los síntomas neurológicos.



RECOMENDACIÓN

Grado C. La penicilamina, la trientina, el cinc y el tetratiomolibdato son eficaces en la enfermedad de Wilson. No se ha publicado ningún trabajo con nivel de evidencia I o II.

Grado C. No se ha establecido cuál de estos fármacos es más eficaz (a excepción del tetratiomolibdato comparado con la trientina).

Distonía inducida por fármacos

La distonía es uno de los movimientos involuntarios que con mayor frecuencia se relaciona con algunos tratamientos farmacológicos, especialmente con los bloqueantes dopaminérgicos presinápticos o postsinápticos (neurolépticos). Suelen aparecer a las pocas horas o días (distonía aguda) o tras varios meses o años de tratamiento prolongado (distonía tardía).

Aunque la distonía aguda tiende a remitir espontáneamente, las benzodiacepinas y los anticolinérgicos son los fármacos de elección (148). No se han llevado a cabo estudios controlados, pero sí estudios que demuestran que los anticolinérgicos pueden prevenir la aparición de distonía aguda relacionada con los neurolépticos (149). La distonía tardía no suele remitir espontáneamente. Los estudios sobre su tratamiento (tanto con fármacos sistémicos como con toxina botulínica tipo A) son abiertos y/o retrospectivos. El fármaco con mayor potencial en la discinesia tardía es la tetrabenazina, que mejora a la mayoría de los pacientes (150). También se han publicado casos aislados de mejoría de la distonía tardía con estimulación palidal (151).

RECOMENDACIÓN

Grado C. Los anticolinérgicos y benzodiacepinas son probablemente útiles en la distonía aguda.

Grado C. La tetrabenazina es probablemente útil en la distonía tardía.

Grado C. Las benzodiacepinas y la clozapina son posiblemente útiles en la distonía tardía.

Grado C. La toxina botulínica A es posiblemente útil en la distonía tardía focal.



Distonía sensible a la levodopa

La distonía con respuesta a levodopa se caracteriza por la presencia de una distonía que aparece en la infancia o la adolescencia, cursa con fluctuaciones diurnas de la sintomatología y muestra típicamente una respuesta espectacular al tratamiento con levodopa (152). La forma de presentación más habitual de la distonía que responde a la L-dopa es una distonía focal localizada en el pie o que afecta a toda la extremidad inferior, lo que da lugar a una evidente dificultad para la marcha. Existen múltiples estudios prospectivos en los que se valora la respuesta de la distonía al tratamiento con L-dopa pero ninguno alcanza un grado de evidencia I o II.

En cualquier caso, hoy se conoce que la distonía con respuesta a la L-dopa es una enfermedad más heterogénea de lo que anteriormente se pensaba y no todos los pacientes, especialmente aquellos con inicio tardío, responden de forma tan brillante a la levodopa (153).

RECOMENDACION

Grado C. La levodopa es eficaz en la enfermedad de Segawa. Sin embargo, no todos los pacientes con esta enfermedad responden de igual modo, especialmente los adultos.

Grado C. Está indicada una prueba con levodopa en niños con distonía, especialmente en aquellos que presentan fluctuaciones.

Cirugía

Tálamo

La talamotomía se ha empleado como tratamiento de la distonía desde los años sesenta del pasado siglo. La localización de las lesiones intratalámicas ha sido variable según los grupos, lo que ha dificultado la interpretación global de los resultados. Todos los estudios revisados son casos aislados o series abiertas (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C). Un metaanálisis sobre 834 pacientes distónicos sometidos a talamotomía sugiere que aproximadamente la mitad de ellos mejora al menos moderadamente (154). No hay un acuerdo uni-



versal sobre qué tipo de distonía (primaria o secundaria) responde mejor a la talamotomía. La talamotomía estereotáctica puede ser beneficiosa para algunos pacientes con distonía generalizada, pero la selección de los candidatos ideales es difícil y las complicaciones frecuentes. La estimulación talámica también se ha usado ocasionalmente en algunos casos de distonía, pero en la última década se ha sustituido por la estimulación palidal.

RECOMENDACIÓN

Grado C. La talamotomía (VOP/VOA) puede ser eficaz en determinados casos de distonía, pero la evidencia científica es escasa (nivel IV). Cualquier procedimiento de este tipo debería realizarse exclusivamente en centros con una amplia experiencia en intervenciones de cirugía estereotáctica para trastornos del movimiento.

Pálido interno

Diversos estudios sobre distonía generalizada se han dirigido a la diana posteroventral del pálido interno (155-158). En una serie amplia, la estimulación del pálido medio mejoró de forma significativa (90%) la distonía generalizada *DYT1* (159), sin que se presentaran complicaciones graves.

El estudio más relevante, hasta el momento, se ha llevado a cabo en Francia. Un estudio multicéntrico, prospectivo, controlado, en 22 pacientes con distonía generalizada primaria con evaluaciones clínicas precisas ha demostrado que la estimulación palidal bilateral mejora de forma sostenida a pacientes adultos con distonía primaria generalizada (160) (nivel de evidencia II, grado de recomendación B). Otro reciente estudio multicéntrico, aleatorizado (161), en pacientes con distonía primaria, ha comparado el efecto clínico de la estimulación cerebral en un grupo de pacientes operado pero con los estimuladores apagados. El grupo estimulado presentó una mejoría respecto a los pacientes no estimulados (nivel de evidencia II, grado de recomendación B). Parece que los pacientes con mutación *DYT1* son los que más se benefician de esta terapia. Diversos estudios sugieren la palidotomía y la estimulación palidal en pacientes que sufren la dramática situación de un estatus distónico (162) (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).



La cirugía palidal, tanto las técnicas lesivas como la estimulación, se han empleado en distonías focales y segmentarias, y en la distonía tardía (163-166). Finalmente, esta cirugía se ha ensayado en otras variedades de distonía, incluyendo síndromes de distonía plus y distonía asociada a enfermedades neurodegenerativas (Hallervorden-Spatz, Huntington, Lubag, neuroacantocitosis, etc.), pero se trata de casos aislados o series de pocos pacientes (167-171).

RECOMENDACIÓN

Grado B. La estimulación cerebral profunda sobre el pálido interno es eficaz en la distonía generalizada idiopática.

Grado C. La estimulación cerebral profunda sobre el pálido interno es probablemente eficaz en la distonía cervical y la distonía tardía.

La estimulación cerebral profunda es reversible y permite modificar los parámetros eléctricos según la respuesta clínica, por ello parece preferible a las técnicas más lesivas. La estimulación cerebral profunda ha sido aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) y por la EMEA (Agencia Europea del Medicamento) como tratamiento para la distonía.

