

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y
DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON EL DIAGNÓSTICO DE
DISTRONÍA, ATENDIDOS EN LA CLÍNICA DE TOXINA
BOTULÍNICA DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS DURANTE EL
PERIODO COMPRENDIDO ENTRE DICIEMBRE DEL 2019 A
MARZO DEL 2021**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado en Medicina para optar al grado y título de Especialista en
Neurología

CANDIDATO:

DR. RÓGER RODRÍGUEZ MONGE

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2021

Dedicatoria

Dedico este trabajo final de graduación:

A mi madre y a mi padre por su amor incondicional y apoyo infinito durante toda mi vida; por haberme inculcado el valor del esfuerzo y el siempre perseguir mis sueños.

A mi hermana Geannina, mi hermano Juan Carlos y mi primo Manuel, por su amor, ayuda sin límites y consejos.

A mi sobrina Maite por su cariño y alegría durante los días difíciles.

A mis amigos, especialmente Sophia, Ricardo y Gabriela, por su amistad incondicional, acompañarme con todas mis ideas, aconsejarme y tenerme paciencia durante el largo viaje de la residencia.

Y a mis maestros por enseñarme de la medicina y de la vida, por corregirme y siempre motivarme a ser mi mejor versión.

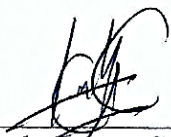
Agradecimientos

Mi profundo agradecimiento a mi familia y amigos por el apoyo durante el desarrollo de este proyecto final de graduación.

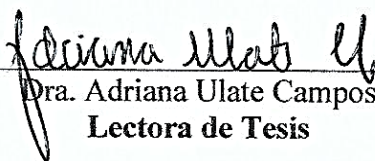
Agradezco al Dr. Kenneth Carazo Céspedes, Dr. Miguel Barboza Elizondo, Dr. José Chang Segura, Dra. Adriana Ulate Campos, Dr. Ricardo Rincón Montero y Dr. Roberto Vargas Howell por sus consejos, recomendaciones y colaboración en las diferentes etapas de la elaboración de este trabajo.

También, agradezco al servicio de neurología del Hospital San Juan de Dios y específicamente al Dr. Kenneth Carazo Céspedes y la Dra. Nelva Vallarino Bernal, encargados de la Clínica de Disonías y Toxina Botulínica, por brindarme la oportunidad de realizar este estudio con sus pacientes.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Neurología”



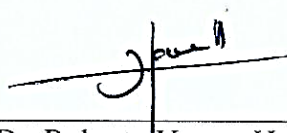
Dr. Kenneth Carazo Céspedes
Tutor de tesis



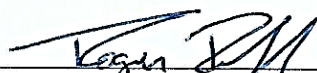
Dra. Adriana Ulate Campos
Lectora de Tesis



Dr. Ricardo Rincón Montero
Lector de Tesis



Dr. Roberto Vargas Howell
Director del Postgrado de Neurología



Roger Rodríguez Monge
Sustentante

Tabla de Contenidos

Dedicatoria.....	ii
Agradecimientos.....	iii
Resumen.....	vii
Abstract.....	viii
Índice de Tablas.....	ix
Índice de Figuras.....	x
Lista de abreviaciones.....	xi
Introducción.....	14
Capítulo 1: Marco Teórico.....	16
Eje 1: Características clínicas.....	21
Eje 2: Etiología.....	24
a) Fallas del modelo clásico.....	30
b) Aferencias al estriado.....	33
c) Organización y composición celular del estriado.....	35
d) Interneuronas colinérgicas.....	37
f) Estriosoma y matriz.....	41
g) Otros núcleos.....	44
h) Rumbo a un modelo más complejo.....	45
1) Pérdida de la inhibición.....	49
2) Alteración en la integración sensitivo-motora.....	50
3) Alteración en la plasticidad cerebral.....	53
Blefaroespasmó y síndrome de Meige.....	57
Distonía oromandibular.....	58
Distonía cervical.....	59
Distonía laríngea.....	61
Distonía tarea dependiente.....	62
Tratamiento farmacológico.....	64
Toxina botulínica.....	68
Estimulación cerebral profunda.....	71

Tratamientos ablativos.....	73
Capítulo 2: Marco Metodológico	74
Objetivo general	74
Objetivos específicos	74
Cronograma	77
Variables de la investigación.....	78
Recolección y almacenaje de los datos	80
Capítulo 3: Resultados.....	82
Capítulo 4: Discusión	90
Capítulo 5: Conclusiones.....	99
Capítulo 6: Recomendaciones	101
Referencias Bibliográficas.....	102
Anexos	113

Resumen

ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON EL DIAGNÓSTICO DE DISTONÍA, ATENDIDOS EN LA CLÍNICA DE TOXINA BOTULÍNICA DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS DURANTE EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE DE DICIEMBRE DEL 2019 A MARZO DEL 2021

Introducción: Las distonías representan el cuarto trastorno del movimiento más frecuente y alrededor del 20-25% de los pacientes atendidos en clínicas especializadas en trastornos del movimiento. Gracias a estudios principalmente europeos, asiáticos y norteamericanos se ha establecido una prevalencia global entre 14 a 732 casos por 100 000 habitantes, siendo un intervalo bastante amplio debido a las diferencias metodológicas. Sin embargo, a nivel de Latinoamérica son escasos los estudios que hayan establecido el comportamiento demográfico y clínico de la enfermedad.

Objetivo: Caracterizar los pacientes, con el diagnóstico de distonía, atendidos en la clínica de toxina botulínica del Hospital San Juan de Dios durante el periodo comprendido entre diciembre del 2019 a marzo del 2021.

Metodología: Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en donde por medio de la revisión de los registros médicos se obtuvo la información de los pacientes con distonía. El muestreo se realizó por conveniencia, incluyendo a todos los pacientes atendidos en la Clínica de Distonía y Toxina Botulínica del Hospital San Juan de Dios que fueron atendidos en el periodo de diciembre del 2019 a marzo del 2021 y que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión establecidos. El análisis de los datos se realizó por medio de estadística descriptiva con el uso de frecuencias y tendencia; además, se utilizó pruebas estadísticas avanzada para valorar la asociación entre algunas variables.

Resultados: Se obtuvo una muestra total de 135 casos de los cuales 90 correspondían al género femenino y 45 al masculino para una relación de 2:1. No se documentaron diferencias estadísticamente significativas entre el género, la edad de inicio y la edad actual de los pacientes. La prevalencia cruda local para las distonías fue de 20,1 por 100 000 habitantes, siendo las distonías focales las más comunes con un 80% del total y dentro de este grupo el blefaroespasmó fue el más prevalente con 5,6 por 100 000 habitantes. En cuanto a etiología, 80% de los casos correspondieron a una etiología idiopática, 12,6% a causas adquiridas y 7,4% a causas hereditarias.

Conclusión: La prevalencia cruda local obtenida para las distonías fue congruente con los valores obtenidos en otros estudios de registros médicos según la literatura mundial. Las características clínicas y demográficas de la población en estudio se comportaron muy similar a otras poblaciones en otros países; principalmente para la distribución por edad, género y etiología. A diferencia de la tendencia mundial, el blefaroespasmó fue la distonía focal más prevalente lo cual podría tener un efecto ambiental de fondo.

Abstract

ANALYSIS OF THE CLINICAL AND DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS WITH THE DIAGNOSTIC OF DYSTONIA, TREATED AT THE BOTULINUM TOXIN CLINIC OF THE SAN JUAN DE DIOS HOSPITAL DURING THE PERIOD FROM DECEMBER 2019 TO MARCH 2021

Introduction Dystonia is the fourth more frequent movement disorder and represents about 20-25% of the patients being attended at the neurological clinics specialized in movement disorders. Epidemiological studies from Europe, Asia and North America, had established a prevalence for dystonia between 14 to 732 cases per 100 000 inhabitants, this wide interval is due mostly to methodological differences. However, when focusing on Latin America there is very few studies that had established the clinic and demographic behavior of dystonia in this region.

Objective: to characterize the patients with the diagnostic of dystonia, treated at the botulinum toxin clinic of the San Juan de Dios hospital during the period from December 2019 to March 2021.

Methodology: An observational, descriptive and retrospective study was carried out, where information of patients with dystonia was obtained indirectly through the review of medical records. The sample was determined by convenience including all the patients treated at the Dystonia and Botulinum Toxin Clinic of the San Juan de Dios during the period from December 2019 to March 2021, who satisfied the inclusion and exclusion criteria. The analysis of the data was carried out by means of descriptive statistics with the use of frequencies and trends; in addition, advanced statistical tests were used to assess the association between some variables.

Results: A total sample of 135 cases was obtained, of which 90 correspond to the female gender and 45 to the male for a 2:1 ratio. No statistically significant differences were documented between gender, age of onset and current age of the patients. The local crude prevalence for dystonia was 20,1 per 100 000 inhabitants, with focal dystonias being the most common with 80% of the total, and within this group blepharospasm was the most prevalent with 5,6 per 100 000 inhabitants. Regarding etiology, 80% of the cases corresponded to idiopathic etiology, 12,6% to acquired causes and 7,4% to hereditary causes.

Conclusion: The local crude prevalence obtained for dystonia was consistent with the values obtained in other studies of medical records according to the world literatures. The demographic and clinical characteristics of the population in the study behaved very similar to other populations in other countries, mainly for the distribution by age, gender and etiology. Unlike the global trend, blepharospasm was the most frequent focal dystonia, which could have a background environment effect.

Índice de Tablas

Tabla 1. Causas de distonías adquiridas ³	25
Tabla 2. Clasificación de las distonías hereditarias monogénicas*.....	27
Tabla 3. Síndromes hereditarios que manifiestan distonía*.....	28
Tabla 4. Comparación de las características de los compartimientos estriatales	42
Tabla 5. Tratamiento indicado según el tipo de distonía o síndrome distónico.	66
Tabla 6. Cronograma de la investigación.	77
Tabla 7. Operacionalización de variables.....	78
Tabla 8. Características demográficas y clínicas generales de la población.	83
Tabla 9 Prevalencias totales y por grupo de edad de los diferentes tipos de distonía	86
Tabla 10. Frecuencias absolutas de los tipos de distonía según género.	88
Tabla 11. Frecuencia de los subtipos de distonía cervical*.....	89
Tabla 12. Comparación de las prevalencias de los principales estudios a partir del año 2000	91

Índice de Figuras

Figura 1. Clasificación actual de las distonías.....	21
Figura 2. Circuitos de funcionales de los ganglios basales.	30
Figura 3. Modelo clásico del microcircuito de los ganglios basales.	32
Figura 4. Tipos neuronas corticales con proyección estriatal.....	34
Figura 5. Organización somatotópica de los ganglios basales.	36
Figura 6. Interneurona colinérgica estriatal.....	38
Figura 7. Mecanismo de plasticidad sináptica de las neuronas estriatales medianas.	40
Figura 8. Estriosoma y matriz del estriado.	43
Figura 9. Patologías asociadas con la relación estriosoma-matriz.	44
Figura 10. Circuito actualizado de los ganglios basales.	46
Figura 11. Mecanismos fisiopatológicos en las distonías.	49
Figura 12. Cambios fisiopatológicos en las neuronas colinérgicas.....	55
Figura 13. Modelo de red neuronal para las distonías.....	56
Figura 14. Clasificación de las distonías cervicales.	60
Figura 15. Abordaje de clínico de las distonías.....	65
Figura 16. Mecanismo de Acción de la toxina botulínica.	71
Figura 17. Flujograma de selección de la muestra.	82
Figura 18. Distribución de frecuencias de las distonías adquiridas de acuerdo con la causa	84
Figura 19. Distribución geográfica de los casos con distonía.	85
Figura 20. Distribución de las prevalencias según grupo etario y tipo/subtipo de distonía. 87	

Lista de abreviaciones

AD	Autosómico Dominante	Est-v	Estriado ventral
ADEM	Encefalomiелitis aguda diseminada	FCO	Área frontal de control oculomotor
AG	Amígdala	GABA	Ácido gama aminobutírico
AR	Autosómico Recessivo	GPe	Globo pálido interno
BE	Blefaroespasmο	GPI	Globo pálido externo
CCA	Corteza cingular anterior	Hipo	Hipocampo
CFDL	Corteza frontal dorsolateral	VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
CMP	Corteza motora primara	HSJD	Hospital San Juan de Dios
CPrF	Corteza prefrontal	LTD	Depresión a largo plazo
CPA	Corteza parietal de asociación	LTP	Potenciación a largo plazo
COrF	Corteza orbitofrontal	MD	Núcleo medio dorsal
CoS	Colículo superior	MDS	Sociedad de Trastornos del Movimiento
CSS	Corteza somatosensorial,	NEM	Neurona espinosa mediana
CT	Corteza temporal	dNEM	Neurona espinosa de vía directa
DC	Distonía Cervical	iNEM	Neurona espinosa de vía indirecta
DL	Distonía Laríngea	NMDA	N-metil-D-aspartato
DOM	Distonía Oromandibular	NuA	Núcleo Accumbens
DTD	Distonía Tarea Dependiente	NuC	Núcleo Caudado
DYT	Acrónimo para las mutaciones monogénicas en las distonías		

PET	Tomografía por emisión de Positrones	SNC	Sistema Nervioso Central
PrM	Corteza premotora	SNc	Sustancia Nigra pars compacta
Put	Putamen	SNr	Sustancia Nigra pars reticular
PV	Parvoalbúmina	STN	Núcleo Subtalámico
RMf	Resonancia Magnética Funcional	VA	Núcleo ventral anterior del tálamo
SMG	Síndrome de Meige	VL	Núcleo ventral lateral del tálamo
		VMAT2	Transportador de vesicular de monoaminas tipo 2



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Roger Rodríguez Monge, con cédula de identidad 1 1452 0367, en mi condición de autor del TFG titulado "Análisis de las características clínicas y demográficas de los pacientes con el diagnóstico de distonía, atendidos en la Clínica de toxina botulínica del Hospital San Juan de Dios durante el periodo comprendido entre diciembre del 2019 a marzo del 2021"

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.


FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Introducción

Dentro de la Neurología probablemente una de las áreas con mayor dificultad en cuanto al manejo y diagnóstico de los pacientes corresponde a los trastornos del movimiento; debido a que corresponden a un grupo de enfermedades de las cuales se desconoce mucho de la neuro fisiopatología involucrada en su presentación; y por ende la terapéutica también se encuentra muy limitada al tratamiento sintomático y no al retraso de la progresión.

En el grupo de los trastornos del movimiento, las distonías representan alrededor del 20% al 25% de los casos que son evaluados en las clínicas neurológicas especializadas; siendo únicamente superadas por el parkinsonismo y el tremor (Balint et al., 2018). A pesar de corresponder a un porcentaje alto de los trastornos del movimiento, la verdadera prevalencia de esta enfermedad y su comportamiento en la población sigue siendo un tema de debate a nivel internacional.

Los principales estudios epidemiológicos en regiones como Europa, Asia y Norte América han arrojado un amplio intervalo en cuanto a la prevalencia de las distonías en la población; aun cuando mucho de estas discrepancias se puedan justificar por las diferencias metodológicas, hay ciertas características que complican el reconocimiento de esta enfermedad y que impactan en su epidemiología; como es el hecho de presentar una penetrancia fenotípica muy baja lo que ocasiona presentaciones clínicas con síntomas leves que nunca llegan a consultar, o el hecho que son difíciles de reconocer por médicos de atención no especializada, confundiéndolas muchas veces con otras alteraciones en el tono muscular como la rigidez, espasticidad o incluso ser encasilladas dentro de trastornos psicógenos (Balint et al., 2018; Marras et al., 2016).

Esta carencia de datos epidemiológicos se vuelve aún más grave al considerar la población latinoamericana en donde la mayoría de los estudios relacionados con las distonías corresponden a descripciones de casos o presentación de prevalencias de subtipos muy específicos. Únicamente contando con dos estudios epidemiológicos, uno realizado en Colombia y otro en Brasil, que tenían como objetivo el establecer la prevalencia de las distonías como grupo en general (Atehortúa et al., 2016; Bezerra et al., 2018).

A nivel de Costa Rica, la ausencia de estudios relacionados con esta patología se refleja fácilmente en los pocos recursos con los que se cuenta para el diagnóstico y el tratamiento de las distonías a nivel de las instituciones de salud pública. A raíz de esta situación, es que surge la importancia de la realización de un estudio descriptivo que pueda brindar información básica suficiente para poder impactar posteriormente en el manejo y tratamiento de la enfermedad.

El simple hecho de contar con información de las características demográficas y clínicas de esta población permite crear medidas administrativas para garantizar el reconocimiento y diagnóstico temprano en las áreas de atención primaria; así como, el acceso oportuno y en plazos de tiempo adecuados a la atención y tratamiento especializado correspondiente. Además, este tipo de información puede servir de base para el planteamiento de estudios más complejos a nivel nacional relacionados con temas genéticos, de respuesta a tratamiento o de causalidad; los cuales pueden abrir las puertas para cooperaciones internacionales y beneficiar indirectamente con mejoras en los recursos que se cuentan para la atención de la enfermedad.

Capítulo 1: Marco Teórico

Sección I: Definición

La palabra distonía, a similitud de otros términos médicos, puede llevar a confusión a la hora de utilizarse en la práctica clínica; debido a que puede usarse para describir tanto un hallazgo clínico como una entidad sindrómica. Por una parte, la distonía como síndrome engloba una serie de etiologías de origen hereditario, adquirido o en la mayoría de los casos idiopática; los cuales tienden a presentar menor confusión porque se tiende a utilizar en conjunto con la etiología o etiologías que se sospecha que las ocasiona.

Por otra parte, cuando nos referimos a la descripción de distonía como signo clínico, es donde se puede presentar mayor dificultad para su definición; principalmente, en aquellos médicos con poca experiencia en su diagnóstico o que no se desenvuelven normalmente en el área de la neurología. Esta situación puede ocasionar problemas de comunicación entre profesionales médicos e incluso un retraso en el diagnóstico y manejo de los pacientes; por esta misma razón es que surgió a nivel internacional comités de expertos en el área de los trastornos del movimiento con el fin de poder establecer una definición clara y uniforme que facilite la comunicación en el ámbito médico. No obstante, como se desarrollará a continuación, inclusive con un panel de expertos la definición ha sido muy variable a través del tiempo, refinándose cada vez más a la luz de los nuevos hallazgos científicos.

El término “distonía” proviene de las raíces griegas “dis” que significa alteración o distinto, y “tonos” que significa estiramiento, tensión o incremento en el volumen de la voz (Camargo & Teive, 2014). Se cree que el primer caso de la historia de distonía se puede rastrear hasta el emperador romano Tiberus Claudius, en los años 10 A.C.; este emperador padecía de movimientos involuntarios, posiciones anormales y trastorno de la marcha (Camargo & Teive, 2014).

No obstante, la palabra distonía fue acuñado por primera vez en 1911 por Oppenheim, quien específicamente utilizó el término “*distonía muscularum deformans*” para referirse al fenómeno de cambio repentino e involuntario del tono muscular con movimientos

voluntarios, que presentaban cuatro pacientes que evaluó (Albanese et al., 2013; Camargo & Teive, 2014; Grütz & Klein, 2021). El término en su momento no fue acuñado con mucho entusiasmo por parte de la comunidad científica-médica porque muchos preferían el uso de la palabra torsión para referirse a este fenómeno (Albanese et al., 2013; Grütz & Klein, 2021).

Fue hasta 1984 cuando se buscó por primera vez establecer un consenso internacional para definir la condición, con el propósito de poder unificar el conocimiento y el dialogo médico. En ese momento fue una comisión de la Fundación en Investigación Médica en Distonía, que estableció la primera definición formal de distonía como: “una contracción muscular sostenida, causando frecuentemente torsiones y movimientos repetitivos o posiciones anormales” (Albanese et al., 2013); siendo, esta definición, rápidamente aceptada por la comunidad internacional.

Con el pasar de los años y los nuevos avances en cuanto al conocimiento clínico y fisiopatológico de las distonías, se empezó a hacer evidente que esta primera definición presentaba ciertos problemas que no podían ser obviados. En primer lugar, existen tipos de distonías que no son mantenidas en el tiempo, sino que se manifiestan de forma paroxística asociadas a movimientos específicos o de forma intermitente e irregular; por lo que la definición dejaba de contemplar este grupo. El segundo problema es que no menciona características clínicas importantes de las distonías como su patrón estereotipado, diseminación a músculos continuos (conocido como “overflow” en inglés) y el papel del movimiento voluntario en la génesis del movimiento distónico. Estas características son propias de las distonías y facilitan su distinción de patologías que pueden imitarlas conocidas como pseudo distonías. Como consecuencia de estas falencias en la definición, se creó un nuevo Comité Internacional de expertos apoyados por la MDS, en donde se estableció la actual definición de distonía (Albanese et al., 2013):

“La distonía es un trastorno de movimiento caracterizado por una contracción muscular mantenida o intermitente, ocasionando movimientos y/o posturas anormales y usualmente repetitivas. Los movimientos distónicos tienen un patrón estereotipado, presentando torsión y pueden presentar tremor. El movimiento distónico usualmente es iniciado o empeora con movimientos

voluntarios y se asocia con activación diseminada a músculos en el entorno del músculo afectado” (pág 6).

Sección II: Epidemiología

Las distonías corresponden al cuarto grupo más prevalente de trastornos del movimiento solo por detrás del síndrome de piernas inquietas, el parkinsonismo y el temblor; y representan alrededor del 20-25% de las consultas en clínicas neurológicas especializadas a nivel mundial (Balint et al., 2018; Fahn et al., 2011). Aún con la presencia de un número no despreciable de estudios epidemiológicos con respecto a las distonías en regiones como Europa, Asia y Estados Unidos, la verdadera incidencia y prevalencia de las distonías se sigue desconociendo con certeza.

La variabilidad de los datos publicados en los estudios disponibles hace difícil una estimación exacta y pone en evidencia la marcada distinción en metodología entre estudios realizados a nivel clínico contra estudios realizados a toda la población. Por ejemplo, la gran mayoría de estudios que basaron la recolección de sus datos por medio de encuestas a la población total obtuvieron prevalencias para las distonías aisladas (tanto idiopáticas como genéticas) por arriba de 100 casos por 100 000, incluso llegando a 732 casos por 100 000 en un estudio italiano (Ortiz et al., 2018). Mientras que los que se basaban en registros médicos o estudios a nivel clínico presentaban prevalencias mucho menores en promedio de 16 por 100 000 como mostraba el único meta análisis que se ha realizado con respecto al tema (Steeves et al., 2012).

Uno de los principales problemas a los que se puede adjudicar esta diferencia, es el hecho de que muchos de los pacientes con distonías focales y de manifestación fenotípica leve nunca consultan en su vida o consultan solo a servicios de salud privados afectando la información recopilada en los estudios que utilizan registros médicos públicos.

A pesar de las dificultades para establecer valores exactos, si se ha logrado documentar ciertas tendencias a nivel mundial en cuanto al comportamiento de las distonías. Por ejemplo, en cuanto a los tipos de distonía, las distonías focales tienden a ser el grupo más prevalente presentándose principalmente en la etapa adulta luego de los 30 años; a diferencia de las distonías generalizadas que se presentan en la infancia y pueden ser más discapacitantes (Steeves et al., 2012). Además, se ha descrito una franca predilección por el género femenino sobre el masculino con una relación en prevalencia de 3-2:1, a excepción

de las distonías tareas específicas donde impresiona haber una leve predilección por el género masculino (Ortiz et al., 2018).

En el grupo de las distonías focales, las distonías cervicales son las más prevalentes seguidas por el blefaroespasma, con prevalencias de 5,0 y 4,2 por 100 000 respectivamente (Steeves et al., 2012). No obstante, esta relación se ha visto invertida en reportes de estudios en poblaciones orientales, como la china y japonesa; así como en poblaciones localizadas al sur del continente europeo.

Con respecto a la región latinoamericana, son aún más escasas las publicaciones teniendo básicamente dos estudios. El primero se realizó en la localidad de Antioquia en Colombia y dio como resultado una prevalencia global de 71,2 por 100 000 habitantes (Atehortúa et al., 2016). El otro estudio, publicado en el 2019 en Brasil, obtuvo una prevalencia de distonía “primaria” de 19,8 por 100 000 (Bezerra et al., 2018). El resto de estudios latinoamericanos son enfocados en subtipos muy específicos de distonías, reportes de caso o estudios de prevalencia de mutaciones genéticas (Troiano et al., 2006). En cuanto a la región centroamericana y a Costa Rica, se carece de estudios epidemiológicos que nos puedan dotar de información para comparar con otras latitudes. Esta carencia de información repercute directamente en el beneficio clínico de los pacientes, ya que conlleva a una ausencia de medidas públicas eficientes al desconocer la población en la que se trabaja.

Sección III: Clasificación

Al mismo tiempo que se actualizó la definición de distonía, se realizó una actualización de la clasificación, recomendada por parte del mismo Comité Internacional. Esta clasificación tiene como propósito que a la hora de abordar un paciente con distonía se busque y se documente información básica que contribuya en la investigación y tratamiento de estas. La clasificación actual se basa en un eje con información clínica y un segundo eje con datos etiológicos, como se muestra en la figura 1.

