

## Experiencia con toxina botulínica en el tratamiento de la disfonía espasmódica

### Experience with botulinic toxine in the treatment of spasmodic dysphonia

Beatriz Brunetto M<sup>1</sup>, Rodolfo Nazar S<sup>1</sup>, Christian Olavarría L<sup>1</sup>, Armando Gutiérrez C<sup>2</sup>, Gladys del Peso D<sup>3</sup>, Manuel Miranda U<sup>4</sup>, Juan Carlos Painepán P<sup>4</sup>.

#### RESUMEN

*Disfonía espasmódica o distonía laringea son los términos clínicos utilizados para referirse a una alteración neurológica central, de carácter crónico y progresivo.*

*Históricamente estos enfermos han sido tratados por numerosos especialistas, sin resultados satisfactorios. Respecto al manejo otorrinolaringológico se ha intentado múltiples tratamientos, incluyendo la sección del nervio recurrente laringeo, técnicas fonocirúrgicas y el uso de fármacos, todos ellos con numerosos efectos adversos y malos resultados vocales. La terapia de elección, desde 1984, es la infiltración de toxina botulínica en la musculatura laringea intrínseca distónica.*

*El presente trabajo muestra la experiencia clínica con la inyección de toxina botulínica en 20 pacientes con distonía laringea, realizada en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Quince de ellos fueron infiltrados con esta toxina. Los restantes 5 pacientes no se inyectaron porque rechazaron este tratamiento.*

*Se comparan los resultados vocales en ambos grupos, utilizando la escala de ranking vocal abreviada (Blitzer y cols, 1992), concluyéndose que los pacientes infiltrados mejoraron su voz; en cambio, quienes no se infiltraron permanecieron o progresaron en su compromiso vocal.*

**Palabras claves:** *Disfonía espasmódica, distonía laringea, toxina botulínica.*

#### SUMMARY

*Spasmodic dysphonia or laryngeal dystony, are the clinical terms used to refer to a central neurological alteration of a chronic and progressive character. Historically these patients have been treated by numerous specialists, without satisfactory results. In relation to the otolaryngological handling, multiple treatments have been tried, including the section of the recurrent laryngeal nerve, phonosurgical techniques and the use of medicines, all of them with numerous adverse effects and negative vocal results. The selected treatment, since 1984, is the infiltration of botulinic toxine in the intrinsic dystonic laryngeal musculature. This paper shows the clinical experience with injection of botulinic toxine on 20 patients with laryngeal dystony, made at the Otolaryngology Service of the University of Chile's Clinical Hospital. Fifteen of them were infiltrated with this toxine. The other 5 patients were not injected because they refused this*

---

<sup>1</sup> Médico del Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile Dr. José J. Aguirre.

<sup>2</sup> Médico del Servicio de Neurología, Clínica Las Condes. Profesor visitante del Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Clínico de la Universidad de Chile Dr. José J. Aguirre.

<sup>3</sup> Tecnólogo Médico del Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Clínico de la Universidad de Chile Dr. José J. Aguirre.

<sup>4</sup> Fonoaudiólogo del Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile Dr. José J. Aguirre.

*treatment. Vocal results between both groups were compared, utilizing the abbreviated vocal ranking range (Blitzer et al, 1992) concluding that the infiltrated patients improved their voice; whereas those who were not infiltrated continued with, or increased their vocal affection.*

**Key words:** *Spasmodic dysphonia, laryngeal dystony, botulinic toxine.*

## INTRODUCCIÓN

La disfonía espasmódica o distonía laríngea es una alteración neurológica central, motora, inducida por el movimiento, crónica, progresiva y bastante infrecuente<sup>1</sup>.

Históricamente estos pacientes han sido tratados como enfermos de etiología psicológica o psiquiátrica, manejados por múltiples especialistas, incluyendo neurólogo, psiquiatra y fonoaudiólogo, sin obtenerse resultados satisfactorios.

Existen tres formas clínicas de distonía laríngea (DL), según el tipo de espasmos que se observen en fonación: aductora, abductora y mixta<sup>2</sup>.

El compromiso aductor es el más frecuente (82%). Clínicamente hay una hiperaducción irregular de las cuerdas vocales; la voz típicamente es áspera, entrecortada, ininteligible, de tono inapropiado, y con quiebres vocales.

La forma abductora es mucho más rara (17%). Al examen con fibra óptica se observa una hiperabducción intermitente de las cuerdas vocales; la voz característica es forzada, susurrada, hipofónica, y con pausas de afonía.