Intervenciones no farmacológicas

Fisioterapia y psicoterapia

En la distonía, el paciente y su familia necesitan información y asesoramiento desde el momento del diagnóstico. Una información adecuada es uno de los pilares fundamentales del tratamiento. No hay estudios que valoren los beneficios de dar una “buena información”, pero se conoce la opinión favorable de los profesionales y los propios afectados.

Las medidas de tratamiento no farmacológicas, como la psicoterapia, la fisioterapia o la logoterapia, pueden complementar la respuesta a otras terapéuticas. El análisis de la literatura revisada se refiere a la distonía generalizada y la distonía ocupacional de la mano. Hay publicaciones de carácter general y revisiones, pero la mayoría de artículos hacen referencia a casos aislados o a series cortas. Por ello, es difícil establecer recomendaciones generales.



Psicoterapia en la distonía

La mayoría de los pacientes con distonía la perciben como un “estigma” que puede afectarles en su vida social, privada y laboral. Este hecho debe considerarse un parámetro relevante en el manejo clínico del paciente (172).

La distonía puede verse agravada por el estrés, la ansiedad y la fatiga. Para mejorar estos factores se ha aplicado psicoterapia de apoyo, técnicas de relajación, hipnosis, técnicas de modificación de la conducta mediante *biofeedback* y diversos métodos de terapia física.

La psicoterapia de apoyo mejora el estado anímico y reduce la ansiedad, pero no alivia la distonía, salvo en los casos de naturaleza psicógena (173).

Se ha empleado la hipnosis, ocasionalmente con buenos resultados, en casos de distonía asociada a elementos psicógenos (174).

Fisioterapia y terapia ocupacional en la distonía

Los pacientes distónicos presentan problemas de motricidad asociados, incluyendo la torsión de tejidos blandos y articulares, la elongación y acortamiento de ligamentos y musculatura, la hipertonía muscular, los espasmos, el dolor y las deformidades. Para estos problemas puede servir de ayuda un programa de rehabilitación integral que incluya fisioterapia y terapia ocupacional.

Se han aplicado técnicas de *biofeedback*-EMG para el tratamiento de la tortícolis espasmódica y en el calambre del escribiente (175-178) con un efecto beneficioso moderado, pero la mayoría de los estudios se basan en casos o pequeñas series.

Jahanshanhi y cols. (177) presentaron un estudio aleatorizado, controlado, con 12 pacientes afectados de tortícolis espasmódica tratados con *biofeedback* o técnicas de relajación y constataron una mejoría en los tratados con *biofeedback*.

La terapia del movimiento inducido mediante restricción del lado sano se ha usado en la rehabilitación del ictus (179). Esta técnica se ha utilizado también en



el tratamiento de la distonía ocupacional del músico, ocasionalmente con buen resultado (180, 181).

Otra opción es el entrenamiento sensitivo, basado en la alteración sensitiva presente en muchos pacientes distónicos. Algunos autores consideran útil el entrenamiento en el método de lectura braille, aunque la mayoría de los pacientes no valoraron subjetivamente la mejoría (182).

Fisioterapia y toxina botulínica

En la tortícolis espasmódica la combinación de tratamiento con toxina botulínica seguida de inmediato por un programa de rehabilitación permite mejorar el beneficio, sobre todo en lo referente al alivio del dolor (183).

RECOMENDACIÓN

Grado C. La fisioterapia, la psicoterapia y la logoterapia pueden tener un papel auxiliar en el tratamiento integral del paciente distónico. Sin embargo, la evidencia científica actual es endeble (nivel IV).

Bibliografía

1. Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, et al. Systematic review on the diagnosis and treatment on primary idiopathic dystonia and dystonia plus syndromes: Report of an EFNS/MDESES Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 433-444.
2. Burke RE, Fahn S. Pharmacokinetics of trihexyphenidyl after short-term and long-term administration to dystonia patients. *Ann Neurol* 1985; 18: 35-40.
3. Fahn S. High dosage anticholinergic therapy in dystonia. *Neurology* 1983; 33: 1255-1261.
4. Burke RE, Fahn S. Double-blind evaluation of trihexyphenidyl in dystonia. *Adv Neurol* 1983; 37: 189-192.
5. Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: A double blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidil. *Neurology* 1986; 36: 160-164.
6. Nutt JG, Hammerstad JP, de Garmo P, Carter J. Cranial dystonia: Double-blind crossover study of anticholinergics. *Neurology* 1984; 34: 215-217.



7. Lang A, Sheehy P, Marsden D. Anticholinergics in adult-onset focal dystonia. *Can J Neurol Sci* 1982; 9: 313-319.
8. Giménez-Roldán S, Mateo D, Martín M. Life-threatening cranial dystonia following trihexyphenidyl withdrawal. *Mov Disord* 1989; 4: 349-353.
9. Chuang C, Fahn S, Frucht S. The natural history and treatment of acquired hemidystonia: Report of 33 cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 59-67.
10. Suzuki T, Matsuzaka H. Drug induced Pisa syndrome (pleurothotonus): Epidemiology and management. *CNS Drugs* 2002; 16: 165-174.
11. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, Ferreira J, Coelho M, Sampaio C. Botulinum toxin type A versus anticholinergics for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD004312.
12. Taylor J.F. Tranquillising drugs and dystonia. *Lancet* 1969; 19: 159-160.
13. Marsden CD et al. Idiopathic torsion dystonia. A review of forty two patients. *Brain* 1974; 97: 793-810.
14. Jankovic J, Ford J. Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: Clinical and pharmacological findings in 100 patients. *Ann Neurol* 1983; 13: 402-411.
15. Mayeux R, Fahn S. Paroxysmal dystonic choreoathetosis in a patient with familiar ataxia. *Neurology* 1982; 32: 1184-1186.
16. Sunohara N, Mukoyama M, Mano Y, Satoyoshi E. Action-induced rhythmic dystonia: An autopsy case. *Neurology* 1984; 34: 321-327.
17. Davidoff RA. Antispasticity drugs: Mechanisms of action. *Ann Neurol* 1985; 17: 107-116.
18. Van Schaeuybroeck P, Nuttin B, Lagae L, Schrijvers E, Borghgraef C, Feys P. Intrathecal baclofen for intractable cerebral spasticity: A prospective placebo-controlled, double-blind study. *Neurosurgery* 2000; 46: 603-609.
19. Hoving MA, van Raak EP, Spincemaille GH, Palmans LJ, Sleyden FA, Vles JS; Dutch Study Group on Child Spasticity. Intrathecal baclofen in children with spastic cerebral palsy: A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-finding study. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 654-659.
20. Albright AL, Barry J, Fasick P, Barron W, Shultz B. Continuous intrathecal baclofen infusion for symptomatic generalized dystonia. *Neurosurgery* 1996; 38: 934-938.
21. Ford B, Greene P, Louis ED, et al. Use of intrathecal baclofen in the treatment of patients with dystonia. *Arch Neurol* 1996; 53: 1241-1246.
22. Albright AL, Barry MJ, Shafer DH, Ferson SS. Intrathecal baclofen for generalized dystonia. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 652-657.