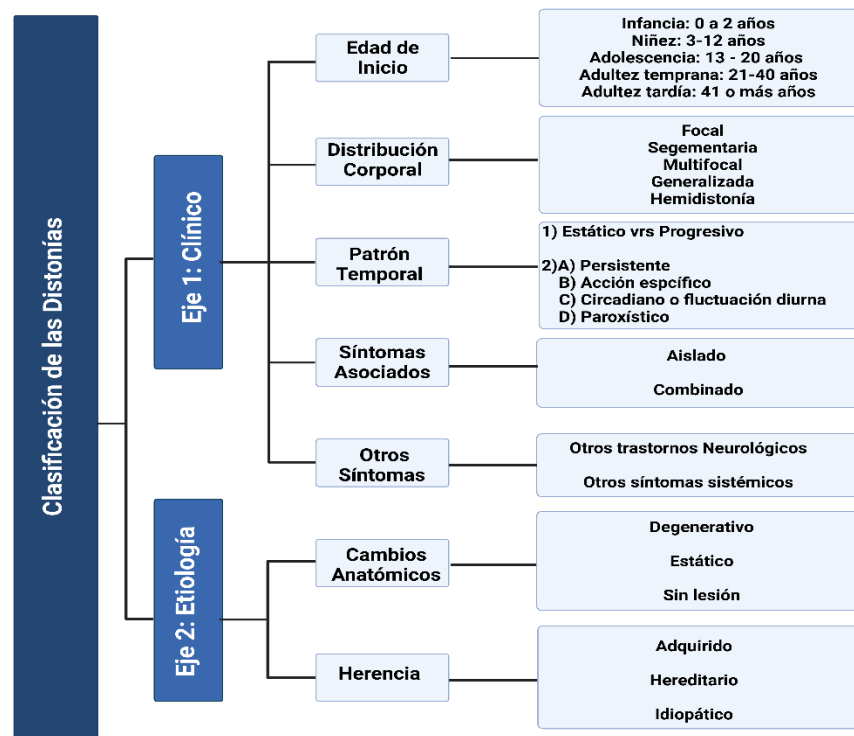


Figura 1. Clasificación actual de las distonías.

En la figura se muestran el eje 1 y eje 2, junto con sus subdivisiones y categorías.

Elaborado con BioRender

Eje 1: Características clínicas

El eje 1 se basa en las características clínicas de la fenomenología de las distonías. Está compuesto por 5 aspectos clínicos importantes de destacar a la hora de abordar a todas las distonías y que nos permite clasificarlas para su tratamiento (Albanese et al., 2013).

La primera característica por evaluar es la edad en la que se inician los síntomas. Esta tiene importancia en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. Previamente, solo se dividía en dos grupos y se utilizaba como punto de corte los 26 años; no obstante, esta división únicamente se basa en estudios epidemiológicos estadounidenses y el hecho de utilizar una sola edad como punto de corte es sumamente vago y encasilla en un solo grupo patologías que podían ser de diferentes etiologías (Albanese et al., 2013). Por ejemplo, se sabe que las distonías que inician previo al año de vida suelen estar asociadas a trastornos metabólicos hereditarios y tienen usualmente muy mal pronóstico; las secundarias a lesiones hipóxica perinatales se manifiestan entre los 2-6 años con el antecedente de falla en habilidades motoras. También, las focales tienden a presentarse en edad adulta superados los 40 a 50 años, mientras que las que inician en la niñez tienden progresar hacia presentaciones más generalizadas y más refractarias en el manejo (Jinnah, 2019) .

El consenso internacional planteó los siguientes grupos para la clasificación con respecto a la edad (Albanese et al., 2013):

- Infancia: 0 a 2 años
- Niñez: 3 a 12 años
- Adolescencia: 13-20 años
- Adulto Temprano: 21 a 40 años
- Adulto Tardío: más de 40 años.

La segunda característica por considerar es la distribución corporal de las distonías; esta característica se define a partir de las siguientes regiones corporales: craneal superior, craneal inferior, cervical, laríngea, tronco (dorso y tórax), extremidades superiores y extremidades inferiores. La distribución corporal tiene la particularidad de que no es estática por lo que es común el pasar de un grupo a otro a través del tiempo de evolución. Esta se considera una de las características más importantes porque como veremos más adelante el tratamiento ideal, en cuestión de respuesta, para una distonía focal o segmentaria es muy distinto del que se recomienda para una distonía generalizada (Jinnah, 2019).

La distribución corporal se clasifica en los siguientes grupos dependiendo de las regiones o segmentos corporales afectados:

- Focal: afecta un único segmento corporal.
- Segmentaria: afecta dos o más segmentos corporales continuos. En este grupo se incluye el síndrome de Meige, distonías cérvico-braquiales y distonías bbraquiales.
- Multifocal: afecta dos o más segmentos no continuos. Por ejemplo, la presencia de blefaroespasmos y distonía cervical o la presencia de distonía cervical y distonía en miembros inferiores.
- Generalizada: son aquellas distonías que afectan al tronco y al menos dos segmentos corporales más. La afección del tronco es la característica necesaria para ser considerada generalizada.
- Hemidistonia: en este caso la distonía se encuentra restringida únicamente o en su gran mayoría a un hemicuerpo. Usualmente se produce secundario a lesiones adquiridas del hemisferio contralateral.

El patrón temporal es la tercera cualidad que se debe describir relacionada con la fenomenología de las distonías. Cuando se analiza el patrón temporal se debe establecer dos aspectos. El primero es la progresión en el tiempo en donde dependiendo de la etiología se puede comportar de forma estática o progresiva. Este aspecto solo se puede evaluar al evolucionar al paciente luego del diagnóstico o también se puede consultar la progresión si el paciente acude a consulta mucho tiempo después del inicio de síntomas.

El otro aspecto del patrón temporal es la variabilidad diaria de los síntomas. De acuerdo con la variabilidad se puede dividir las distonías en persistentes, fluctuantes en el día o con patrón circadiano, de acción o tarea específica y paroxísticas. Las distonías de acción o tarea específica son un tipo de distonía intermitente, la cual siempre se va a manifestar cuando el paciente hace una acción específica y se van a mantener mientras se siga haciendo esa acción; por ejemplo, la distonía del músico o del escribiente. En el caso de las distonías paroxísticas, el mismo estímulo puede o no desencadenar la distonía y el trastorno del movimiento suele durar más que la duración del desencadenante; algunas de estas se pueden desencadenar con el ejercicio o bajo estrés (Albanese et al., 2013).

El siguiente dato por establecer es la presencia de síntomas asociados. Aquí es necesario aclarar que se debe valorar de forma separada la presencia de otros trastornos del movimiento de la presencia de otras manifestaciones neurológicas. El término aislado se

utiliza cuando el paciente presenta solamente como manifestación la distonía; mientras que si el paciente presenta además de la distonía otro trastorno del movimiento (por ejemplo, mioclonus o parkinsonismo) se debe utilizar el término combinado sin importar cuál es el fenómeno que predomina (Jinnah, 2019). Esto viene a sustituir el término “distonía plus” que se utilizaba previamente.

Finalmente, la última categoría de este eje corresponde a la descripción de la presencia o no de otras manifestaciones neurológicas como convulsiones, deterioro cognitivo o hemiparesia; y a la descripción de la presencia de síntomas sistémicos no neurológicos.

Eje 2: Etiología

Este eje de clasificación busca organizar las distonías de acuerdo con el conocimiento o no de la causa del trastorno; así como, la presencia o no de lesiones anatómicas macro o microscópicas. En el caso de la presencia de lesiones se utiliza como herramientas estudios de neuroimágenes estructurales o hallazgos histopatológicos. Un punto importante en esta categoría es que gracias a los avances en estudios de imágenes funcionales y neurofisiología se sabe que puede haber cambios fisiológicos a nivel celular o de tejidos pero que no son visibles con los estudios estructurales avanzados. Con base en la presencia o no de lesiones se puede catalogar como: proceso degenerativo, estático o sin lesiones evidentes.

El segundo punto del eje etiológico se basa en clasificar de acuerdo con el patrón de herencia en 3 grupos: adquiridas, hereditarias e idiopáticas. El grupo de las distonías adquiridas corresponde a todas aquellas etiologías que se presentan en un momento dado en el tiempo y que pueden desencadenar una distonía de forma secundaria a una lesión. Las manifestaciones típicamente van a ser estáticas, teniendo su pico de severidad relacionado con el grado de lesión que ocasionan en las estructuras anatómicas de la red neuronal de los ganglios basales; pero algunas veces pueden presentarse únicamente mientras la noxa esté presente como en el caso de las medicamentosas (C. Hendrix & Vitek, 2015). Dentro de este grupo las causas más comunes van a ser lesiones traumáticas cerebrales, lesiones de origen vascular o distonías secundarias a medicamentos. En menor grado hay reportes de casos de distonías adquiridas secundarias a procesos inflamatorios como encefalitis autoinmunes o enfermedades reumatológicas (Gövert et al., 2020; Shipner et al., 2020). En la tabla 1, se

muestran los principales grupos etiológicos asociados que pueden desencadenar una distonía adquirida.

Tabla 1. Causas de distonías adquiridas³

Causas de distonías adquiridas	
Lesiones Perinatales	<ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatía crónica no progresiva tipo distónica • Distonía de inicio tardío (luego de 2 años)
Cerebrovascular	<ul style="list-style-type: none"> • Evento cerebrovascular isquémico • Evento cerebrovascular hemorrágico • Malformaciones vasculares: malformación arterio-venosa o aneurismas
Trauma Cerebral	<ul style="list-style-type: none"> • Trauma físico (cerrado o abierto) • Trauma eléctrico • Secundario a cirugía
Medicamentosa	<ul style="list-style-type: none"> • Levodopa • Agonistas dopaminérgicos • Neurolépticos • Anticonvulsivantes • Bloqueadores de canales de calcio
Infecciosa	<ul style="list-style-type: none"> • Encefalitis Letárgica • Infección por VIH • Encefalitis Virales • Panencefalitis subaguda esclerosante • Sífilis • Tuberculosis • Toxoplasmosis • Meningitis Bacterianas y fúngicas (raro)
Inflamatoria	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades del tejido conectivo: Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome Antifosfolípido, Síndrome de Sjogren¹. (raro) • Vasculitis primarias o secundarias del SNC (raro) • ADEM • Encefalitis Autoinmunes: NMDA (más en niños), Anti Ri, anti IgLON5².
Neoplásica	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor cerebral (lesión por espacio) • Metástasis • Encefalitis paraneoplásica
Metabólica	<ul style="list-style-type: none"> • Degeneración hepato cerebral aguda • Desmielinización Osmótica • Trastornos del Calcio
Tóxicos	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido 3-nitropropionico • Disulfuro de Carbono • Cobalto • Cianuro • Disulfiram • Metales pesados: Manganeso, cobre y mercurio • Metanol • Radiación: se ha descrito incluso secundario a irradiación a tejidos periféricos.
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Psicógena

*Información adaptada de: ¹Shipner, D. S., Dixon, C., Ortega, M. R., & Moore, H. (2020). Movement Disorders in Antiphospholipid Syndrome & Systemic Lupus Erythematosus. *Practical Neurology*, 19(7), 56–69. <https://practicalneurology.com/articles/2020-sept/movement-disorders-in-antiphospholipid-syndrome-systemic-lupus-erythematosus/pdf>

²Gövert, F., Leypoldt, F., Junker, R., Wandering, K.-P., Deuschl, G., Bhatia, K. P., & Balint, B. (2020). Antibody-related movement disorders – a comprehensive review of phenotype-autoantibody correlations and a guide to testing. *Neurological Research and Practice*, 2(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s42466-020-0053-x>

³Kanovsky, P., Bhatia, K. P., & Rosales, R. L. (2015). Dystonia and dystonic syndromes. In *Dystonia and Dystonic Syndromes* (pp. 1–253). <https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1516-9>

Las distonías hereditarias corresponden a las que tiene su origen en una mutación genética establecida, ya sea que se generó de novo o que fue heredada de los progenitores. El nombre de este grupo se cambió de heredo degenerativas a solo hereditarias; esto debido a que no todas las distonías hereditarias tienen un comportamiento neurodegenerativo. Además, no todas las enfermedades neurodegenerativas que se manifiestan con distonía tienen un origen genético claro, como por ejemplo, la enfermedad de Parkinson o el síndrome de Tourette, los cuales se clasifican en el grupo de idiopáticas (Albanese et al., 2013). El grupo de las etiologías hereditarias está formado por las distonías monogénicas y los síndromes hereditarios que presentan distonía dentro de sus síntomas (como síntoma principal o secundario).

Con respecto a las distonías monogénicas, previo al 2016 se clasificaban por medio del sistema de DYT en donde se identificaban alrededor de 28 potenciales mutaciones o sitios de cromosomas involucrados. No obstante, en el 2016 la MDS propuso un nuevo sistema de nomenclatura basado en el reconocimiento de un gen mutado junto con su manifestaciones de trastorno del movimiento; este cambio redujo a 9 las mutaciones de las distonías monogénicas pero agregó otros grupos sindrómicos importantes (Marras et al., 2016). En las tablas 2 y 3 se exponen las principales patologías hereditarias asociadas a distonía.