De acuerdo a la extensión corporal del compromiso distónico, se distingue: El compromiso focal, el segmentario, y el generalizado.

El primero consiste en una manifestación distónica única; como ejemplo puede citarse a la disfonía espasmódica o el blefaroespasmo. El compromiso segmentario consiste en la disfonía espasmódica asociada a un compromiso distónico de otra zona anatómica, como podría ser una distonía laríngea junto con una distonía oromandibular. Por último, la forma generalizada corresponde a una disfonía espasmódica asociada a un compromiso distónico de varios segmentos.

La etiología de la DL no ha sido del todo precisa<sup>3,4</sup>. Sin embargo, se han detectado algunas lesiones en los ganglios basales y tronco cerebral, tanto al estudio histopatológico como en estudios por imágenes

funcionales cerebrales (SPECT)<sup>2</sup>. Factores genéticos han sido identificados en el 12% de los pacientes distónicos, con herencia de tipo autosómica dominante con penetrancia incompleta. Al respecto se ha establecido que los cromosomas involucrados en la forma familiar de DL son el 9 y el 14, específicamente los genes DRD y XLTD, genes que se han asociado a DL y parkinsonismo.

El diagnóstico de DL se hace con la clínica característica, ya sea tanto en la forma aductora, como abductora. Lo anterior se refuerza con el estudio con fibra óptica de las cuerdas vocales, mediante el cual se observan los espasmos de las cuerdas vocales y de la supraglotis en la fonación.

Junto a lo anterior, invariablemente se debe realizar una electromiografía laríngea (EMG), en la que se aprecian las descargas de los potenciales de acción de unidad motora (PAUM) agrupadas en el tiempo en fonación (Figuras 1 y 2). Para complementar el estudio, se debe hacer siempre una

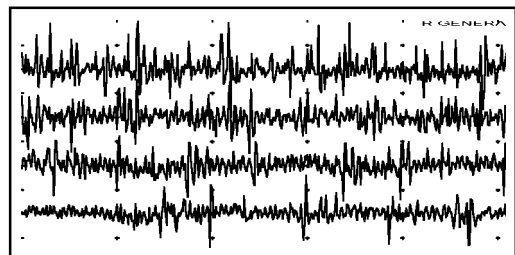


Figura 1. EMG laríngea en distonía laríngea.

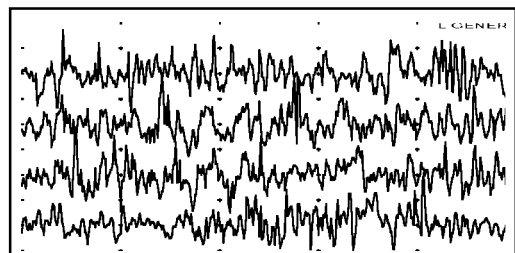


Figura 2. EMG normal.

valoración neurológica adecuada, para detectar un eventual compromiso distónico de otros segmentos o la presencia de enfermedades neurológicas asociadas.

En el tratamiento de la DL se han intentado numerosos procedimientos, tales como: la sección del nervio recurrente laríngeo; técnicas fonquirúrgicas, como las tiroplastías de lateralización, o las cordectomías; y el uso de fármacos, en especial los derivados del grupo de los anticolinérgicos<sup>3</sup>. Todos estos tratamientos han presentado una alta morbimortalidad, y un resultado vocal que no ha sido satisfactorio.

El tratamiento de elección para el manejo de la DL es la inyección de toxina botulínica (Figura 3), la

cual ha sido utilizada desde 1984, para el tratamiento sintomático de la DL.

La toxina botulínica (TB) se puede inyectar bajo visión directa de las cuerdas vocales al realizar una laringoscopia directa con anestesia general, o por vía percutánea bajo control electromiográfico (Figuras 4, 5, y 6). Este último método es el que se ha impuesto por su bajo costo, su carácter ambulatorio y excelentes resultados vocales.

La TB es sintetizada *in vitro* por el *Clostridium botulinum*, bajo la forma de 7 neurotoxinas diferentes: A, B, C, D, E, F, G. Es la tipo A la que se utiliza en clínica humana. Cada una de ellas presenta una propiedad antigénica distinta, lo cual llevaría a la producción de anticuerpos e inactivación de su efecto. Esto se ha

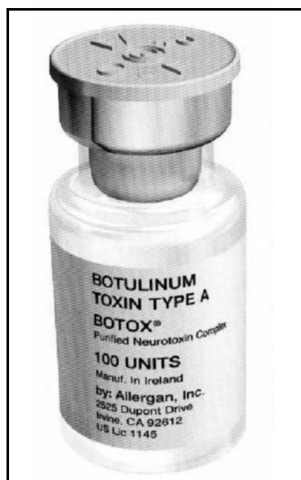


Figura 3. Presentación original de la toxina botulínica.