23. Vahí R, Chacón J, Grande MA, Duran E. Continuous intrathecal baclofen for the treatment of generalized torsion dystonia. Three cases. *Parkinsonism relat disord* 2001; 7: 33.
24. Van Hilten BJ, van de Beek Wj, Hoff JI, Voormolen JH, Delhaas EM. Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patient with reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000; 343: 654-656.
25. Lara-Sires N, Chacón J, García-Moreno JM. The intrathecal baclofen pump in the long-term treatment of generalised dystonias. *Rev Neurol* 2005; 40: 30-33.
26. Scheinberg A, Hall K, Lam LT, O'Flaherty S. Oral baclofen in children with cerebral palsy: A double-blind cross-over pilot study. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 715-720.
27. Greene PE, Fahn S. Baclofen in the treatment of idiopathic dystonia in children. *Mov Disord* 1992; 7: 48-52.
28. Greene P. Baclofen in the treatment of dystonia. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15: 276-288.
29. Hinson VK, Goetz CG. Torsion dystonia in children. *Curr Treat Options Neurol* 2003; 5: 291-297.
30. Hongladarom T. Levodopa in dystonia musculorum deformans. *Lancet* 1973; 1: 1114.
31. Rajput AH. Levodopa in dystonia musculorum deformans. *Lancet* 1973; 1: 432-433.
32. Cooper IS. Levodopa-induced dystonia. *Lancet* 1972; 2: 1317-1318.
33. Eldridge R, Kanter W, Koerber T. Levodopa in dystonia. *Lancet* 1973; 2: 1027-1028.
34. Nygaard TG. Dopa-responsive dystonia. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 310-313.
35. Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol* 2006; 5: 864-872.
36. Vidailhet, Bouchard C, Jedynak PJ et al. Acute and long term response to apomorphine in cranial dystonia. *Mov Disord* 1993; 8: 237-239.
37. Lees A, Shaw KM, Stern GM. Bromocriptine and spasmodic torticollis. *Br Med J* 1976; 1: 1343.
38. Obeso JA, Luquin MR. Bromocriptine and lisuride in dystonias. *Neurology* 1984; 34: 135.
39. Juntunen J, Kaste M, Iivanainen M, Ranta T, Seppälä M. Bromocriptine treatment of spasm torticollis. A double blind crossover study. *Arch Neurol* 1979; 36: 449-450.



40. Quinn MP, Lang AE, Sheeny MP, Marsden CD. Lisuride in dystonia. *Neurology* 1985; 53: 1242-1243.
41. Rodgers JD, Gordon MF, Saunder-Pullman R, Bressman SB. Pramipexole as adjunct therapy in the treatment of primary and secondary dystonia: An open label clinical trial. *Mov Disord* 2000; 15 (Suppl 3): 165.
42. Bathia MS, Gupta R. Essential blepharospasm responding haloperidol. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18: 554-556.
43. Girotti F, Scigliano G, Nardocci N, et al. Idiopathic dystonia: Neuropharmacological study. *J Neurol* 1982; 227: 239-247.
44. Burbaud P, Guehl D, Lagueny A, Petiteau F, Bioulac B. A pilot trial of clozapine in the treatment of cervical dystonia. *J Neurol* 1998; 245: 329-331.
45. Karp BI, Goldstein SR, Chen R, Samii A, Bara-Jimenez W, Hallett M. An open trial of clozapine for dystonia. *Mov Disord* 1999; 14: 652-657.
46. Thiel A, Dressler D, Kistel C, Ruther E. Clozapine treatment of spasmodic torticollis. *Neurology* 1994; 44: 957-958.
47. Hanagasi H, Bigic B, Gurvit, Emre M. Clozapine treatment in oromandibular dystonia. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27: 84-86.
48. Zuddas A, Cianchetti C. Efficacy of risperidone in idiopathic segmental dystonia. *Lancet* 1996; 347: 127-128.
49. Grassi E, Latarraca S, Piacentini S, Marini P, Sorbi S. Risperidone in idiopathic and symptomatic dystonia: preliminary experience. *Neurol Sci* 2000; 21: 121-123.
50. Reeves R, Liberto V. Treatment of blepharospasm with quetiapine. *Mov Disord* 2003; 18: 1072-1073.
51. Jankovic JJ. Treatment of hyperkinetic movement disorder with tetrabenazine: A double-blind crossover study. *Ann Neurol* 1982; 11: 41-47.
52. Jankovic JJ, Orman J. Tetrabenazine therapy of dystonia, chorea, tics and other dyskinesias. *Neurology* 1988; 38: 391-394.
53. Jankovic JJ, Beach J. Long-term of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology* 1997; 48: 358-362.
54. Isgreen WP, Fahn S, Barrett RE, Snider SR, Chutorian AM. Carbamazepine in torsion in dystonia. *Adv Neurol* 1976; 14: 411-416.
55. Garg BP. Dystonia musculorum deformans: Implications of therapeutic response to levodopa and carbamazepine. *Arch Neurol* 1982; 39: 376-377.
56. Zesiewicz TA, Louis ED, Sullivan KL, Menkin M, Dunne PB, Hauser RA. Substantial improvement in a Meige's syndrome patient with levetiracetam treatment. *Mov Disord* 2004; 19: 1518-1521.



57. Yardimci N, Karatas M, Kilinc M, Benli S. Levetiracetam in Meige's syndrome. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 63-66.
58. Sullivan KL, Hauser RA, Louis ED, Chari G, Zesiewicz TA. Levetiracetam for the treatment of generalized dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 469-471.
59. Tarsy D, Ryan RK, Ro SI. An open-label trial of levetiracetam for treatment of cervical dystonia. *Mov Disord* 2006; 21: 734-735.
60. Snoek JW, van Weerden TW, Teelken AW, van den Burg W, Lakke JP. Meige syndrome: Double-blind crossover study of sodium valproate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1522-1525.
61. Carella F, Girotti F, Scigliano G, Caraceni T, Joder-Ohlenbusch AM, Schechter PJ. Double-blind study of oral gamma-vinyl GABA in the treatment of dystonia. *Neurology* 1986; 36: 98-100.
62. Marti-Masso JF, Obeso JA, Carrera N, Astudillo W, Martinez Lage JM. Lithium therapy in torsion dystonia. *Ann Neurol* 1982; 11: 106-107.
63. Jankovic J, Ford J. Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: Clinical and pharmacological findings in 100 patients. *Ann Neurol* 1983; 13: 402-411.
64. Koller WC, Biary N. Lithium ineffective in dystonia. *Ann Neurol* 1983; 13: 579-580.
65. Ohara S, Tsuyuzaki J, Hayashi R. Mexiletine in the treatment of blepharospasm: Experience with the first three patients. *Mov Disord* 1999; 4: 173-175.
66. Lucetti C, Nuti A, Gambaccini G, et al. Mexiletine in the treatment of torticollis and generalized dystonia. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 186-189.
67. Marsden CD, Marion MH, Quinn N. The treatment of severe dystonia in children and adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 1166-1173.
68. Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. Clinical features and natural history of axial predominant adult onset primary dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 788-791.
69. Fox SH, Kellett M, Moore AP, Crossman AR, Brotchie JM. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to assess the potential of cannabinoid receptor stimulation in the treatment of dystonia. *Mov Disord* 2002; 17: 145-149.
70. Fahn S, List T, Moskowitz C, et al. Double-blind controlled study of botulinum toxin for blepharospasm. *Neurology* 1985; 35(Suppl. 1): 271-272.



