Revista Mexicana de Neurociencia
Marzo-Abril, 2009; 10(2): 103-106

Distonías de los miembros y calambre del escribano: uso de toxina botulínica tipo A

Lester Nosnik Jacobo,* Zúñiga Ramírez Carlos**

Las distonías de miembros son movimientos involuntarios caracterizados por una contracción muscular repetitiva con posturas de torsión, bizarras, que se asocian a fenómenos de co-contracción muscular y sobreflujo (*overflow*). Éstas ocasionan posturas anómalas en las extremidades y pueden llegar a ocasionar dolor, así como alteración en la función que dificulta incluso la realización de las actividades de la vida diaria. Las distonías tarea-específicas u ocupacionales corresponden a este mismo grupo de trastornos del movimiento, que, sin embargo, se presentan sólo durante una actividad puntual. Éstas se manifiestan en la zona afectada al ejercer una acción (escribir, tocar un instrumento musical, utilizar un objeto, etc.) y remiten prácticamente por completo al suspender la misma.

Los estudios epidemiológicos reflejan tasas muy variadas, de acuerdo con la población estudiada y el centro hospitalario que los capta. En general, la prevalencia para distonías focales va desde dos hasta 677 casos por millón de habitantes.[1] Las distonías focales de la mano se presentan desde 3.8 hasta 80 casos por millón de habitantes.[2] En el caso del calambre del escribano, que es la forma más común de distonía ocupacional o tarea-específica, la incidencia varía entre 2.7 y 14 casos por millón de habitantes,[3] en tanto que la prevalencia es de 69 casos por millón.[4] El calambre del escribano se presenta con mayor frecuencia en los hombres, con una relación hombre:mujer de 1.53 a 1; además, existe historia familiar en 5% de los sujetos afectados.[4]

Se especula que en el calambre del escribano existe una activación deficiente de la corteza premotora que da una pérdida de la inhibición durante la generación de comandos motores. Además de esto, se ha identificado una disminución en los niveles de GABA en la corteza motora sensitiva y en el núcleo lenticular contralaterales a la extremidad afectada. Esto sugiere que la falla de los mecanismos inhibitorios y excitatorios en la corteza motora y sus conexiones a núcleos basales desencadenen este fenómeno clínico.[3]

El examen clínico denota posturas anormales en la extremidad afectada en el caso de la distonía de miembros. No se encuentran datos de afección a otros niveles en el caso de las primarias, ya que si éstos se presentan se deberá sospechar en cuadros secundarios, heredodegenerativos o distonías-plus.[5] En el caso de las distonías tarea-específica, el examen neurológico es completamente normal y el movimiento se observa sólo al ejecutar una acción en particular.[6]

En las distonías focales de la mano y en el calambre del escribano se afectan en forma predominante la musculatura flexora, especialmente los músculos flexor *digitorum superficialis* y *profundus*, flexor *pollicis longus*, así como los lumbricales. De los extensores, los músculos con mayor involucro son el extensor *pollicis longus*, extensor *indicis* y extensor *digitorum comunis*.[6]

El tratamiento que se prefiere para estas entidades consiste en la aplicación local de toxina botulínica sobre la musculatura involucrada. Existen pocos estudios que demuestran la experiencia con este tipo de tratamiento. Los mismos se describen a continuación.

Yoshimura y cols.[7] en 1992 realizaron un estudio doble-ciego, prospectivo, cruzado. Se evaluó a 17 sujetos (ocho mujeres, nueve hombres, edad promedio 47 años) con distonía en las extremidades, de los cuales 10 tenían distonía tarea específica, tres distonía fija, dos posteriores a EVC y dos por enfermedad de Parkinson. Se eligieron los músculos afectados de acuerdo con evaluación clínica y neurofisiológica por EMG. Se inyectaron los músculos afectados en cuatro ocasiones bajo guía electromiográfica. En tres de ellas se aplicó toxina botulínica en dosis aleatorias (30, 60 y 120 U por extremidad en promedio), en tanto que la cuarta aplicación fue placebo. El intervalo entre una y otra aplicación varió de cuatro semanas a cuatro meses. La respuesta subjetiva de mejora en los sujetos evaluados fue de 82% en al menos una dosis de toxina botulínica, comparado con 6% de mejoría en un sujeto que recibió placebo. La duración del beneficio varió entre uno y cuatro meses. La mejoría objetiva evaluada por video del sujeto fue de 59% en aquéllos que recibieron toxina botulínica y de 38% en quienes recibieron placebo, esta diferencia no alcanzó significancia estadística. El mayor efecto colateral fue debilidad de la zona inyectada, presente en 53% de los sujetos evaluados. Fue inusual encontrar mejoría del cuadro clínico sin que los sujetos manifestaran debilidad. De los sujetos manejados con placebo, 13% se quejó de debilidad (estudio clase II-1, USPSTF).