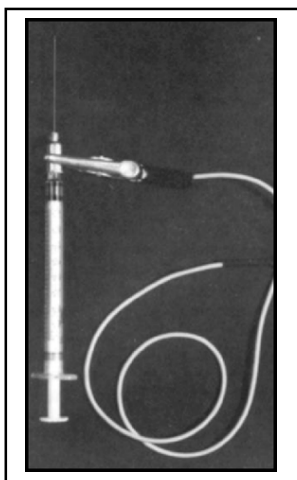


Figura 4. Aguja de inyección para toxina botulínica.

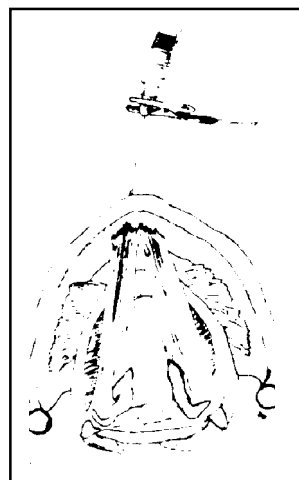


Figura 5. Inyección percutánea de toxina botulínica en el músculo tiroaritenoideo.



Figura 6. Inyección percutánea de toxina botulínica bajo control EMG.

descrito para otras patologías en las cuales se utilizan grandes dosis de TB. Sin embargo, en DL la cantidad de TB infiltrada en la musculatura intrínseca de la laringe es muy pequeña, y no se ha descrito inactivación de su efecto en inyecciones repetidas.

La TB (Figura 7) es una macromolécula (900 KD)<sup>4</sup>, compuesta por 2 subunidades de 450 KD cada una. A su vez cada subunidad está formada por una fracción no tóxica (300 KD) y otra fracción tóxica (150 KD). Es esta fracción tóxica de 150 KD la que es el producto activo de la TB. La activación se produce cuando se desdoblán los enlaces bisulfuros de la fracción 150, separándose en una cadena pesada de 100 KD, y otra cadena liviana de 50 KD.

La TB actúa como una enzima a nivel de la unión neuromuscular<sup>5,6</sup> normal (Figura 8). En ésta se produce la liberación de acetilcolina desde el terminal presináptico, difunde al espacio sináptico, para luego ejercer su acción a nivel del terminal postsináptico.

Al inyectar TB, ésta se une a un receptor presináptico de alta afinidad (Figura 9), siendo introducida (Figura 10) por un mecanismo de endocitosis ATP dependiente, pero calcio independiente. Una vez en el citoplasma se produce la ruptura de los enlaces bisulfuros (Figura 11) y la liberación de la cadena ligera, que es el producto activo de la TB. En la unión neuromuscular bloqueada se produce la acumulación de acetilcolina, la cual recién se vuelve a liberar luego de unos 4 meses de suspendida la inyección de TB (Figura 12).

## OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es presentar la experiencia clínica con la inyección de toxina botulínica en distonía laríngea, en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Los objetivos específicos son:

1. Clasificar los cuadros de disfonía espasmódica en únicos, o asociados a otro cuadro distónico o neurológico.
2. Determinar el porcentaje de positividad del diagnóstico electromiográfico (EMG).

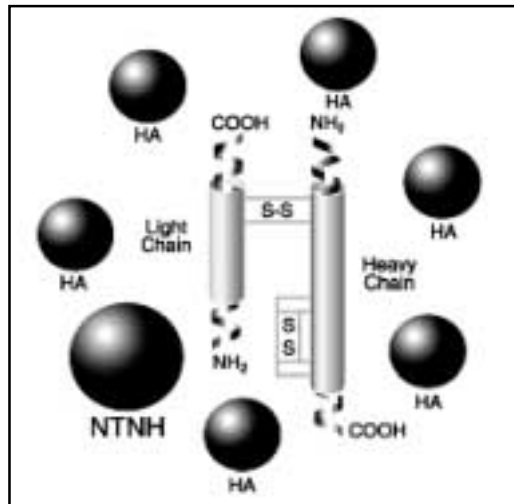


Figura 7. Estructura bioquímica de la molécula de toxina botulínica.