71. Jankovic J, Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1987; 37: 616-623.
72. Park YC, Lim JK, Lee DK, Yi SD. Botulinum A toxin treatment of hemifacial spasm and blepharospasm. *J Korean Med Sci* 1993; 8: 334-340.
73. Sampaio C, Ferreira JJ, Simoes F, et al. DYSBOT: A single-blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A –Dysport and Botox– assuming a ratio of 4:1. *Mov Disord* 1997; 12: 1013-1018.
74. Jost WH, Khol A. Botulinum toxin: Evidence-based medicine criteria in blefarospasm and hemifacial spasm. *J Neurol* 2001; 248(Suppl. 1): 21-24.
75. Defazio G, Livrea P. Primary blepharospasm: Diagnosis and management. *Drugs* 2004; 64: 237-244.
76. Jankovic J. Dystonia: Medical therapy and botulinum toxin. *Adv Neurol* 2004; 94: 275-286.
77. Tan EK, Jankovic J. Botulinum toxin A in patients with oro-mandibular dystonia. Long-term follow-up. *Neurology* 1999; 53: 2102-2107.
78. Brin MF, Blitzler A, Herman S, Steward C. Oromandibular dystonia: Treatment of 96 patients with botulinum toxin A. En: Jankovic J, Hallet M. (Eds.). *Therapy with botulinum toxin*. Marcel & Dekker, New York 1994; 429-435.
79. Van der Bergh P, Francart J, Mourin S, Kollman P, Latorre EC. Five-year experience in the treatment of focal movement disorders with low-dose Dysport botulinum toxin. *Muscle Nerve* 1995; 18: 720-729.
80. Bhidayasiri R, Cardoso F, Truong DD. Botulinum toxin in blepharospasm and oromandibular dystonia: Comparing different botulinum toxin preparations. *Eur J Neurol* 2006; 13(Suppl. 1): 21-29.
81. Tsui JK, Stoessl AJ, Eisen A, Calne S, Calne DB. Double blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 1986; 2: 245-247.
82. Gelb D, Lowenstein D, Aminoff M. Controlled trial of botulinum toxin injections in the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology* 1989; 39: 80-84.
83. Greene P, Kang U, Fhan S, Brin M, Moskowitz C, Flaster E. Double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology* 1990; 40: 1213-1218.
84. Lorentz I, Shanthi S, Yiannikas C. Treatment of idiopathic torticollis with botulinum toxin A: Double blind study on twenty-three patients. *Mov Disord* 1991; 6: 145-150.



85. Moore AP, Blumhardt LD. A double blind trial of botulinum toxin A in torticollis, with one year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 813-816.
86. Truong D, Duane DD, Jankovic J. Efficacy and safety of botulinum type A toxin (Dysport) in cervical dystonia: Results of the first US randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2005; 20: 783-791.
87. Benecke R, Jost WH, Kanovsky P, Ruzicka E, Comes G, Grafe S. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2005; 64: 1949-1951.
88. Miller R, Woodson G, Jankovic J. Botulinum toxin injection of the vocal fold for spasmodic dysphonia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 603-605.
89. Brin MF, Blitzer A, Fhan S, Gould W, Lovelace RE. Adductor laryngeal dystonia: treatment with local injections of botulinum toxin. *Mov Disord* 1989; 4: 287-296.
90. Blitzer A, Brin M, Fahn S, Lovelace RE. Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal laryngeal dystonia. *Laryngoscope* 1988; 98: 193-197.
91. Blitzer A, Brin M, Stewart CF. Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia: A 12 year experience in more than 900 patients. *Laryngoscope* 1998; 108: 1435-1441.
92. Troung DD, Rontal M, Rolnick M, Aronson AE, Mistura K. Double-blind controlled study of botulinum toxin in adductor spasmodic dysphonia. *Laryngoscope* 1991; 101: 630-634.
93. Ford C. A multipurpose laryngeal injector device. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 103: 135-137.
94. García Ruiz PJ, Cenjor C, Sánchez Bernardos V, et al. Botulinum toxin treatment for spasmodic dysphonia: Percutaneous versus transoral approach. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21: 196-198.
95. Cohen LG, Hallett M, Geller BD, Hochberg F. Treatment of focal dystonias of the hand with botulinum toxin injections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 355-361.
96. Tsui J, Bhatt M, Calne S, Calne DB. Botulinum toxin in the treatment of writer's cramp: A double-blind study. *Neurology* 1993; 43: 183-185.
97. Kruisdijk JJ, Koelman JH, Ongerboer de Visser BW, de Haan RJ, Speelman JD. Botulinum toxin for writer's cramp: A randomised, placebo-controlled