Por último, el término de idiopática se utiliza para encasillar todas aquellas distonías de las cuales se desconoce su etiología o que están en relación con enfermedades de las que aún no se tiene claro su origen. La gran mayoría de las distonías focales del adulto se clasifican inicialmente en este grupo.

Tabla 2. Clasificación de las distonías hereditarias monogénicas*.

Distonías hereditarias monogénicas			
Nomenclatura Actual	Previa Nominación	Patrón de Herencia	Presentación Clínica
<i>Aisladas</i>			
DYT-TOR1A	DYT1	AD	Distonía Generalizada de inicio temprano
DYT-THAP1	DYT6	AD	distonía de inicio en adolescencia (puede ser focal o generalizada)
DYT-GNAL	DYT25	AD	Distonía cráneo-cervical de inicio en adulto
<i>Distonías combinadas</i>			
DYT/PRKRA	DYT16	AR	Distonía generalizada con parkinsonismo
DYT/PARK-GCH1	DYT5A	AD	Deficiencia de la GTP ciclohidroxilasa I Leve: Distonía con parkinsonismo de inicio en edad Adulta con fluctuaciones diurnas y signos piramidales. Responde a Levodopa Severa: Distonía con Parkinsonismo, falla para progresar, hipotonía axial, espasticidad, convulsiones, crisis oculogiras con o sin fenilalanemia.
DYT/PARK-TH	DYT5B	AR	Deficiencia de Tirosin Hidroxilasa Leve: Distonía de inicio infantil respondedora de Levo dopa Severa: Distonía y parkinsonismo infantil, hipotonía axial y falla para progresar global Muy Severa: Distonía y parkinsonismo con crisis oculogiras, falla para progresar global, disautonomías, hipotonía axial y espasticidad apendicular.
DYT/PARK-ATP1A3	DYT12	AD	Distonía y Parkinsonismo de inicio rápido. Asociado a estrés físico o psicológico.
DYT/PARK-TAF1	DYT3	Ligado al X	Distonía y Parkinsonismo
DYT-SGCE	DYT11	AD	Mioclonus y distonía
DYT-TUBB4	DYT4		Distonía laríngea espasmódica del adulto
<i>Distonías paroxísticas</i>			
PxMD-PRRT2	DYT10/DYT9	AD	Discinesias Paroxísticas Kinesogénicas Distonía del escribiente

			Discinesias Paroxísticas no Kinesogénicas
PxMD-PNKD	DYT8	AD	Discinesias Paroxísticas no Kinesogénicas
PxMD-SLC2A1	DYT18/19	AD	Discinesias Paroxísticas inducida por ejercicio,

*Nota: Basado en la clasificación propuesta por: Marras, C., Lang, A., van de Warrenburg, B. P., Sue, C. M., Tabrizi, S. J., Bertram, L., Mercimek-Mahmutoglu, S., Ebrahimi-Fakhari, D., Warner, T. T., Durr, A., Assmann, B., Lohmann, K., Kostic, V., & Klein, C. (2016). Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Movement Disorders*, 31(4), 436–457. <https://doi.org/10.1002/mds.26527>

Tabla 3. Síndromes hereditarios que manifiestan distonía*.

Enfermedades hereditarias que asocian distonía	
Grupo	Enfermedad
Errores del Metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> • Aciduria glutárgica tipo 1 • Aciduria metilmalónica • Aciduria Propiónica • Deficiencia de la AcetilCoA-Tiolasa • Síndrome de Lesch-Nyhan • Gangliosidosis tipo III
Mitocondriopatías	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Leigh • Neuropatía óptica hereditaria de Leber
Trastornos en el metabolismo de Dopamina	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia del Transportador de dopamina • Deficiencia de la descarboxilasa aromática de aminoácidos • Deficiencia de la hidropteridina reductasa • Deficiencia de la 6-piruvoil-tetrahidropterina sintetasa • Deficiencia de la sepiapterina reductasa
Depósito de Metales Pesados	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Wilson • Neurotoxicidad familiar inducida por Manganeseo tipo 1 (Síndrome de distonía, policitemia, cirrosis e hipermanganesemia) • Grupo de Neurodegeneración por depósitos de Hierro <ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia de Pantotenato Kinasa - Aceruloplasminemia - Neuroferritinemia - Neurodegeneración asociada a la hidroxilasa de ácidos grasos - Neurodegeneración asociada a la proteína de membrana mitocondrial
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Neuro acantocitosis • Enfermedad de Huntington • Enfermedades familiares con calcificaciones cerebrales • Ataxias Espinocerebelosas tipo 3, 15 y 16. • Síndrome de Mohr-Tranebjaerg

*Nota: Basado en la clasificación propuesta por: Marras, C., Lang, A., van de Warrenburg, B. P., Sue, C. M., Tabrizi, S. J., Bertram, L., Mercimek-Mahmutoglu, S., Ebrahimi-Fakhari, D., Warner, T. T., Durr, A., Assmann, B., Lohmann, K., Kostic, V., & Klein, C. (2016). Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Movement Disorders*, 31(4), 436–457. <https://doi.org/10.1002/mds.26527>

Sección IV: Anatomía y fisiología de los ganglios basales

Los ganglios basales corresponden a un sistema neuronal subcortical compuesto por núcleos encargados de recibir información de la corteza, el tálamo, hipotálamo, tallo cerebral y cerebelo; y procesar la misma con el fin de integrar una adecuada respuesta, la cual saldrá en modo de sinapsis neuronal hacia el tálamo, que posteriormente redirigirá la respuesta a las zonas corticales encargadas del comportamiento e interacción con el entorno (Gerfen & Bolam, 2016). Este grupo de núcleos profundos está conformado por el núcleo accumbens, el núcleo caudado, el putamen, los globos pálidos, el núcleo subtalámico y la sustancia nigra del mesencéfalo.

Clásicamente, se asocia el funcionamiento de los ganglios basales con la regulación y modulación de la actividad motora; siendo considerados como una red neuronal paralela a la vía piramidal que se encarga de optimizar las respuestas motoras dadas (Blumenfeld, 2010). Debido a esta línea de pensamiento, es que se le ha adjudicado el nombre de manifestaciones motoras extrapiramidales a las patologías que involucran lesiones de los ganglios basales; donde típicamente se encuentra el grupo de los trastornos del movimiento.

Sin embargo, gracias a estudios neuroanatómicos y neurofisiológicos en modelos animales, se sabe que el estriado, nombre que se le da al sitio de entrada de las aferencias a los ganglios basales y que está conformado por el núcleo accumbens, el núcleo caudado y el putamen, se distribuye topográficamente para recibir información de diversas zonas corticales, produciendo diferentes circuitos paralelos cuyas funciones de regulación van a depender del sitio de la corteza de dónde recibe la aferencia (figura 2) (Blumenfeld, 2010; Gerfen & Bolam, 2016). De forma global, el estriado recibe en todas sus áreas aferencias del sistema límbico, neocorteza y tálamo; pero en diferente magnitud dependiendo del área. Por ejemplo, el estriado ventral (accumbens y putamen ventral) recibe primordialmente aferencias del sistema límbico, mientras que el estriado dorsal (putamen y núcleo caudado) recibe aferencias de la neocorteza (Haber, 2016).

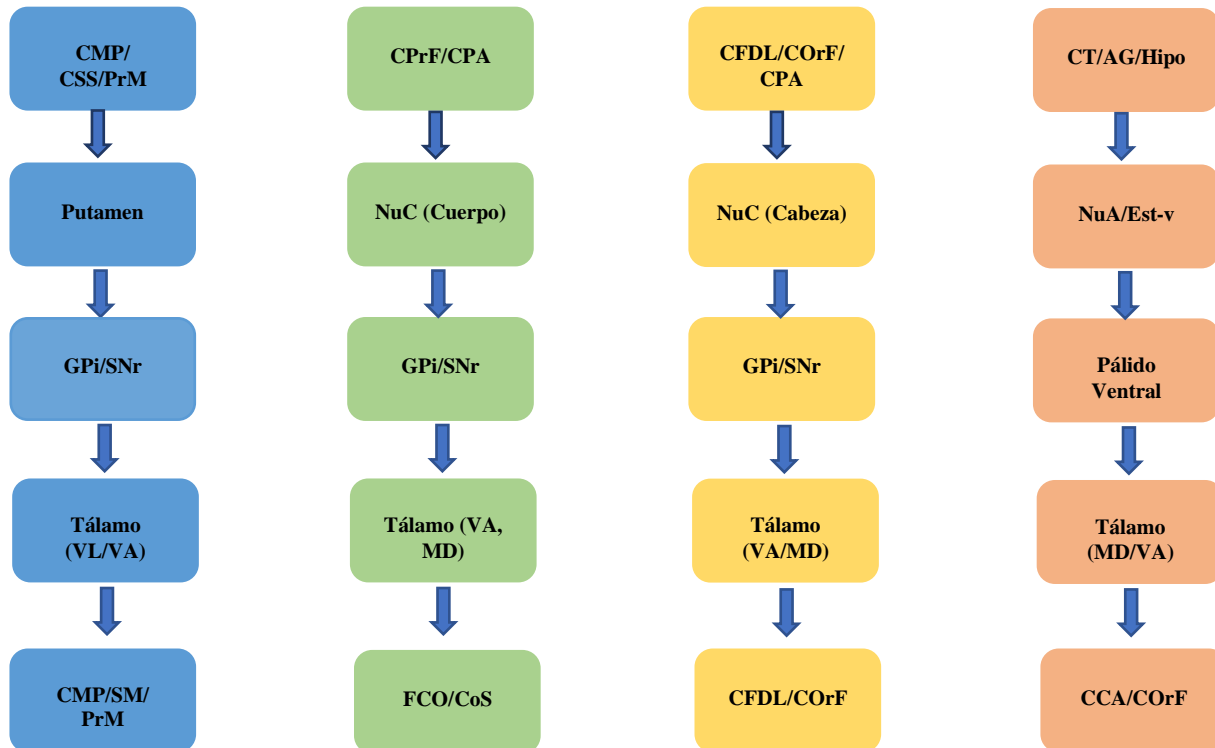


Figura 2. Circuitos de funcionales de los ganglios basales.

En la figura se muestran los 4 circuitos descritos en los que participan los ganglios basales. En color azul el circuito motor, en color verde el circuito motor ocular, en color amarillo el circuito de prefrontal y en naranja el circuito límbico.

Además, se conoce actualmente que los ganglios basales están involucrados no solo en modulación de funciones motoras, sino que se les ha adjudicado un papel importante en los movimientos oculares, funciones cognitivas, principalmente ejecutivas y visoespaciales, y en el sistema límbico. También, se ha logrado identificar su papel en el aprendizaje y memorización de secuencias motoras por medio de un condicionamiento instrumental; es decir, por medio de un sistema de recompensa o castigo a nivel sináptico. Con esta técnica de condicionamiento, el individuo es capaz de refinar sus habilidades y repertorio motor, habilidades cognitivas y relacionarlas con su estado emocional.

a) Fallas del modelo clásico

Uno de los avances más importantes con respecto a los trastornos del movimiento y los ganglios basales fue sin duda alguno el conjunto de publicaciones a finales de los años 80 e inicio de los años 90, donde se llegó a documentar la presencia de dos circuitos internos paralelos a nivel de los núcleos de los ganglios basales; sumado a esto, el descubrimiento del

papel de la dopamina sobre estos dos circuitos ayudó a establecer lo que se conoce como “El modelo clásico” del funcionamiento de los ganglios basales (Wilson, 2016).

En este modelo, se estableció que a nivel del estriado existen dos subpoblaciones de neuronas de proyección o también conocidas neuronas espinosas medianas (NEM). En estas neuronas espinosas predomina el neurotransmisor GABA por lo que generan claramente sinapsis inhibitorias; no obstante, se diferencian los dos subgrupos a partir de los neurotransmisores secundarios que contiene y el tipo de receptor para dopamina que presentan a nivel de sus espinas dendríticas. Por un lado, se tiene el grupo que se denominó vía directa conformado por las NEM que presentan GABA junto con sustancia P y dinorfinas como neurotransmisores (Gerfen & Bolam, 2016). Este primer grupo presenta mayoritariamente el receptor de dopamina tipo D1; este receptor está acoplado a proteínas Gs, y tiene como función reforzar aún más la excitación dada por el glutamato liberado por las neuronas corticales y talámicas. A las neuronas que presentan estas características se les colocó en la vía que se denominó como directa (dNEM) porque proyectan su axón hacia el globo pálido interno y la sustancia negra.

La segunda subpoblación se le denominó vía indirecta (iNEM) por ser neuronas espinosas que proyectaban sus axones principales hacia el globo pálido externo. Estas NEM contienen encefalina como neurotransmisor secundario y presentan en sus espinas dendríticas predominantemente el receptor D2 de dopamina; dicho receptor está acoplado a una proteína Gi que por medio de señalización intracelular secundaria, se postula que disminuye el estímulo dado por el glutamato cortical y talámico, a nivel de estas neuronas de la vía indirecta (Grillner, 2018).