Tsui y cols.[8] en 1993 efectuaron un estudio doble-ciego, cruzado, controlado por placebo en 20 sujetos con

* Hospital ABC.
** Centro Médico de Occidente.

calambre del escribano con síntomas severos (13 hombres, siete mujeres; edad promedio de 42 años). La duración de los síntomas en promedio fue de 5.15 años. Cada sujeto recibió dos tipos de aplicaciones: una con toxina botulínica tipo A, en tanto que la otra consistió en solución salina, con un intervalo entre la primera y segunda intervención de tres meses. Tanto los sujetos evaluados, como el médico que aplicaba el medicamento y el médico que evaluaba a los sujetos desconocían el tratamiento utilizado. Los músculos a tratar se determinaron por clínica y sólo en ocho sujetos se utilizó EMG para la aplicación. Las dosis se decidieron de acuerdo con experiencia previa de los investigadores con otros sujetos no incluidos en este estudio. Se evaluaron a los sujetos pre-tratamiento y a las dos y seis semanas post-intervención. Todos los sujetos cuando fueron intervenidos con toxina botulínica tipo A refirieron debilidad. Existió únicamente mejoría significativa en la velocidad y precisión del uso del bolígrafo, siendo negativas el resto de las pruebas utilizadas. Un sujeto empeoró por debilidad excesiva. El tratamiento ofrecido no fue óptimo para el manejo de dicha patología (estudio clase II-1, USPSTF).

Cole y cols.[9] en 1995 realizaron un estudio doble ciego, cruzado, controlado por placebo en 10 sujetos (siete mujeres y tres hombres, edad promedio de 49.4 años) con distonía focal de la mano que respondían previamente en forma subjetiva a la aplicación de toxina botulínica. Los músculos a tratar se identificaron clínicamente y en algunos se utilizó EMG. Se aplicaron dosis crecientes de toxina botulínica hasta llegar a la dosis óptima. Se aplicó solución salina como placebo en la misma musculatura. Todos los sujetos fueron aplicados a través de guía electromiográfica. Se realizó una evaluación basal y dos evaluaciones dos semanas después de la aplicación. Si el sujeto evaluado y el médico observaban mejoría posterior al procedimiento, la siguiente aplicación se realizaba tres a cuatro meses después. En caso contrario, la aplicación se realizaba dos semanas después de la intervención inicial. Solamente cuatro sujetos tratados con toxina botulínica mejoraron las evaluaciones subjetivas, objetivas y las evaluaciones por el médico (estudio clase II-1, USPSTF).

Wissel y cols.[10] en 1996 realizaron un estudio ciego, prospectivo, en el cual evaluaron a 31 sujetos (16 mujeres y 15 hombres, edad promedio de 35 años) con calambre del escribano de 12.3 años en promedio de duración a quienes les aplicaron toxina botulínica tipo A de 500 U y valoraron el beneficio clínico a través de la Writer's Cramp Rating Scale (WCRS), así como escalas subjetivas de mejora y videos del sujeto. Además, compararon la escritura con 30 sujetos sanos (17 mujeres y 13 hombres, edad promedio de 40 años) por medio de un bolígrafo conectado a una computadora que evaluaba trazos. La selección de músculos a tratar en 27 sujetos fue por clínica, en tanto que en cuatro sujetos se realizó por rastreo electromiográfico. La dosis utilizada en promedio fue de 133.2 U. Las evaluaciones clínicas se realizaron cada dos a cuatro semanas. En caso de no existir una mejoría clínica subjetiva mayor a 20% y no presentar debilidad muscular, una nueva aplicación se efectuaba. El intervalo de aplicaciones fue de dos semanas a ocho meses. En 81% de los sujetos se reportó una mejoría mayor a 20% de sus síntomas, la cual perduró por 60 días en promedio. Después de tres aplicaciones, cinco sujetos descontinuaron el tratamiento por falta de mejoría. La debilidad muscular fue el efecto adverso más frecuente, reportado en 27 de 31 sujetos. Existió una disminución significativa de la sintomatología distónica subjetiva, además de mejorar la velocidad de la escritura posterior a la utilización de la toxina botulínica. No existió mejoría en seis sujetos, la mejora fue moderada en 18 sujetos y marcada en siete de ellos (estudio clase II-1, USPSTF).