- trial and 1-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 264-270.
98. Schuele S, Jabusch HC, Lederman RJ, Altenmuller E. Botulinum toxin injections in the treatment of musician's dystonia. *Neurology* 2005; 64: 341-343.
 99. Wright RA, Ahlskog JE. Focal shoulder elevation dystonia. *Mov Disorders* 2000; 15: 709-713.
 100. Duarte J, Sempere AP, Coria F, et al. Isolated idiopathic adult-onset foot dystonia and treatment with botulinum toxin. *J Neurol* 1995; 242: 114-115.
 101. Pacchetti C, Albani G, Martignoni E, Godi L, Alfonsi E, Nappi G. Off" painful dystonia in Parkinson's disease treated with botulinum toxin. *Mov Disord* 1995; 10: 333-336.
 102. Schneider SA, Edwards MJ, Grill SE, et al. Adult-onset primary lower limb dystonia. *Mov Disord* 2006; 21: 767-771.
 103. Singer C, Papapetropoulos S. Adult-onset primary focal foot dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12: 57-61.
 104. Aoki K, Ranoux D, Wissel J. Using translational medicine to understand clinical differences between botulinum toxin formulations. *Eur J Neurol* 2006; 13 (Suppl. 4): 10-19.
 105. Naumann M, Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: A systematic review and metaanalysis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 981-990.
 106. Chapman MA, Barron R, Tanis T, Chandler, Gill P, Charles D. Comparison of botulinum neurotoxin preparations for the treatment of cervical dystonia. *Clin Ther* 2007; 29: 1325-1534.
 107. Bihari K. Safety, effectiveness and duration of effect of Botox after switching from Dysport for blefarospasm, cervical dystonia and hemifacial spasm. *Curr Clin Res Opin* 2005; 21: 433-438.
 108. Sampaio C, Ferreira JJ, Simoes F, et al. DYSBOT: A single-blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A Dysport and Botox assuming a ratio of 4:1. *Mov Disord* 1997; 12: 1013-1018.
 109. Ranoux D, Gury C, Fondarai J, Mas JL, Zuber M. Respective potencies of Botox and Dysport: A double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72: 459-462.
 110. Wohlfarth K, Kampe K, Bigalke H. Pharmacokinetic properties of different formulations of botulinum neurotoxin type A. *Mov Disord* 2004; 19(Suppl. 8): 65-67.



111. Marchetti A, Magar R, Findley L. Retrospective evaluation of the dose of Dysport and BOTOX in the management of cervical dystonia and blepharospasm: the REAL DOSE study. *Mov Disord* 2005; 20: 937-944.
112. Benecke R, Jost WH, Kanovsky P, Ruzicka E, Comes G, Grafe S. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2005; 64: 1949-1951.
113. Roggenkamper P, Jost W, Bihari K, Comes G. Efficacy and safety of a new botulinum toxin type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm* 2006; 113: 303-312.
114. Nussgens Z, Roggenkamper P. Comparison of two botulinum-toxin preparations in the treatment of essential blepharospasm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235: 197-199.
115. Mezaki T, Kaji R, Brin MF, et al. Combined use of type A and F botulinum toxins for blepharospasm: A double-blind controlled trial. *Mov Disord* 1999; 14: 1017-1020.
116. Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 1994; 9: 213-217.
117. Dressler D. Clinical presentation and management of antibody-induced failure of botulinum toxin therapy. *Mov Disord* 2004; 19(Suppl. 8): 92-100.
118. Lew MF, Adornato BT, Duane DD, et al. Botulinum toxin type B: A double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy study in cervical dystonia. *Neurology* 1997; 49: 701-707.
119. Brin MF, Lew MF, Adler CH, et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia. *Neurology* 1999; 53: 1431-1438.
120. Brashear A, Lew MF, Dykstra DD, et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia. *Neurology* 1999; 53: 1439-1446.
121. Sheean GL, Lees AJ. Botulinum toxin F in the treatment of torticollis clinically resistant to botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 601-607.
122. Mezaki T, Kaji R, Kohara N, et al. Comparison of therapeutic efficacies of type A and F botulinum toxins for blepharospasm: A double-blind, controlled study. *Neurology* 1995; 45: 506-508.
123. Eleopra R, Tugnoli V, Quatrate R, et al. Clinical use of non-A botulinum toxins: Botulinum toxin type C and botulinum toxin type F. *Neurotox Res* 2006; 9: 127-131.



124. Factor SA, Molho ES, Evans S, Feustel PJ. Efficacy and safety of repeated doses of botulinum toxin type B in type A resistant and responsive cervical dystonia. *Mov Disord* 2005; 20: 1152-1160.
125. Dressler D, Bigalke H. Botulinum toxin type B de novo therapy of cervical dystonia: Frequency of antibody induced therapy failure. *J Neurol* 2005; 252: 904-907.
126. Dressler D, Hallett M. Immunological aspects of Botox, Dysport and Myobloc/NeuroBloc. *Eur J Neurol* 2006; 13(Suppl. 1): 11-15.
127. Dressler D, Eleopra R. Clinical use of non-A botulinum toxins: Botulinum toxin type B. *Neurotox Res* 2006; 9: 121-125.
128. Jankovic J, Hunter C, Dolimbek BZ. Clinico-immunologic aspects of botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2006; 67: 2233-2235.
129. Berweck S, Schroeder AS, Lee SH, Bigalke H, Heinen F. Secondary non-response due to antibody formation in a child after three injections of botulinum toxin B into the salivary glands. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 62-64.
130. Massey JM. Treatment of spasmodic torticollis with intramuscular phenol injection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 30: 258-259.
131. García Ruiz PJ, Sánchez Bernardos V. Intramuscular phenol injection for severe cervical dystonia. *J Neurol* 2000; 247: 146-147.
132. Hasegawa O, Nagamoto H, Suzuki Y. Local alcoholisation treatment of spasmodic torticollis. *Rinsho Shinkeigaku* 1990; 30: 718-722.
133. Mubaidin AF. Alcohol with xylocaine for treatment of eyelid dystonia. *Eur J Neurol* 2000; 7: 213-215.
134. Yoshida K, Kaji R, Kubori T, Iizuka T, Kimura J. Muscle afferent block for the treatment of oromandibular dystonia. *Mov Disord* 1998; 11: 699-705.
135. Sawamoto N, Kaji R, Katayama M, Kubori T, Kimura J. Muscle afferent block for the treatment of writer's cramp. *Rinsho Shinkeigaku* 1995; 35: 1210.
136. Svetel M, Kozic D, Stefanova E, Semnic R, Dragasevic N. Dystonia in Wilson's disease. *Mov Disord* 2001; 16: 719-723.
137. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson disease. *Lancet* 2007; 368: 397-408.
138. Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, Hefter H, Kreuzpain J. Wilson disease: clinical presentation, treatment and survival. *Ann Intern Med* 1991; 115: 720-726.