La teoría del modelo clásico establece que tanto la vía directa como la vía indirecta son vías paralelas y contrarias en función. El mismo modelo afirma que sí se estimula mayoritariamente las dNEM por parte de la corteza, estas neuronas van a inhibir la actividad del GPi, con lo cual la inhibición tónica que el GPi mantenía sobre el tálamo se pierde; de esta forma permitiendo al tálamo estimular otras zonas corticales y favoreciendo el movimiento. Del mismo modo, si se estimula mayoritariamente las iNEM estas van a inhibir por medio de GABA a las neuronas del GPe. Al inhibirse el GPe se pierde la inhibición tónica sobre el STN. Al desinhibirse el STN, las neuronas de este núcleo van a estimular con

el uso de agonistas dopaminérgicos podían revertir los síntomas de la enfermedad de Parkinson temporalmente.

Gracias a la lógica detrás de su funcionamiento en condiciones patológicas y fisiológicas es que el modelo clásico fue tomado con buenos ojos a nivel mundial, manteniéndose como el modelo principal del funcionamiento y de estudio de los trastornos del movimiento en la neurología. Sin embargo, el problema con este modelo surge en el momento que se busca explicar el origen de los trastornos del movimiento hiperkinéticos. Por ejemplo, en el caso de las distonías se sugirió que su génesis surge de una hiperfunción de la vía directa lo que ocasionaba un aumento del movimiento; y por esta razón, los músculos involucrados se contraían y aumentaban el tono más de lo deseado.

Esta premisa del modelo clásico simplificaba de sobremanera lo que ocurre en las distonías y rápidamente encontró muchas circunstancias que no podía explicar. Una de ellas es que algunos tipos de distonías responden al uso de dopamina o agonistas dopaminérgicos lo cual no debería de ocurrir si es la vía directa la que se encuentra hiperactiva (C. Hendrix & Vitek, 2015). Además, con procedimientos como la palidotomía, muchos de los pacientes con distonías refractarias presentaban una franca mejoría de sus síntomas; situación que no se esperaría si se basa principalmente en el modelo clásico, debido a que la palidotomía ocasionaría aún mayor liberación del tálamo y debería de empeorar los síntomas.

Inevitablemente, estas evidencias científicas ocasionaron que el modelo clásico perdiera validez para explicar los modelos hiperkinéticos y se empezara a buscar nuevos elementos que pudieran contribuir al entendimiento de estas patologías tan complejas.

Ahora bien, para comprender muchos de los mecanismos fisiopatológicos que actualmente se proponen como causante de las distonías es necesario realizar una breve revisión de los conceptos anatómicos más recientes con respecto a las características macroscópicas como microscópicas de los ganglios basales.

b) Aferencias al estriado

El estriado es la principal estructura por donde ingresan las aferencias de la corteza, el tálamo y otras estructuras subcorticales al sistema de los ganglios basales; ya no es considerado el único sitio de entrada de información a los ganglios basales, debido al

descubrimiento de una vía que conecta la neocorteza con el STN, llamada vía hiperdirecta; pero sí continúa siendo el sitio de mayor volumen de aferencias (Gerfen & Bolam, 2016).

Las aferencias provienen de toda la neocorteza, la allocorteza (correspondiente al sistema límbico), el tálamo (principalmente núcleo ventral anterior, núcleo ventral lateral y núcleos intralaminares y núcleos mediales), colículo superior y núcleo pedúnculo pontino del tallo cerebral. En el caso de la neocorteza se originan con mayor magnitud en el área motora primaria, región prefrontal, área premotora, área somatosensorial primaria y somatosensorial de asociación. Estas proyecciones neocorticales, se originan de la quinta capa cortical donde se pueden identificar dos tipos de neuronas de proyección (ver figura 4).

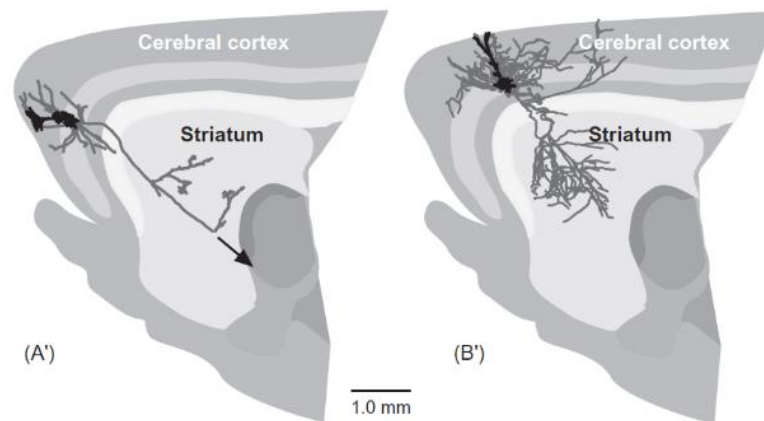


Figura 4. Tipos neuronas corticales con proyección estriatal.

En la figura (A') se muestra una neurona piramidal de la quinta capa de la neocorteza, durante su trayecto proyecta axones colaterales hacia el estriado. (B') Neurona intratelencefálica proyectándose directamente hacia el estriado, presenta axones colaterales de comunicación intracortical.

Tomado de: Gerfen, C. R., & Bolam, J. P. (2016). The Neuroanatomical Organization of the Basal Ganglia. *Handbook of Behavioral Neuroscience*, 24, 3–32. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00001-5>

Primero están las llamadas neuronas intratelencefálicas corticoestriatales, las cuales tienen su axón principal dirigido al estriado y los colaterales se comunican con otras neuronas corticales. El segundo grupo son las neuronas piramidales que dan origen al tracto piramidal. Las investigaciones en modelos animales han demostrado que a diferencia a como se creía previamente, el tracto piramidal en su trayecto si proyecta axones colaterales para comunicarse con el estriado como se muestra en la figura 3 (Gerfen & Bolam, 2016). Cada neurona cortical puede hacer sinapsis con múltiples NEM; no obstante, el estímulo cortical

para cada NEM es único y dependerá de la convergencias de múltiples axones corticales en las dendritas de éstas (Gerfen & Bolam, 2016).

Tanto las neuronas corticales como las talámicas son glutamatérgicas, por lo que llegarán a excitar a las neuronas estriatales. Las aferencias talámicas no fueron contempladas en el desarrollo inicial del modelo clásico. Funcionan como una vía de retroalimentación que cierra el circuito de los ganglios basales llevando información retrógrada a las NEM pero al mismo tiempo estimulando las diferentes interneuronas del estriado de las cuales se hablará más adelante (Gerfen & Bolam, 2016). También, se ha observado aferencias de núcleos talámicos que reciben información de circuitos cerebelosos, como lo son el ventral anterior y ventral lateral, estableciéndose una posible comunicación indirecta entre ambas estructuras como se discutirá en la sección de fisiopatología.

Además, de estas aferencias excitatorias, se ha demostrado que el estriado recibe aferencias neuromoduladoras de la sustancia nigra por medio de dopamina; y en menor medida aferencias serotoninérgicas y noradrenérgicas, de parte del núcleo del raphé y el locus coeruleus respectivamente (Plenz & Wickens, 2016). Como se discutirá más adelante, las aferencias al estriado toman un papel importante en el control y regulación de los circuitos internos y en los modelos neuronales actuales.

c) Organización y composición celular del estriado

El estriado recibe su nombre por la apariencia macroscópica de estrías que se origina como consecuencia de las fibras de la cápsula interna que atraviesan a los núcleos que lo componen (Blumenfeld, 2010). Como se mencionó previamente, está formado por el núcleo caudado, el putamen y el núcleo accumbens; sin embargo, en el caso de las vías motoras únicamente se ve involucrado el estriado dorsal que abarca principalmente el putamen y parte del núcleo caudado.

El estriado dorsal, a diferencia a de la corteza cerebral, carece de una organización celular en capas pero si mantiene una organización somatotópica, la cual es congruente con la organización somatotópica de la corteza sensitivo motora y se mantiene conservada en el resto de núcleos de los ganglios basales (ver figura 5)(Rodríguez-Oroz et al., 2009). Esta

organización conservada podría ayudar a explicar el por qué lesiones muy focales se manifiestan con afección únicamente de algunas regiones corporales.

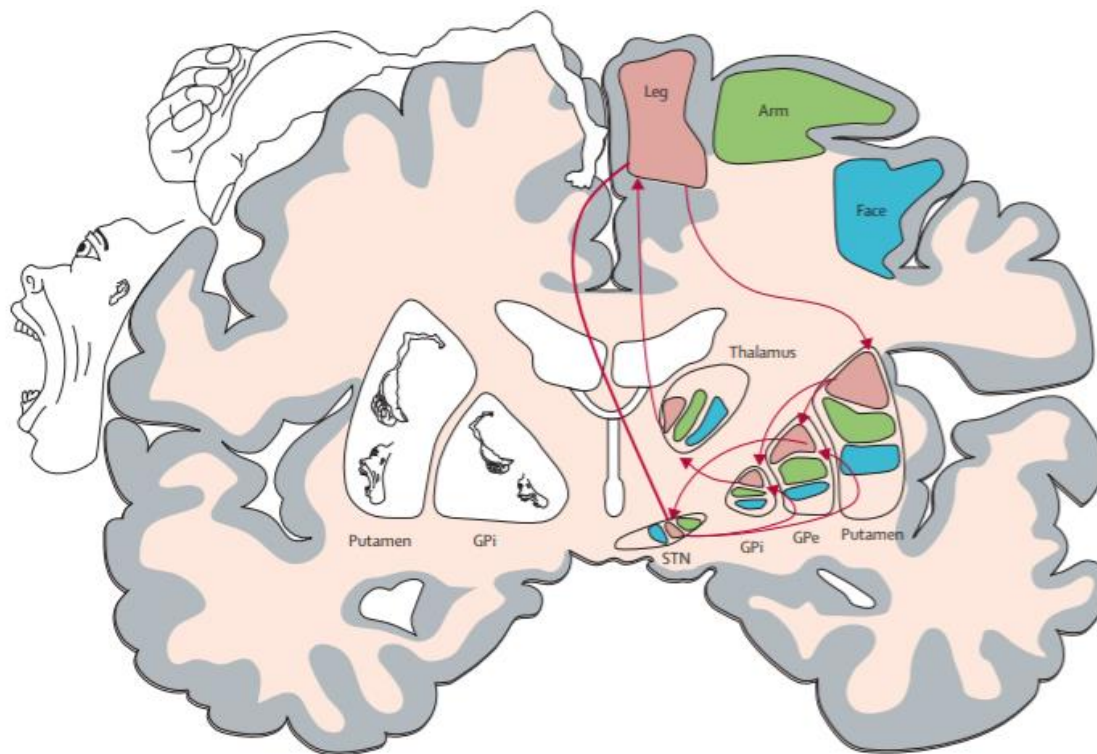


Figura 5. Organización somatotópica de los ganglios basales.

Se muestra la correlación de la organización somatotópica entre la corteza sensorio-motora, los núcleos de los ganglios basales y el tálamo.

Tomado de: Rodríguez-Oroz, M. C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E., & Obeso, J. A. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *The Lancet Neurology*, 8(12), 1128–1139. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70293-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70293-5)

A nivel celular, el estriado se encuentra conformado por dos tipos de neuronas. Alrededor del 95% de las neuronas corresponden a las NEM, las cuales se distribuyen homogéneamente y son las únicas neuronas de proyección del mismo; por lo tanto, son las encargadas de la comunicación con los núcleos de salida de los ganglios basales. Las NEM se caracterizan por tener un gran árbol dendrítico rico en espinas dendríticas, lo que les permite ampliar su área postsináptica y recibir aferencias de más de una neurona cortical o talámica. Presentan un único axón principal el cual se proyecta a los núcleos de salida; pero que además da origen a un axón colateral el cual se mantiene en el estriado y hace sinapsis inhibitoria con otras NEM adyacentes. Dicha comunicación no se contemplaba dentro del modelo clásico y tampoco su influencia en disminuir las respuestas competitivas (Plenz & Wickens, 2016). Previamente se conocía dos subpoblaciones de NEM, las dNEM que forman la vía directa proyectándose al GPi y SNr, junto con un axón colateral que se dirige al GPe;

y las iNEM que corresponden a la vía indirecta y únicamente se proyecta al GPe. No obstante, gracias a estudios en roedores y primates, se ha documentado una tercera subpoblación de NEM las cuales se proyectan únicamente al SNc y se cree que están involucradas en el sistema de aprendizaje por condicionamiento, así como retrocontrol del movimiento realizado (Jill R. Crittenden & Graybiel, 2011).

El otro 5% está conformado por interneuronas, que se subdividen en al menos dos tipos diferentes. Aproximadamente un 2%, son interneuronas grandes que carecen de espinas dendríticas y que son ricas en acetilcolina como neurotransmisor. El otro grupo corresponde a neuronas medianas sin espinas dendríticas que presentan altos niveles del neurotransmisor GABA, por lo que son interneuronas inhibitorias (Eskow Jaunarajs et al., 2015).