Figura 8. Unión neuromuscular normal.



Figura 9. Unión de la toxina botulínica al receptor de alta afinidad del terminal presináptico.



Figura 10. Introducción de la toxina botulínica.

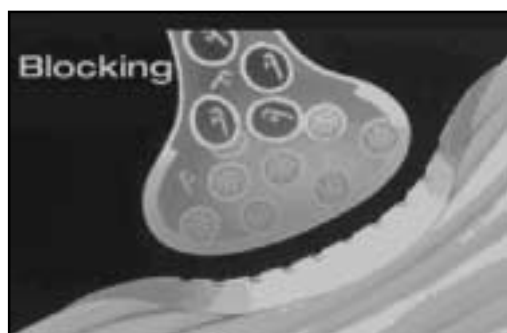


Figura 11. Ruptura y liberación de la cadena ligera.

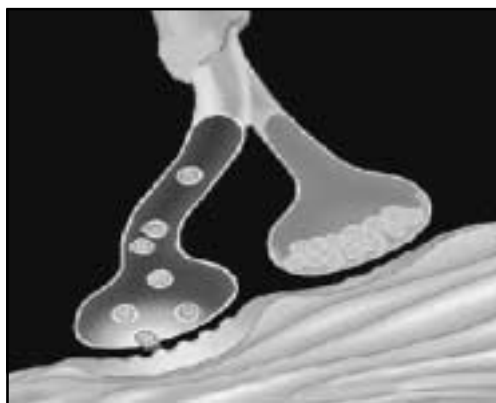


Figura 12. Unión neuromuscular bloqueada.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de pacientes que consultaron a la Unidad de Voz de nuestro Servicio, con el diagnóstico de distonía laríngea, entre enero de 1997 y octubre de 2001.

Se confeccionó una planilla de datos que incluyó datos generales, historia clínica, evaluación ORL completa, incluyendo una telarlaringostroboscopia o nasofibroscofia, evaluación vocal, y evaluación neurológica por especialista.

Para la evaluación vocal se utilizó la Escala de Ranking Vocal abreviada, propuesta por Blitzer y cols (1992)<sup>4,6</sup>, la cual clasifica el compromiso vocal de los pacientes con una puntuación de 1 a 7, siendo: 1=normal, 2=leve, 3=leve a moderado, 4=moderado, 5=moderado a severo, 6=severo, 7=muy severo.

En el grupo de pacientes infiltrados se realizó una evaluación vocal inicial al ingreso; un nuevo control 15 días después de la primera infiltración, el que se repitió a los 3 meses postinfiltración, incluyendo una evaluación clínica, con EMG y fibra óptica; y, por último, una evaluación final 15 días después de la segunda infiltración.

En los pacientes a quienes no se les inyectó TB, porque rechazaron la infiltración, se realizó una evaluación vocal al ingreso, la que se repitió a los 6 meses del ingreso a la Unidad y, nuevamente, al año de evolución.

Respecto a la toxina botulínica empleada, el frasco contenía 100 unidades, efectuándose una dilución con 1 cc de agua bidestilada.

La infiltración de los músculos vocales se realizó con la aguja de fenol conectada a una jeringa de tuberculina. En la graduación de esta jeringa cada marcación pequeña corresponde 1 unidad de toxina.

La toxina botulínica se mantuvo en cadena de frío durante todo el procedimiento, y se procuró no agitar el frasco, para evitar la desnaturalización de sus subunidades polipeptídicas constituyentes.

En cuanto a la disponibilidad de la toxina botulínica, se contactó a la fundación de distónicos de nuestro hospital, lo que permitió disminuir significativamente los costos del tratamiento.

3. Evaluar el compromiso vocal inicial y final de los pacientes infiltrados y no infiltrados con toxina.
4. Evaluar la presencia de complicaciones.

## RESULTADOS

Nuestra casuística estuvo compuesta por 20 pacientes evaluados en el policlínico de la Unidad de Voz de nuestro Servicio. En la Figura 13 se observan la distribución etárea de la muestra, con predominio de los pacientes de la sexta y séptima década, con un promedio de 51 años de edad. De los 20 pacientes, el 70% eran mujeres. El tiempo de evolución de los pacientes con DL es prolongado, siendo en promedio de 38 meses (Figura 14).