139. Bewer GJ, Hill GM, Dick RD. Treatment of Wilson's disease with zinc IV: efficacy monitoring using urine and plasma copper. *Proc Soc Exp Biol Med* 1987; 7: 446-455.
140. Washel JM.. Penicillamine: The treatment of first choice for patients with Wilson's disease. *Mov Disord* 1999; 14: 545-555.
141. Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I. The use of trientine in interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 209-213.
142. Walshe GJ. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet* 1982; 1: 643-647.
143. Yuzbasiyan-Gurkan V, Grider A, Nostrant T, Cousins RJ, Brewer GJ. The treatment of Wilson's disease with zinc: X. Intestinal metallothionein induction. *J Lab Clin Med* 1992; 120: 380-386.
144. Anderson LA, Hakojarvi SL, Boudreaux SK. Zinc acetate treatment in Wilson's disease. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 78-87.
145. Czlonkowska A, Gajda J, Rodo M. Effects of long-term treatment in Wilson' disease with D-penicillamine and zinc sulfate. *J Neurol* 1996; 243: 269-273.
146. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 521-527.
147. Schumacher G, Platz KP, Mueller AR, et al. Liver transplantation: Treatment of choice for hepatic and neurological manifestations. *Clin Transplant* 1997; 11: 217-224.
148. Tolosa E, Alom J, Martí MJ. Drug-induced dyskinesias. En: Jankovic J, Tolosa E. (Eds.). *Parkinson's disease and movement disorders*. Williams & Wilkins, Baltimore 1993; 375-398.
149. Goff DC, Arana G W, Greenblatt DJ, et al. The effect of benztropine on haloperidol-induced dystonia. Clinical efficacy and pharmacokinetics. A prospective double blind trial. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 106-112.
150. Ondo WG, Hanna PA, Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: Assessment by randomized videotape protocol. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1279-1281.
151. Franzini A, Marras C, Ferroli P, et al. Long-term high-frequency bilateral pallidal stimulation for neuroleptic-induced tardive dystonia. Report of two cases. *J Neurosurg* 2005; 102: 721-725.



152. Hwang WJ, Calne DB, Tsui JK, de la Fuente-Fernandez R. The long-term response to levodopa in dopa-responsive dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 8: 1-5.
153. Chaila EC, McCabe DJ, Delanty N, Costello DJ, Murphy RP. Broadening the phenotype of childhood-onset dopa-responsive dystonia. *Arch Neurol* 2006; 63: 1185-1188.
154. Tasker RR, Doorly T, Yamashiro K. Thalamotomy in generalized dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50: 615-631.
155. Lozano AM, Kumar R, Gross RE, et al. Globus pallidus internus pallidotomy for generalized dystonia. *Mov Disord* 1997; 12: 865-870.
156. Kumar R, Dagher A, Hutchinson WD, Lang AE, Lozano AM. Globus pallidus deep brain stimulation for generalized dystonia: Clinical aspects and investigation. *Neurology* 1999; 53: 871-874.
157. Vitek JL, Chocckan V, Zhang JY, et al. Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Ann Neurol* 1999; 46: 22-35.
158. Tisch S, Zrinzo L, Limousin P, et al. The effect of electrode contact location on clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in primary generalised dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1314-1319.
159. Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, Hemm S, Echenne B. Treatment of DYT1-generalized dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* 2000; 355: 2220-2221.
160. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005; 352: 459-467.
161. Kupsch A, Benecke R, Müller J, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006; 355: 1978-1990.
162. Kyriagis M, Grattan-Smith P, Scheinberg A, et al. Status dystonicus and Hallervorden-Spatz disease: Treatment with intrathecal baclofen and pallidotomy. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 322-325.
163. Opherck C, Gruber C, Steude U, Dichgans M, Bötzel K. Successful bilateral pallidal stimulation for Meige syndrome and spasmodic torticollis. *Neurology* 2006; 66: E14.
164. Ostrem JL, Marks WJ, Volz MM, Heath SL, Starr PA. Pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia (Meige syndrome). *Mov Disord* 2007; 22: 1885-1891.



165. Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Poon YY, et al. Pallidal deep brain stimulation in cervical dystonia: Clinical outcome in four cases. *Can J Neurol Sci* 2004; 31: 328-332.
166. Hung SW, Hamani C, Lozano AM, et al. Long-term outcome of bilateral pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia. *Neurology* 2007; 68: 457-459.
167. Krause M, Fogel W, Tronnier V, et al. Long-term benefit to pallidal deep brain stimulation in a case of dystonia secondary to pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov Disord* 2006; 21: 2255-2257.
168. Umemura A, Jaggi JL, Dolinskas CA, Stern MB, Baltuch GH. Pallidal deep brain stimulation for longstanding severe generalized dystonia in Hallervorden-Spatz syndrome. Case report. *J Neurosurg* 2004; 100: 706-709.
169. Evidente VG, Lyons MK, Wheeler M, et al. First case of X-linked dystonia-parkinsonism ("Lubag") to demonstrate a response to bilateral pallidal stimulation. *Mov Disord* 2007; 22: 1790-1793.
170. Guehl D, Cuny E, Tison F. Deep brain pallidal stimulation for movement disorders in neuroacanthocytosis. *Neurology* 2007; 68: 160-161.
171. Hebb MO, Garcia R, Gaudet P, Mendez IM. Bilateral stimulation of the globus pallidus internus to treat choreoathetosis in Huntington's disease: Technical case report. *Neurosurgery* 2006; 58: E383.
172. Papathanasiou I, MacDonald L, Whurr R, Jahanshahi M. Perceived stigma in spasmodic torticollis. *Mov Disord* 2001; 16: 280-285.
173. Eldrige R, Rikklan M, Cooper S. The limited role of psychotherapy in torsion dystonia. Experience with 44 cases. *JAMA* 1969; 210: 705-708.
174. De Benedittis G. Hypnosis and spasmodic-report of four cases: A brief communication. *Int J Clin Exp Hypn* 1996; 44: 292-306.
175. Brudny J, Korein J, Levidow L, Grynbaun B, Lieberman A, Friedman L. Sensory feedback therapy as a modality of treatment in central nervous system disorders of voluntary movement. *Neurology* 1974; 24: 721-746.
176. Korein J, Brudny J. Integrated EMG feedback in the management of spasmodic torticollis and focal dystonia: A prospective study of 80 patients. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1976; 55: 385-426.
177. Jahanshahi M, Sartory G, Marsden CD. EMG biofeedback treatment of torticollis: A controlled outcome study. *Biofeedback Self Regul* 1991; 16: 413-448.