Con respecto a las interneuronas GABA, hay tres subpoblaciones dependiendo de las otras proteínas o neurotransmisores que presentan en sus terminales. De estos tres grupos, la de mayor importancia son las que presentan como marcador la parvalbúmina, ya que son neuronas de descarga rápida que reciben aferencias corticales y liberan el GABA en las sinapsis que hacen con múltiples NEM principalmente de la vía directa. Se cree que se encargan de esta forma de regular la selección de la acción a realizar, permitiendo la activación de solo un grupo pequeño de NEM. Además, son inhibidas por medio de aferencias de GABA provenientes del GPE (Eskow Jaunarajs et al., 2015; Gerfen & Bolam, 2016; Tepper & Koós, 2016).

d) Interneuronas colinérgicas

Las interneuronas colinérgicas han recibido en los últimos años una mayor atención dado que se cree que desempeñan una labor fundamental en la capacidad de aprendizaje y selección de movimientos de los ganglios basales; así como en el desarrollo de los trastornos del movimiento. Esta premisa surge desde las observaciones clínicas donde el uso de anticolinérgicos ha sido efectivo en el manejo de algunos de los trastornos del movimiento como el temblor, coreas o distonías (Quartarone & Hallett, 2013).

Estas interneuronas presentan aferencias excitatorias procedentes de la corteza y de los núcleos centromedianos y parafascicular del tálamo. También, presenta aferencias provenientes de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra, los axones colaterales de

las NEM, de las interneuronas GABA del estriado y de otros núcleos del tallo cerebral, como se muestra en la figura 6.

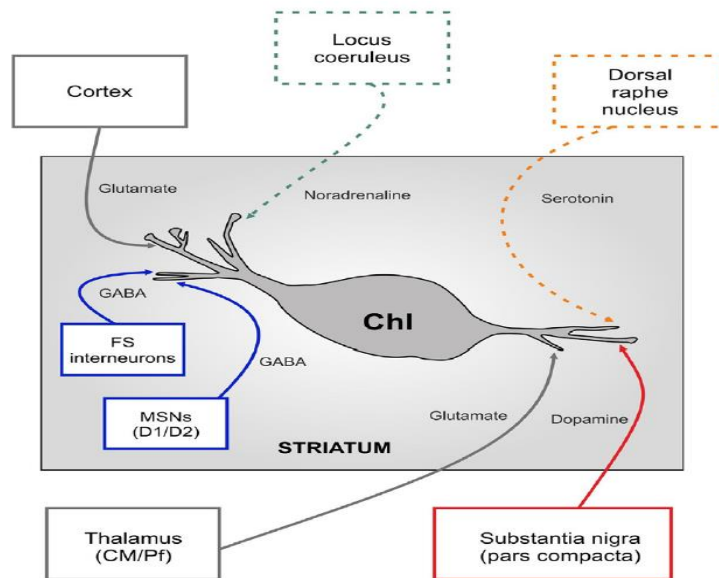


Figura 6. Interneurona colinérgica estriatal.

Se muestra una interneurona colinérgica, que carece de espinas dendríticas. Además, se muestra todas las aferencias que recibe: corteza, locus coeruleus, núcleo del rafe dorsal, interneuronas GABA estriatales, NEM de ambas vías, SNc y los núcleos CM y Pf del tálamo.

Tomado de: Gerfen, C. R., & Bolam, J. P. (2016). The Neuroanatomical Organization of the Basal Ganglia. *Handbook of Behavioral Neuroscience*, 24, 3–32. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00001-5>

Las interneuronas colinérgicas presentan características electrofisiológicas únicas, las cuales le dan la capacidad de descargar aún en ausencia de un estímulo sináptico, fungiendo un papel de marcapaso o actividad tónica basal en el estriado (Eskow Jaunarajs et al., 2015). También, tienen la capacidad de realizar picos de descarga ante el estímulo talámico y pausas en su actividad ante el estímulo dopaminérgico. Estas pausas de actividad ante la liberación de dopamina se cree que es el fenómeno celular detrás del mecanismo de recompensa y aprendizaje de habilidades.

Se les ha adjudicado tres funciones importantes:

- **Regulación de la excitabilidad estriatal:** las interneuronas colinérgicas pueden aumentar la excitabilidad de las NEM por medio de la estimulación de receptores muscarínicos tipo M1, acoplados a proteínas Gq, que se encuentran en las dendritas de las neuronas espinosas (Eskow Jaunarajs et al., 2015). También, pueden reducir la actividad de las

NEM por medio de activación de receptores nicotínicos en las interneuronas GABA o por medio de estimulación de receptores M2 en las terminales presinápticas de las aferencias corticoestriatales. Interesantemente, al estimular las interneuronas GABA puede inhibir al mismo tiempo la actividad de otras neuronas colinérgicas o su propia actividad (Goldberg & Wilson, 2016).

- **Transmisión sináptica:** otra de las funciones de las interneuronas colinérgicas es la regulación de la liberación de dopamina. La acetilcolina tiene un importante papel en la liberación de dopamina de las terminales dopaminérgicas en el estriado; esto por medio de estimulación de receptores nicotínicos. El efecto sobre las fibras dopaminérgicas va a depender de la actividad basal de la neurona de la sustancia nigra. Si la neurona dopaminérgica está con una actividad lenta y tónica el estímulo colinérgico disminuirá la liberación de la dopamina; mientras que si la actividad es en picos de excitación se potenciará la liberación de la misma (Eskow Jaunarajs et al., 2015; Goldberg & Wilson, 2016). El aumento de los niveles de dopamina en el estriado se ha asociado con la realización y prolongación de la pausa en la actividad tónica de las neuronas colinérgicas; nuevamente, se cree que este fenómeno está estrechamente relacionado con la capacidad de aprendizaje y selección de acción del estriado (Goldberg & Wilson, 2016).
- **Regulación de la plasticidad estriatal:** una de las cualidades más importantes que se han descubierto de las sinapsis corticoestriatales (entre neuronas corticales y NEM) es la capacidad de generar plasticidad a largo plazo. Estas sinapsis tienen la habilidad en condiciones fisiológicas de fortalecerse por medio de potenciación a largo plazo o de debilitarse por medio de depresión a largo plazo. Una de las cualidades especiales de las NEM es que dependiendo de la liberación basal de glutamato, su membrana postsináptica puede encontrarse en un estado aumentado donde el potencial de membrana es cercano al potencial de apertura de los canales NMDA y por tanto más excitable; o en un estado a la baja donde su potencial de membrana se hiperpolariza más de lo normal dificultando su excitabilidad. El estado en que se encuentre la membrana postsináptica definirá cuál es el mecanismo de plasticidad que se presentará. La interacción entre las proyecciones dopaminérgicas y las interneuronas colinérgicas tiene la capacidad de inducir también

potenciación o depresión a largo plazo, como se describe en la figura 7. Estos mecanismos de plasticidad están implicados en la capacidad de aprendizaje de habilidades motoras como en la selección de la acción que presentaría el mejor rendimiento con respecto a un objetivo. Una cualidad más de estas sinapsis es el poder depotenciarse; esta característica significa que las NEM pueden debilitar sinapsis previamente potenciadas, resultando en la capacidad de olvidar habilidades no deseadas. A nivel de estudios en animales, se ha observado que la depotenciación se puede bloquear con el uso de anticolinérgicos, por lo que las neuronas colinérgicas deben estar implicadas en el proceso.

La plasticidad de las sinapsis corticoestriatales tiene importancia en la fisiopatología de los trastornos del movimiento como se discutirá más adelante en el caso específico de las distonías.

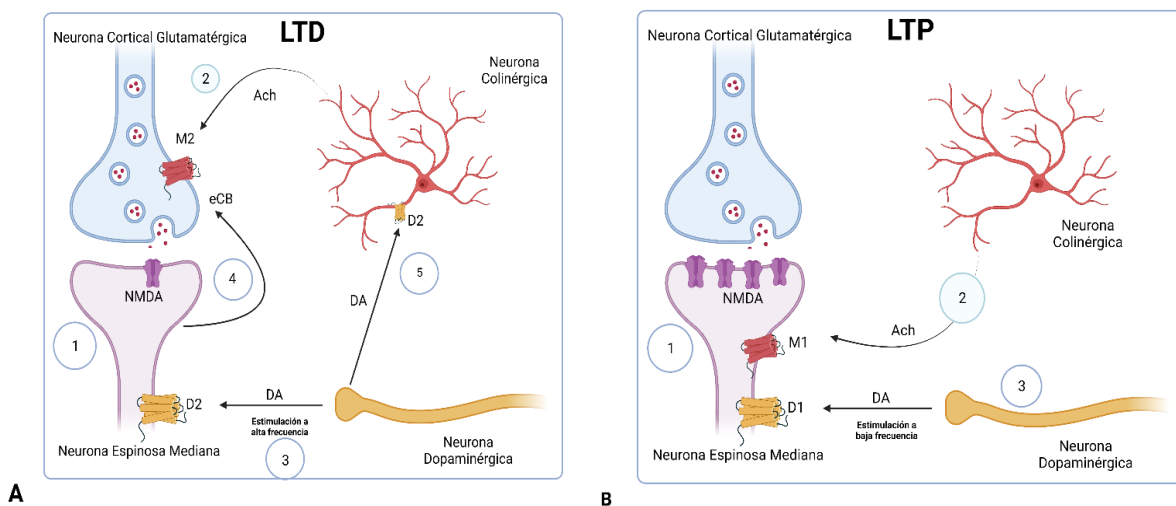


Figura 7. Mecanismo de plasticidad sináptica de las neuronas estriatales medianas.

En la figura A se muestra los diferentes mecanismos implicados en la depresión a largo plazo. 1) disminución de la expresión de receptores NMDA en una NEM que se encontraba en estado a la baja con potencial de membrana hiperpolarizado debido a estímulo de receptores mgluR1, 2) la liberación de Acetilcolina estimula receptores M2 a nivel presináptico ocasionando disminución de liberación de glutamato, 3) la liberación de Dopamina (DA) junto con una estimulación excitatoria a alta frecuencia estimula receptores D2 disminuyendo la excitabilidad de la NEM, 4) la estimulación de receptores D2 estimula la liberación de endocannabinoides (eCB) los cuales estimulan receptores presinápticos disminuyendo la liberación de glutamato, 5) la liberación de DA también estimula receptores D2 a nivel de las interneuronas colinérgicas disminuyendo la liberación de acetilcolina y la estimulación en los receptores M1 postsinápticos. En la figura B se muestra los mecanismos implicados en la potenciación a largo plazo. 1) las NEM en estado aumentado tienen potenciales de membrana más cercanos al potencial de apertura de los canales NMDA por lo que se excitan más fácilmente y aumenta la expresión de receptores NMDA. 2) la liberación de acetilcolina estimula receptores M1 postsinápticos aumentando la expresión de receptores NMDA, 3) la liberación de Dopamina junto con un estímulo a baja frecuencia estimula principalmente receptores D1 aumentando el AMPc intracelular y aumentando la expresión de receptores NMDA.

Creado por medio de BioRender.com y basado en la información de: Goldberg, J. A., & Wilson, C. J. (2016). The Cholinergic Interneuron of the Striatum. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 24, pp. 137–155). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00007-6>

f) Estriosoma y matriz

Una de los hallazgos que afectó las bases del modelo clásico, es el descubrimiento que las dNEM y iNEM se encuentran entre mezcladas en el estriado y que realmente las NEM se dividen en dos compartimientos de acuerdo a la expresión de ciertos biomarcadores y aferencias axonales (J. R. Crittenden & Graybiel, 2016). El primero denominado estriosoma o parche corresponde a pequeños parches o islas de NEM que se encuentran dentro de un compartimiento más grande conocido como matriz. La primera diferenciación y descripción de estos compartimientos se basó en las diferencias de marcadores inmunohistoquímicos; aunque en años posteriores se logra identificar que tanto el estriosoma como la matriz tienen aferencias específicas corticales y mantienen esta segregación de la información incluso al proyectarse a otros núcleos de los ganglios basales; no obstante, la mayor diferencia es la eferencia principal del estriosoma (ver figura 8 y tabla 4)(Jill R. Crittenden & Graybiel, 2011; Gerfen & Bolam, 2016).

El estriosoma, conocido también como parche dado que forma pequeñas islas de NEM, es el compartimiento de menor tamaño, representando únicamente un 15% del volumen del estriado. Sus principales aferencias son por parte del sistema límbico; las NEM proyectan sus axones de forma directa a la sustancia nigra pars compacta (SNc) y en una muy menor medida contiene también algunas NEM que forman parte de la vía directa e indirecta (Jill R. Crittenden & Graybiel, 2011). Gracias a esta proyección axonal, se forma un circuito estriato-nigro-estriatal; este circuito, ausente en el modelo clásico, llevó a la teoría de que el estriosoma es el encargado de modular la liberación de dopamina en el estriado favoreciendo la selección de las acciones y control de las vías directas e indirectas.