Contarino y cols.[11] en 2007 realizaron estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego, controlado por placebo, de 31 sujetos con calambre del escribano y 11 controles sanos para evaluar la velocidad de escritura, la cual se midió como la cantidad de líneas escritas de un texto estandarizado en un lapso de dos minutos. La selección de músculos a infiltrar fue bajo criterio clínico, la aplicación de toxina botulínica o del placebo siempre se realizó bajo guía electromiográfica. Se realizaron potenciales evocados somatosensoriales de miembros superiores al inicio y a las ocho semanas posteriores a la intervención. Del total de sujetos evaluados con calambre del escribano, 16 fueron sometidos a tratamiento con placebo y 13 a toxina botulínica tipo A de 500 U. Dos de los sujetos no fueron incluidos en el análisis por problemas técnicos en el registro neurofisiológico. La respuesta en la velocidad de escritura bajo tratamiento con toxina botulínica fue significativamente mejor en comparación al placebo. No existieron cambios significativos en los parámetros neurofisiológicos evaluados a través de los potenciales evocados somatosensoriales entre los grupos (estudio clase I, USPSTF).

Kruisdijk y cols.[12] en 2007 realizaron un estudio prospectivo aleatorio, doble ciego, controlado por placebo, en 39 sujetos (17 mujeres y 22 hombres, edad promedio de 46 años) con calambre del escribano. Los sujetos fueron asignados a tratamiento con toxina botulínica tipo A de 500 U (20 sujetos) o a placebo (19 sujetos). La selección de los grupos musculares se basó en el examen clínico, en tanto que la aplicación fue por guía electromiográfica. Los sujetos fueron evaluados al inicio y posteriormente a las cuatro, ocho y 12 semanas post-intervención. Se aplicó en la evaluación inicial y un mes después se dio la op-

ción de re-aplicar a menos que el sujeto se sintiera satisfecho con el resultado obtenido anteriormente. Si el sujeto no encontraba respuesta al manejo inicial y optaba por una nueva aplicación, ésta se incrementaba al doble de la dosis original. En caso de respuesta insuficiente o debilidad muscular, la dosis y el sitio de inyección se ajustaban para la segunda intervención. El resultado primario consistió en la decisión del sujeto en continuar o no con el tratamiento. Los resultados secundarios se evaluaron a través de una escala visual análoga para escritura, WCRS, una escala de estado funcional, una escala de severidad de síntomas y la velocidad de la escritura. En el grupo de sujetos tratados con toxina botulínica, siete de ellos no quisieron una segunda aplicación por estar satisfechos con la mejoría obtenida. En cinco sujetos, la dosis se duplicó en una segunda aplicación al no encontrar efecto favorable y en ocho sujetos, el sitio de aplicación o las dosis se modificaron por respuesta parcial. En los sujetos tratados con placebo, tres de ellos no quisieron una segunda aplicación por estar satisfechos con los resultados obtenidos, 13 de ellos requirieron duplicar la dosis por falta de resultado y tres de ellos requirieron ajustes en la dosis o en el sitio de aplicación. El 70% de los sujetos manejados con toxina botulínica y 32% de los sujetos tratados con placebo decidieron continuar con dichos manejos por encontrarse satisfechos con los resultados obtenidos por la intervención. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. Existieron seis sujetos del grupo tratado con toxina que no continuaron con este tratamiento, en su mayor parte por referir debilidad. La mejoría en los resultados secundarios fue estadísticamente significativa en el grupo tratado con toxina botulínica, con excepción en la escala de estado funcional. El 72% de los sujetos tratados previamente con placebo, obtuvieron una respuesta favorable al manejarse posteriormente con toxina botulínica y evaluarse un año después. De igual manera, al valorarse al año, 51% de los sujetos bajo tratamiento con toxina botulínica continuaban utilizando ésta con resultados positivos. La duración promedio del efecto fue de 4.7 meses, en tanto que la dosis promedio utilizada fue de 100 U (estudio clase I, USPSTF).