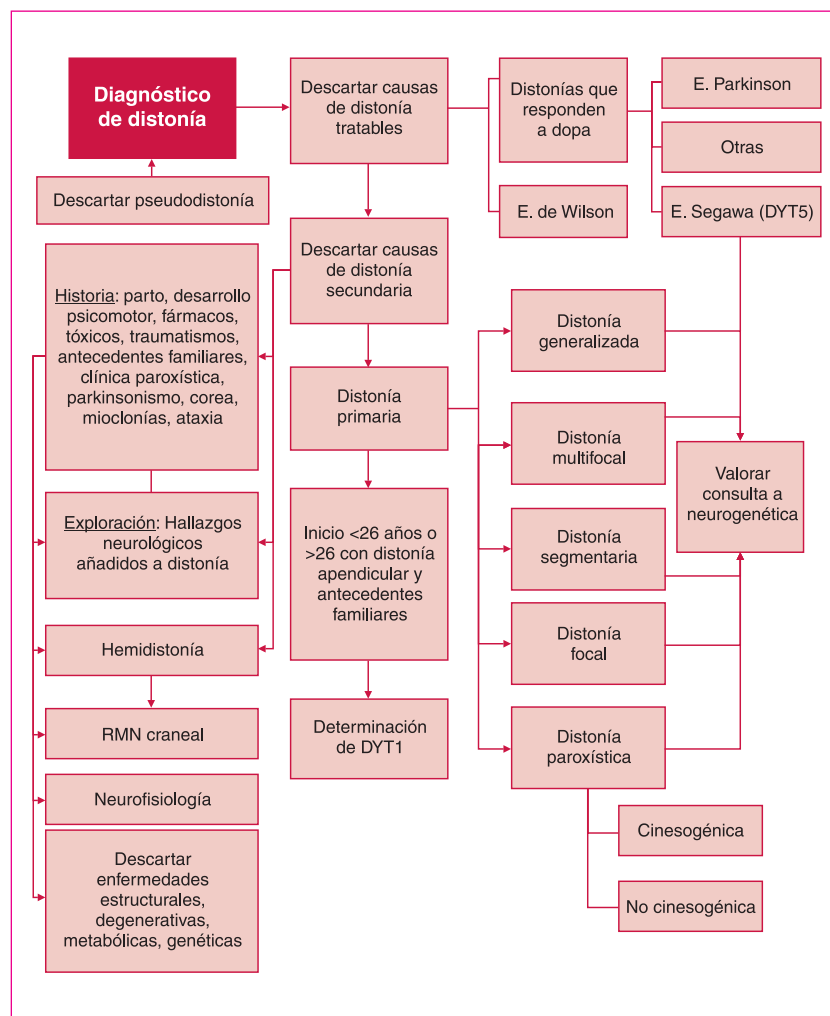


178. Deepak KK, Behari M. Specific muscle EMG biofeedback for hand dystonia. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 1999; 24: 267-280.
179. Taud E. Constraint-induced movement techniques to facilitate upper extremity use in stroke patients. *Topics Stroke Rehabil* 1997; 3: 38-61.
180. Candia V, Elbert T, Altenmuller E, Rau H, Schafer T, Taud E. Constraint-induced movement therapy for focal hand dystonia in musicians *Lancet* 1999; 353: 42.
181. Taud E, Uswatte G, Pidikit R. Constraint-induced movement therapy: A new family of tecnques with broad applicaton to physical rehabilitation –a clinical review. *J Rehabil Res Dev* 1999; 36: 237-251.
182. Zeuner KE, Bara-Jimenez W, Noguchi PS, Golstein SR, Dambrosia JM, Hallet M. Sensory training for patients with focal hand dystonia. *Ann Neurol* 2002; 51: 593-598.
183. Aguilar M, Calahorrano C, López J, et al. Toxina botulínica y reeducación postural en la torticollis espasmódica (reporte). LIII Reunión Anual de la SEN. Barcelona, diciembre 2001. *Neurología* 2001; 16: 489.

ANEXO 1

ALGORITMOS DE DECISIÓN EN PACIENTES CON DISTONÍA

Algoritmo 1. Distonía en el adulto



Algoritmo 2. Tratamiento de la distonía generalizada primaria

Menos de 50 años

Medidas no farmacológicas

- Fisioterapia*
- Terapia ocupacional*
- Psicoterapia de apoyo*
- Téc. cognitivo-conductuales*

Medidas farmacológicas

Realizar test de levodopa (especialmente indicado en jóvenes con fluctuaciones)

Fármacos en monoterapia

	Evidencia	Recomendación
Levodopa 200-500 mg/día/3 meses	Nivel III	Grado C (Segawa)
Anticolinérgicos (oral)	Nivel III, IV	Grado C (especialmente en niños)
Clonazepam/diazepam (oral)	Nivel IV	Grado C
Tetrabenazina (oral)	Nivel IV	Grado C
Neurolépticos, clozapina, pimozida	Nivel IV	Grado C

Combinación de fármacos

	Evidencia	Recomendación
Triple terapia de Marsden: pimozida + tetrabenazina + anticolinérgicos	Nivel IV	Grado C

Si existen problemas focales en cualquier momento se podrían aplicar

Fármacos locales

	Evidencia	Recomendación
Toxina botulínica tipo A	Nivel I	Grado A
Fenol, alcohol en pacientes resistentes	Nivel IV	Grado C

Si la respuesta no es la adecuada, aplicar

Medidas invasivas

	Evidencia	Recomendación
Bomba de infusión de baclofeno	Nivel IV	Grado C
Cirugía (estimulación palidal)	Nivel II y III	Grado B

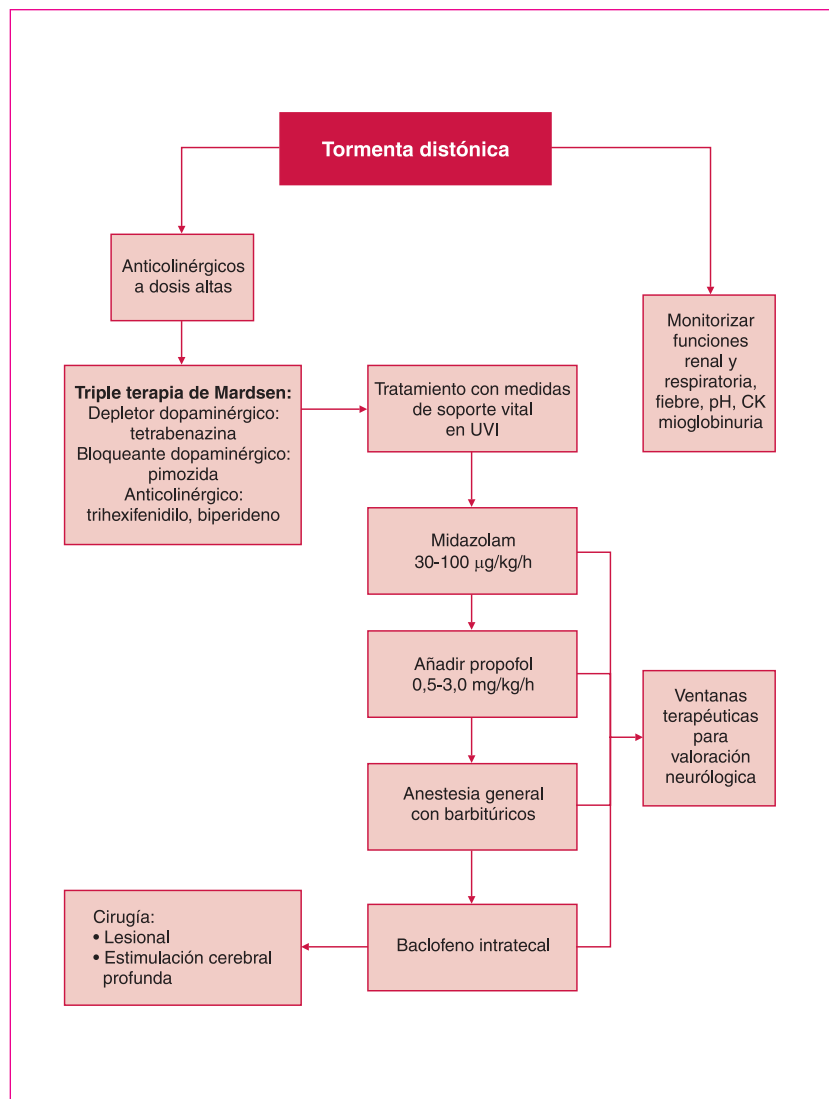
Más de 50 años

No necesario el test de Levodopa (salvo si existen antecedentes familiares de enfermedad de Segawa)