La matriz es el compartimiento de mayor volumen, representando el otro 85%; y corresponde al mayor número de NEM que forman parte tanto de la vía directa como indirecta del modelo clásico. Recibe aferencias principalmente de las áreas sensitivo motoras y de asociación; y proyecta sus axones hacia el GPe, GPi y SNr (J. R. Crittenden & Graybiel, 2016; Jill R. Crittenden & Graybiel, 2011).

Tabla 4. Comparación de las características de los compartimientos estriatales

Características	Estriosoma	Matriz
Volumen	15% del estriado	85% del estriado
Marcadores	Receptores Mu (opioides)	Acetilcolinoesterasa, somatostatina y calbindina
Aferencias	Corteza Orbitofrontal Cíngulo anterior Ínsula Núcleos Talámicos de la línea media (paraventricular y rombideo) Sustancia Nigra pars compacta	Corteza Sensitiva Primaria Corteza Motora Primaria y Secundaria Neocorteza de asociación Núcleos talámicos intralaminares. Sustancia Nigra pars compacta
Eferencias	Sustancia Nigra pars Compacta (ventral)	Globo pálido interno Globo pálido externo Sustancia Nigra pars Reticulada
Función	Modulación de la liberación de dopamina al estriado (control de impulsos, toma de decisiones, flexibilidad del comportamiento)	Conforma la vía directa e indirecta de los Ganglios Basales

*Basado en: Crittenden, J. R., & Graybiel, A. M. (2016). Disease-Associated Changes in the Striosome and Matrix Compartments of the Dorsal Striatum. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 24). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00039-8>

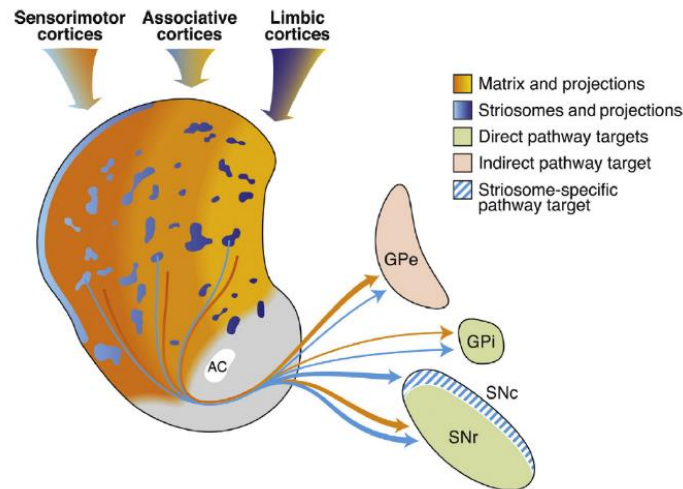


Figura 8. Estriosoma y matriz del estriado.

En la figura se muestra los parches o estriosomas de color azul y en color naranja la matriz. Las aferencias a cada compartimiento comparten los mismos colores así como las proyecciones axonales hacia el Globo pálido externo, globo pálido interno y ambas partes de la sustancia nigra.

Tomado de: Crittenden, J. R., & Graybiel, A. M. (2016). Disease-Associated Changes in the Striosome and Matrix Compartments of the Dorsal Striatum. In Handbook of Behavioral Neuroscience (Vol. 24). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00039-8>

La importancia del descubrimiento de la organización estriosoma-matriz radica primero en establecer la existencia del circuito estriato-nigro-estriatal; y segundo a las observaciones que el balance de la relación estriosoma-matriz se ve alterado en trastornos del comportamiento y en la gran mayoría de los trastornos del movimiento. Se ha documentado en estudios anatomopatológicos de modelos animales y de humanos diferencias en la actividad o densidad de la relación estriosoma-matriz en conjunto con ciertas patologías (ver figura 9) (Jill R. Crittenden & Graybiel, 2011). Se ha asociado una hiperactividad de las neuronas del estriosoma con la conducta de los pacientes que sufren abuso de drogas, pacientes con comportamientos suicidas y en pacientes con enfermedad de Parkinson, que presentan discinesias inducidas por levodopa. Mientras que la hipo actividad o atrofia del estriosoma se ha descrito en casos de enfermedad de Huntington y algunas distonías genéticas como la enfermedad de Segawa. A pesar de que el conocimiento del complejo estriosoma-matriz sigue creciendo, sin duda alguna apunta a ser un concepto morfológico y funcional a tomar en cuenta como futuro responsable de muchos trastornos del movimiento (J. R. Crittenden & Graybiel, 2016; Jill R. Crittenden & Graybiel, 2011).

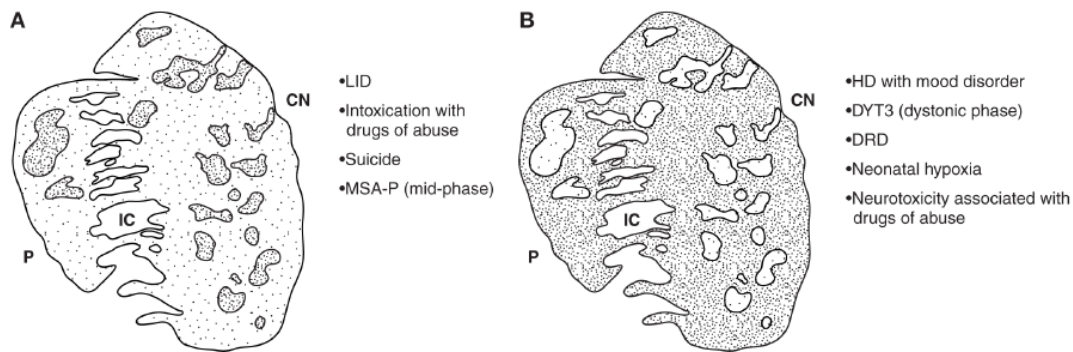


Figura 9. Patologías asociadas con la relación estrioso-matriz.

En la imagen el número de puntos significa un aumento o disminución en la actividad o densidad celular. A) corresponde a las patologías asociadas con hiperfunción o hipertrofia del estrioso. B) corresponde a las patologías asociadas con hipofunción y/o atrofia del estrioso. DRD distonía respondedora de dopamina, DYT3: distonía monogénica tipo 3 HD: enfermedad de Huntington, LID: discinesias inducidas por levodopa, MSA-P: atrofia multisistémica variante con parkinsonismo,

Tomado de: Crittenden, Jill R., & Graybiel, A. M. (2011). Basal ganglia disorders associated with imbalances in the striatal striosome and matrix compartments. *Frontiers in Neuroanatomy*, 5(SEP), 1–25. <https://doi.org/10.3389/fnana.2011.00059>

g) Otros núcleos

En lo que respecta al resto de componentes de los ganglios basales, se realizará una mención dirigida a sus principales características y a la nueva información recolectada en los modelos animales de cada uno de ellos.

En primer lugar, está el globo pálido externo el cual forma parte de la vía indirecta del modelo clásico. Este núcleo conformado por neuronas espinosas ricas en GABA y un número pequeña de neuronas colinérgicas que se proyecta a la corteza pero se desconoce su función. Estas neuronas reciben aferencias inhibitorias principalmente por parte de las NEM de la vía indirecta y aferencias excitatorias por parte del STN en forma de retrocontrol (Blumenfeld, 2010; Gerfen & Bolam, 2016). Proyectan sus axones principales hacia el STN donde liberan GABA en su forma basal para inhibir el estímulo positivo del STN sobre el GPi y SNr. También, recientemente se han documentado proyecciones por medio de colaterales hacia las interneuronas GABA/PV del estriado y a las NEM; además, de fungir como un circuito de retrocontrol hacia la vía indirecta del estriado, se cree que tiene un rol importante en la génesis de las discinesias por tratamiento en el Parkinson. Presenta otros axones colaterales que se proyectan en menor medida a la corteza con estímulos inhibitorios.

El núcleo subtalámico (STN) es el siguiente en la vía indirecta. Corresponde a un núcleo conformado principalmente por neuronas espinosas ricas en glutamato. Este núcleo recibe aferencias inhibitorias del GPe y aferencias excitatorias de la corteza por medio de la vía piramidal, en lo que se conoce como la vía hiperdirecta. Sus principales eferencias son al GPi y SNr y en forma de retrocontrol al GPe (Gerfen & Bolam, 2016).

Por último, se encuentran los tractos de salida de los ganglios basales, este grupo está formado por el globo pálido interno (GPi) y la sustancia nigra en su pars reticulada (SNr). Ambos núcleos están formados por neuronas de proyección inhibitorias, al tener predominantemente GABA en sus terminales axonales. El GPi proyecta su axón hacia el tálamo principalmente el núcleo ventral lateral (VL), ventral anterior y los núcleos intralaminares; se ha relacionado principalmente con el control de movimiento axial del cuerpo y las extremidades (Gerfen & Bolam, 2016). Por su parte, el SNr proyecta sus axones al núcleo ventral medio, el núcleo intralaminar parafascicular, el colículo superior y el núcleo pedúnculo pontino (PPN); éste se relaciona con el control de movimiento de los ojos, cabeza y cuello (Gerfen & Bolam, 2016).

h) Rumbo a un modelo más complejo

Si bien es cierto que el modelo clásico, como fue descrito originalmente, sigue siendo el modelo más utilizado a nivel científico y clínico para explicar el funcionamiento y el posible origen de los trastornos del movimiento, principalmente los hipocinéticos; este se vuelve muy simplificado dejando muchas incongruencias sin responder a la hora de ser aplicado a los trastornos hiperkinéticos. Mucha de la nueva información comentada en párrafos anteriores demuestra que el circuito de los ganglios basales es más que solo dos circuitos paralelos antagonicos; y más bien corresponde a un circuito de selección y modulación motora que tiene varias entradas de información y con varias regiones de salida para influenciar pero que a la vez presenta un circuito o varios circuitos cerrados de retroalimentación (C. M. Hendrix & Vitek, 2012). En la figura 10, se muestra un modelo que trata de contemplar todos los hallazgos previamente descritos y que demuestra la complejidad de los trastornos del movimiento y los muchos puntos que se deben ahondar en la investigación.

No obstante, probablemente el principal punto de crítica del modelo clásico es el hecho de que expone a la vía directa y la vía indirecta como vías paralelas y antagónicas. Es decir, en este modelo la activación de la vía directa promueve la acción motora y la activación de la vía indirecta inhibe la acción motora; por lo que únicamente se debe activar una o la otra en un momento dado (Grillner, 2018; C. M. Hendrix & Vitek, 2012). Esta visión surge a partir de estudios celulares animales, debido a lo sumamente dificultoso que se torna monitorizar ambas vías en seres vivos en movimiento, por lo que no se sabía realmente el comportamiento en vivo hasta fechas recientes (Grillner, 2018).

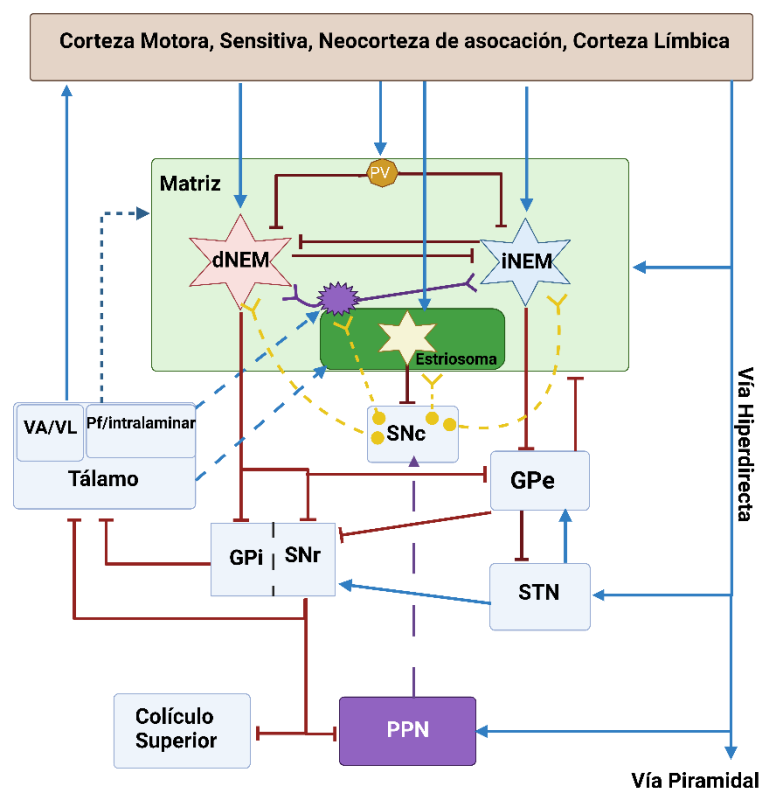


Figura 10. Circuito actualizado de los ganglios basales.