Los motivos de consulta (Tabla 1) más frecuentes de los pacientes con DL fueron: Voz entrecortada (93%) y voz temblorosa (40%). La disfonía sólo estuvo presente en un tercio de los pacientes. El 38% de los pacientes había recibido algún tipo de tratamiento previo a la inyección de TB, siendo éste psiquiátrico, neurológico, fonaudiológico o manejo otorrinolaringológico, sin un diagnóstico preciso.

**Tabla 1. Motivos de consulta en pacientes con distonía laríngea**

• Voz entrecortada	93%
• Voz temblorosa	40%
• Disfonía	33%
• Quiebres vocales	20%
• Dificultad para iniciar la fonación	13%

En la evaluación neurológica (Tabla 2) el 46% de los pacientes presentó algún tipo de compromiso neurológico, distónico o no, asociado a disfonía espasmódica. El resto de los pacientes (56%) sólo tenía compromiso distónico laríngeo.

**Tabla 2. Tipo de compromiso asociado a distonía laríngea**

• Temblor esencial
• Parkinson
• Isquemia subcortical bifrontal
• Distonía de tronco y E.E.S.S.
• Distonía oromandibular
• Hemiparesia
• Compromiso piramidal

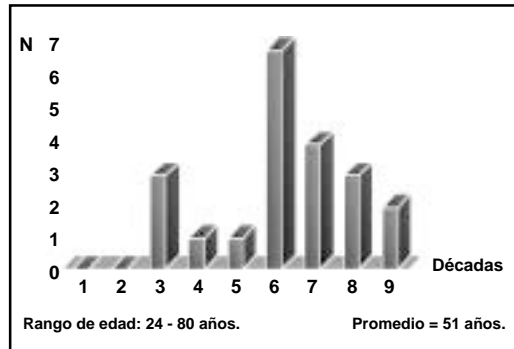


Figura 13. Distribución etárea de los pacientes con distonía laríngea.

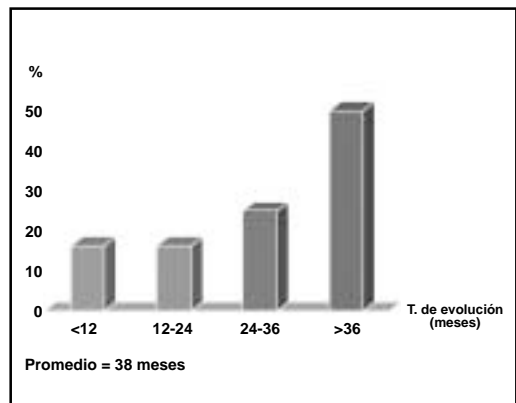


Figura 14. Tiempo de evolución de los pacientes con distonía laríngea.

El 100% de los enfermos mostraba un compromiso distónico de tipo aductor, no encontrándose formas abductoras o mixtas. De los 20 pacientes sólo se infiltraron 15. De éstos, 10 recibieron una segunda dosis de TB. No se infiltraron 5 pacientes, por rechazo al procedimiento.

Respecto al diagnóstico electromiográfico la evaluación inicial mostró, en el 77% de los pacientes, alteraciones sugerentes de un compromiso distónico. En la EMG realizada luego de un mes postinfiltración se evidenció disminución de las descargas involuntarias de los potenciales de acción de unidad motora (PAUM) agrupados, en el 100% de los pacientes con alteración inicial EMG.

Las dosis infiltradas de toxina botulínica fueron en promedio de 10,7 unidades para la primera

dosis, y de 10,0 unidades para la segunda. Se infiltraron, por vía percutánea y bajo control EMG, dos puntos de cada paciente en promedio, siendo éstos el músculo tiroaritenóideo y el cricotiroidoideo. No se efectuó infiltración bajo control fibroscópico por disponer de monitoreo electromiográfico. La latencia entre la infiltración de la TB y la aparición de la mejoría clínica varió entre 24 horas y 8 días, siendo el promedio de 4,5 días.

Con respecto a la segunda infiltración, ésta se realizó cuando reaparecieron síntomas acompañados de una alteración en la EMG. La segunda inyección de toxina se realizó luego de 22,9 semanas en promedio.

Como única complicación tuvimos un paciente con parálisis cordal derecha en posición paramediana, la cual mejoró espontáneamente. No se presentaron complicaciones como aspiración clínica o hemorragia, descritas en la literatura<sup>7</sup>.