De acuerdo con la evidencia previamente descrita y su estadificación por la U.S. Preventive Services Task Force 13, (USPSTF; Tablas 1 y 2), el grado de recomendación en general para utilizar toxina botulínica tipo A en distonías focales de miembros superiores y calambre del escribano es de tipo C (no es recomendable ni desaconsejable utilizarla, existe moderada evidencia de que la medida es eficaz, pero los beneficios son similares a los perjuicios y no puede justificarse una recomendación en general). No existe evidencia suficiente al mo-

Tabla 1
Nivel de evidencia en estudios clínicos

Nivel de evidencia	*Tipo de estudio*
I	*Al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma apropiada.*
II-1	*Ensayos clínicos controlados bien diseñados pero no aleatorizados.*
II-2	*Estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, preferentemente multicéntricos.*
II-3	*Múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención y resultados sorprendentes en experiencias controladas.*
III	*Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos.*

Tabla 2
Grado de recomendación en estudios clínicos

Grado de recomendación	*Significado*
A	*Extremadamente recomendable (buena evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan ampliamente los perjuicios).*
B	*Recomendable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan los perjuicios).*
C	*Ni recomendable ni desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz, pero los beneficios son muy similares a los perjuicios y no puede justificarse una recomendación general).*
D	*Desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es ineficaz o de que los perjuicios superan los beneficios).*
I	*Evidencia suficiente de mala calidad o contradictoria y el balance entre beneficios y perjuicios no puede ser determinado.*

Harris RP. Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: a review of the process. Am J Prev Med 2001; 20: 21-35.

mento para poder crear una recomendación para utilizar toxina botulínica en miembros inferiores con manifestaciones distónicas, debido a la falta de estudios que avalen su utilidad en dicha patología.

La experiencia nacional aún no vertida en estudios formales, indica que en estas patologías la toxina puede utilizarse para disminución de dolor que en muchos casos es un problema muy importante y para mejorar la funcionalidad al menos parcialmente. Esta mejoría permite que la rehabilitación sea más efectiva y se mejore la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS

1. *Defazio G, Abbruzzese G, Livrea P, Berardelli A. Epidemiology of primary dystonia. Lancet Neurol 2004; 3: 673-8.*
2. *Defazio G, Berardelli A, Hallett M. Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? Brain 2007; 30: 1183-93.*
3. *Das CP, Dressler D, Hallett M. Botulinum toxin therapy of writer's cramp. Eur J Neurol 2006; 13(Suppl. 1): 55-9.*
4. *Sheean G. Limb and occupational dystonia. In: Moore P, Naumann N (eds.). Handbook of botulinum toxin treatment. 2nd Ed. Blackwell Science; 2003, p. 195-217.*
5. *Comella CL, Pullman SL. Botulinum toxin in neurological disease. Muscle Nerve 2004; 29: 628-44.*
6. *Papapetropoulos S, Singer C. Botulinum toxin in movement disorders. Semin Neurol 2007; 27: 183-94.*
7. *Yoshimura DM, Aminoff MJ, Olney RK. Botulinum toxin therapy for limb dystonias. Neurology 1992; 42: 627-30.*
8. *Tsui JK, Bhatt M, Calne S, Calne DB. Botulinum toxin in the treatment of writer's cramp: a double-blind study. Neurology 1993; 43: 183-5.*
9. *Cole R, Hallett M, Cohen LG. Double-blind trial of botulinum toxin for treatment of focal hand dystonia. Mov Disord 1995; 10: 466-71.*
10. *Wissel J, Kabus C, Wenzel R, Klepsch S, Schwarz U, Nebe A, et al. Botulinum toxin in writer's cramp: objective response evaluation in 31 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 61: 172-5.*
11. *Contarino MF, Kruisdijk JJM, Koster L, Ongerboer de Visser BW, Speelman JD, Koelman JHTM. Sensory integration in writer's cramp: comparison with controls and evaluation of botulinum toxin effect. Clin Neurophysiol 2007; 118: 2195-206.*
12. *Kruisdijk JJ, Koelman JH, Ongerboer de Visser BW, de Haan RJ, Speelman JD. Botulinum toxin for writer's cramp: a randomized, placebo-controlled trial and 1-year follow-up. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 264-70.*
13. *Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, Atkins D, for the Methods Work Group, Third U.S. Preventive Services Task Force. Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: a review of the process. Am J Prev Med 2001; 20: 21-35.*