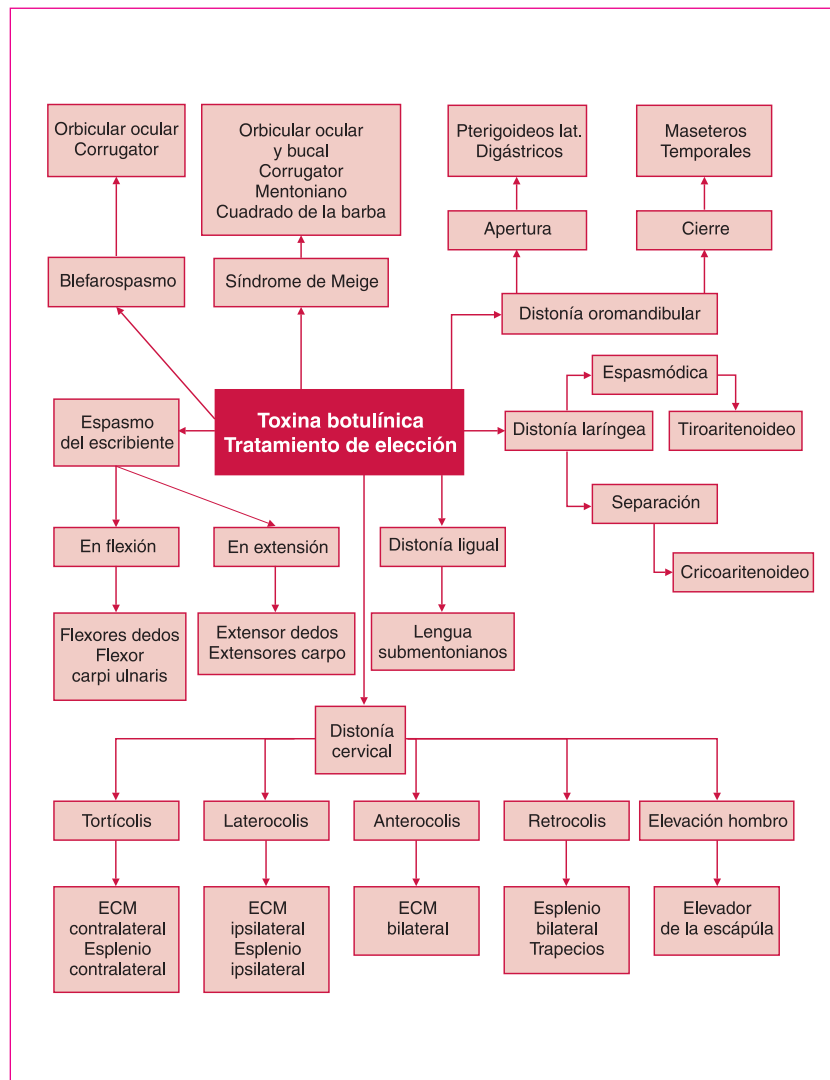
*Nivel de evidencia IV, grado de recomendación C.



Algoritmo 3. Tratamiento de la tormenta o estatus distónico



Algoritmo 4. Tratamiento de la distonía focal con toxina botulínica A



ANEXO 2

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

La clasificación de la evidencia disponible en el diagnóstico se ha realizado de acuerdo a los siguientes criterios:

Nivel I. Estudios prospectivos bien diseñados que incluyen un espectro amplio de personas en las que se sospecha la enfermedad. El test diagnóstico debe evaluarse de manera “ciega”. La definición de la enfermedad debe basarse en criterios de referencia aceptados (“gold standard”).

Nivel II. Estudios prospectivos bien diseñados que incluyen un espectro reducido de personas en las que se sospecha la enfermedad. Estudios retrospectivos bien diseñados en los que se incluye un espectro amplio de pacientes con la enfermedad según criterios de referencia (“gold standard”) comparado con un espectro amplio de controles. La evaluación del test diagnóstico debe haberse realizado de manera “ciega”.

Nivel III. Estudios retrospectivos en los que el test diagnóstico se evalúa de manera “ciega”, pero con un espectro reducido tanto de pacientes como de controles.

Nivel IV. Estudios en los que el test diagnóstico no se evalúa de manera “ciega”. Opiniones de expertos. Series de casos.

La clasificación de la evidencia disponible respecto a las intervenciones terapéuticas debe realizarse según los siguientes criterios:

Nivel I. Evidencia procedente de un estudio clínico de asignación aleatoria o metaanálisis con las siguientes características: a) la población estudiada debe ser representativa, b) los objetivos deben estar claramente definidos, c) los cri-



terios de inclusión y exclusión deben quedar claramente establecidos, d) la valoración del resultado debe ser “ciega” respecto al tratamiento realizado, e) debe haber una justificación adecuada de las pérdidas de pacientes (generalmente se recomienda que la pérdida de pacientes sea inferior al 10%) y f) las características relevantes deben ser equiparables en los diferentes grupos al inicio del estudio.

Nivel II. Estudios clínicos de asignación aleatoria que no cumplen los criterios para ser clasificados como de nivel de evidencia I. También se incluyen como nivel de evidencia II los estudios prospectivos no aleatorizados en poblaciones representativas, con grupo de control y valoración “ciega” del resultado, y que cumplen los criterios a a e señalados en el párrafo anterior.

Nivel III. Otros estudios con grupo de control en los que la valoración del resultado es independiente del tratamiento recibido.

Nivel IV. Estudios sin grupo de control. Series de casos. Opiniones de expertos.

Las recomendaciones se clasificarán en los siguientes grados en función del nivel de evidencia en que se basen:

Grado A. Recomendación apoyada al menos en un trabajo (preferiblemente más de uno) con un nivel de evidencia I.

Grado B. Recomendación apoyada en al menos un trabajo con un nivel de evidencia II.

Grado C. Recomendación apoyada en estudios con un nivel de evidencia III o IV.