Respecto a la evaluación del compromiso vocal en los 5 pacientes que no se infiltraron (Tabla 3),

**Tabla 3. Evaluación vocal en pacientes no infiltrados**

Compromiso vocal	Inicial	6 meses	12 meses
Severo	3	2	2
Muy severo	2	3	3

inicialmente 3 de ellos tenían compromiso severo y 2, muy severo. La evaluación efectuada a los 6 y 12 meses reveló un compromiso muy severo en 3 de ellos y en 2, de grado severo.

El grupo de quienes se infiltraron (Tabla 4), estuvo constituido por 15 pacientes. Al ingreso a la Unidad de Voz, siete de ellos tenían compromiso vocal moderado; 5, severo; y 3, muy severo. Quince días después de la primera dosis infiltrada de TB la evaluación vocal señalaba: 4 pacientes normales; 7, con compromiso leve; y 4, de leve a moderado. De este grupo de 15 pacientes, 10 recibieron una segunda dosis de TB luego de 22,9 semanas en promedio. La evaluación vocal de estos 10 pacientes, quince días después de la segunda infiltración fue: 3 pacientes normales; 5, con compromiso leve; y 2, leve a moderado.

## CONCLUSIONES

- El diagnóstico de los pacientes con distonía laríngea es tardío.
- Más de 1/3 de los pacientes había recibido algún tipo de tratamiento previo.
- Frente a un cuadro clínico sugerente, una EMG negativa no descarta el diagnóstico de distonía.
- En nuestra serie el porcentaje de positividad fue sólo de un 77%.

**Tabla 4. Evaluación vocal en pacientes infiltrados con toxina botulínica**

Compromiso vocal	Inicial (15 pacientes)	1ª dosis (15 pacientes)	2ª dosis (10 pacientes)
Normal	-	4	3
Leve	-	7	5
Leve a moderado	-	4	2
Moderado	7	-	-
Moderado a severo	-	-	-
Severo	5	-	-
Muy severo	3	-	-

- En la mitad de los pacientes con distonía se encontró un compromiso distónico o neurológico asociado, lo cual obliga a una evaluación adecuada por especialista.
- El intervalo de administración entre ambas dosis fue, en promedio, de 22,9 semanas, período durante el cual los pacientes permanecieron asintomáticos.
- Los pacientes infiltrados con toxina botulínica mejoran su voz, de acuerdo a la escala de ranking vocal, propuesta por Blitzer y cols<sup>4</sup>.
- En los pacientes no infiltrados el compromiso vocal permanece o progresa.
- En nuestra experiencia tuvimos un paciente con parálisis cordal, recuperada espontáneamente.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. BRIN M, FAHN S, BLITZER A, RAMIG LO. Treatment of spasmodic dysphonia (laryngeal dysphonia) with local injections of botulinum toxin: Review and technical aspect. En: Blitzer A, Brin M, Sasaki C, Fahn S, Harris K. Neurologic disorders of the larynx. 1ª Ed. New York, USA. Thieme Medical Publishers INC 1992; 214-28.
2. BLITZER A, BRIN M. Spasmodic dysphonia, evaluation and management. En: Fried M. *The larynx. A multidisciplinary approach*. 2ª Ed. St Louis, USA. Mosby Ed.; 1996; 187-98.
3. BEHLAU M, PONTES P. Las llamadas disfonías espasmódicas: Dificultades de diagnóstico y tratamiento. En: Jackson-Menaldi M. *La voz patológica*. 1ª Ed. Madrid, España. Editorial Panamericana 2002; 173-203.
4. BLITZER A, BRIN M, STEWART C. Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): A 12 years experience in more than 900 patients. *Laryngoscope* 1998; 108: 1435-41.
5. CORREA A, CORREA C, SALINAS H. El uso de la toxina botulínica en otorrinolaringología. *Rev Otorrinolaringol Cir Cab Cue* 1999; 59: 159-66.
6. GIBBS S, BLITZER A. Botulinum toxin for the treatment of spasmodic dysphonia. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33: 879-94.
7. HOLZER S, LUDLOW CH. The swallowing side effects of botulinum toxin type A injection in spasmodic dysphonia. *Laryngoscope* 1996; 106: 86-92.
8. COUREY M, GARRETT G, PORTELL M, BILLANTE CH, SMITH T ET AL. Outcomes assessment following treatment of spasmodic dysphonia with botulinum toxin. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 819-22.

---

Dirección: Dr. Rodolfo Nazar S.  
 Espoz 3226-A Depto.141. Vitacura  
 E mail: rodolfonazar@hotmail.com