En la figura se muestra un circuito propuesto con los nuevos hallazgos de conexiones a nivel de los ganglios basales. Se muestra la división de la matriz y estrioso; así como la presencia de los diferentes tipos de NEM (vía directa, indirecta y estrioso y las interneuronas GABA/parvalbúmina (PV) y colinérgicas (figura morada espiculada). También, se representa el nuevo concepto de un sistema neuronal abierto pero con circuitos cerrados de retroalimentación. Las líneas rojas representan sinapsis inhibitorias, las líneas azules representan sinapsis excitatorias, las moradas corresponden a sinapsis colinérgicas y las líneas amarillas a sinapsis dopaminérgicas.

Creado con BioRender.com.

Actualmente, gracias a estudios electrofisiológicos avanzados y modelos computacionales, se maneja un concepto diferente en cuanto al funcionamiento de las vías directa e indirecta; y se suma la labor de la vía hiperdirecta al circuito (Grillner, 2018; C.

Hendrix & Vitek, 2015). En estos estudios, se vio que tanto la vía directa como la vía indirecta se activaban simultáneamente al realizar una acción lo cual trae abajo la función antagónica del modelo clásico. Como consecuencia de esta información, la teoría que se maneja con mayor aceptación es el hecho que ambas vías funcionan en conjunto con el fin de garantizar una adecuada selección del movimiento y evitar movimientos antagónicos no deseados; así como facilitar el aprendizaje por medio del reforzamiento instrumental (Schroll & Hamker, 2013).

Se piensa que la vía directa es la encargada de seleccionar, de una gama de opciones (guardadas en la memoria de trabajo), la secuencia motora que mejor ejecutará la acción deseada tomando en cuenta la experiencia y el estado de ánimo del individuo, así como la meta deseada (Grillner, 2018; C. M. Hendrix & Vitek, 2012; Schroll & Hamker, 2013). Al mismo tiempo, la vía indirecta se encarga de inhibir las otras secuencias motoras no deseadas y propicia lo que se conoce como inhibición del entorno. La inhibición del entorno se define como la capacidad de inhibir los músculos cercanos al músculo que realizará la acción deseada para evitar movimientos no deseados o antagonistas (Schroll & Hamker, 2013). También, se le ha adjudicado a la vía indirecta la labor del cese de la acción deseada una vez alcanzada la meta.

En el caso de la vía hiperdirecta, esta es la vía de comunicación más rápida de las tres y se postula que su existencia le permite a la corteza poder inhibir respuestas prematuras (antes de que la respuesta deseada sea seleccionada por la vía directa), inhibir la respuesta seleccionada en caso de un cambio precipitado de meta y contribuye a la inhibición del entorno motor (Schroll & Hamker, 2013).

Sección V: Fisiopatología de las distonías

Los avances científicos en los últimos 20 años han permitido recolectar una gran cantidad de evidencia con respecto a los mecanismos involucrados en las distonías. A pesar de ser un grupo de patologías muy heterogéneas, sumado a su fenotipo variable aún con la misma genética debido a la baja penetrancia; se postula que existen mecanismos en común entre ellas.

Previamente, se enfocaba la patogénesis de este trastorno del movimiento en una probable disfunción estriatal, explicada por un hiperfuncionamiento de la vía directa y disminución de la vía indirecta según el modelo clásico. Los hallazgos anatómicos de paciente con distonías secundarias que mostraban lesiones en el putamen y núcleo caudado reforzaban este planteamiento. Aunque no del todo incorrecta, esta teoría perdía validez al no poder explicar por medio del modelo clásico los paciente que manifestaban distonías con lesiones secundarias en áreas como corteza parietal, cerebelo, tallo cerebral o columna espinal; o los pacientes que presentaban distonías secundarias a medicamentos antagonistas del receptor D2 de dopamina (Cui et al., 2013).

Aunado a estas incongruencias, la mejoría de paciente con distonía luego de las palidotomías trajo abajo la teoría de la hiperfunción de la vía directa. Se esperaba que al lesionar el GPi, se liberara aún más la actividad excitatoria talámica ocasionando un empeoramiento de los síntomas, pero esto no ocurría.

El descubrimiento de las mutaciones monogénicas vino a dar un poco de luz a los posibles mecanismos fisiopatológicos de las distonías. Principalmente, porque a partir de la identificación de los genes afectados, se pudo crear modelos animales. Los modelos experimentales animales se dividen en dos grupos: los modelos genotípicos que ayudan a dilucidar las implicaciones celulares de la mutación y los modelos fenotípicos que se basan en reproducir lesiones en el circuito de ganglios basales para intentar imitar la clínica de los pacientes con distonía. Además, los estudios de neuroimagen funcional también permitieron documentar algunos cambios a nivel cerebral en paciente sintomáticos y portadores de mutaciones monogénicas.

Actualmente, se maneja la teoría que si bien es cierto los ganglios basales son fundamentales en la fisiopatología de las distonías, no son la única estructura involucrada en la aparición de estas; y se piensa más en un sistema de redes neuronales en donde una lesión puntual o múltiples lesiones puntuales pueden ocasionar los síntomas, pero también la alteración en la comunicación entre los componentes de esta red puede ocasionarlos. Un ejemplo claro de esta teoría es el hecho que lesiones talámicas o lesiones en la comunicación cerebelo-ganglios basales han demostrado poder originar distonías. Al mismo tiempo, esta teoría plantea tres fenómenos principales, documentados en la mayoría de modelos experimentales y en humanos, que en diferente medida están presentes e interaccionan entre sí para generar los diferentes tipos de patología (ver figura 11).

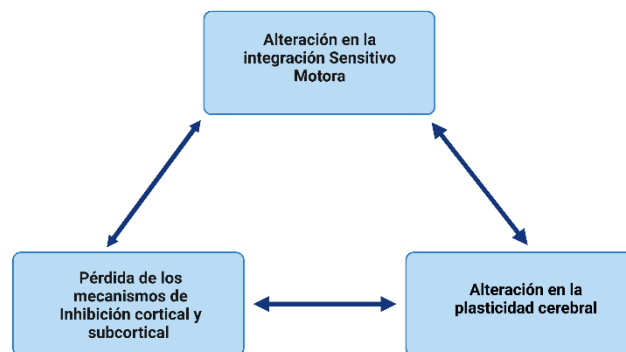


Figura 11. Mecanismos fisiopatológicos en las distonías.

En la figura se muestran los 3 principales mecanismos que se han propuesto como generadores de las diferentes distonías. Como se muestra en la figura es necesaria la interacción entre ellos.

Creado con Biorender.com

1) Pérdida de la inhibición

El primero de los fenómenos propuestos es una pérdida de los mecanismos de inhibición a nivel del sistema nervioso central. En modelos murinos, se ha documentado un aumento de la excitabilidad a nivel cortical principalmente en áreas parietales, motoras y prefrontales secundario a la pérdida de la capacidad de disminuir esta respuesta. En estos mismos modelos, se ha visto también el mismo fenómeno de pérdida de la inhibición

neuronal pero en otras áreas cerebrales como los ganglios basales, cerebelo, tallo cerebral y médula espinal; lo que plantea una disfunción global de las vías inhibitorias. Este fenómeno se ha documentado a nivel del estriado, secundario a una pérdida del número de interneuronas GABA/PV (Madeo & Pisani, 2016). Por otro lado, estudios de la actividad cortical en humanos con distonías, por medio de estimulación magnética transcortical, han establecido una aumentada actividad excitatoria con respecto a controles (Quartarone & Hallett, 2013).

Se plantea el probable origen de la pérdida de la inhibición sea a nivel de los ganglios basales; en donde al disminuir la actividad GABA de forma global, se pierde el control inhibitorio de la vía directa sobre el tálamo ocasionando una hiperactividad de este. Al mismo tiempo, la pérdida de la actividad GABA en la vía indirecta produciría que se pierda el mecanismo de inhibición del entorno; lo que ocasionaría activación errática de músculos antagonistas al realizar una acción y podría explicar el fenómeno de diseminación a otros músculos cercanos (“overflow”) (Madeo & Pisani, 2016). Los que respaldan esta teoría utilizan dentro de sus argumentos el empeoramiento que presentan los pacientes con distonía al utilizar antagonistas de los receptores GABA y el beneficio que se ha documentado con el uso de agonistas GABA como el baclofeno.

El problema de la validez de este fenómeno surge al documentarse inhibición cortical e hiper excitabilidad en sujetos portadores de la mutación y en pacientes con pseudodistonías; por sí solo la disminución de la inhibición no parece ser suficiente para desencadenar la enfermedad; y más bien parece ser un factor predisponente, pero que ocupa de interacción con otros factores para desarrollar la patología.

2) Alteración en la integración sensitivo-motora

Muchos de los pacientes con distonías, principalmente focales, se quejan de síntomas sensitivos en las regiones donde posteriormente desarrollarán los síntomas distónicos. A partir de estas observaciones surge la interrogante del papel de la integración sensitivo-motora en los pacientes con distonía. Sumado a los síntomas sensitivos, la presencia del fenómeno del gesto antagonista o truco sensitivo, que en algunas distonías focales puede

contrarrestar los efectos de la contracción muscular involuntaria, trae a resaltar un posible papel de la integración sensitiva sobre la fisiopatología de las distonías (Quartarone & Hallett, 2013).

Estudios neurofisiológicos en pacientes con distonías han encontrado evidencia de alteraciones en el procesamiento de estímulos sensitivos a nivel central en comparación con grupos control. Sin embargo, aún se desconoce el papel que estos cambios puedan tener a nivel de la génesis de las distonías.

Los sujetos con distonías focales como blefaroespasma, distonía cervical, distonía del escribiente y distonías generalizadas (principalmente secundarias al gen DYT-TOR1A) presentan una alteración en la capacidad de distinguir dos estímulos en diferentes tiempos o discriminación somatosensorial temporal (Conte et al., 2019). La discriminación somatosensorial temporal se integra a nivel de la corteza parietal y va perdiendo la sensibilidad de su umbral con el envejecimiento; no obstante, en los pacientes con estas distonías aún en pacientes jóvenes se documentan los cambios. Estos mismos individuos presentan cambios volumétricos y funcionales en RMf, que documentan un aumento del volumen putaminal pero con disminución de la actividad del mismo, cuando se realiza la tarea de discriminación temporal (Quartarone & Hallett, 2013).

También, se documentó que familiares de primer grado de los pacientes, y que a la vez eran portadores de alguna mutación, presentaban las mismas alteraciones a nivel de la discriminación somatosensorial temporal; lo cual sugiere que este trastorno representa un probable factor predisponente para el desarrollo de la enfermedad. Un dato que refuerza esta línea de pensamiento es que a diferencia de los otros factores que veremos a continuación, la pérdida de discriminación somatosensorial temporal no mejora con el uso de toxina botulínica o DBS (Conte et al., 2019).

Otro cambio documentado, pero solo en los pacientes con distonías focales es una alteración en la discriminación espacial o capacidad de distinguir dos estímulos simultáneos separados a una distancia determinada. Nuevamente, se documentó que en pacientes con distonía focal aumentaban marcadamente el umbral para poder distinguir dos estímulos simultáneos. Estas alteraciones sensitivas se observaron tanto en las regiones afectadas con la distonía como las áreas no afectadas (Quartarone & Hallett, 2013). Interesantemente, estas

alteraciones se podían revertir hasta cierto grado por medio de la terapia con toxina botulínica; por lo que se considera que las alteraciones en el umbral de discriminación espacial son un fenómeno secundario a los procesos fisiopatológicos de las distonías (Conte et al., 2019).

Los estudios en humanos sanos han identificado que la capacidad de discriminación espacial está determinada a nivel de la corteza somatosensorial primaria por medio de una representación somatotópica muy detallada y del funcionamiento adecuado de la inhibición cortical lateral realizada por interneuronas GABA (Madeo & Pisani, 2016). Por medio de EMT y PESS en esta zona, se ha identificado un proceso de remodelación de la representación somatotópica parietal en pacientes afectados por distonía; volviéndose un área menos específica y más amplia para las regiones afectadas. Sin embargo, este proceso de remodelación se considera un efecto secundario a cambios somatotópicos a nivel de ganglios basales, los cuales al perder su inhibición, estimularían de forma anormal a la corteza parietal (Conte et al., 2019).

La interpretación propioceptiva, es otra modalidad que está afectada en pacientes con distonía. Por medio del reflejo tónico vibratorio (RTV), se puede estudiar el papel periférico y central de la vía propioceptiva, al estimular con vibración una extremidad mientras se mantiene inmóvil. En los pacientes con distonía se puede desencadenar el fenómeno distónico por medio de la estimulación vibratoria a alta frecuencia y se inhibe el mismo por medio de aplicación de lidocaína intramuscular (Kaji et al., 2018). Este reflejo distónico con la vibración favorece la idea del papel de la propiocepción en el trastorno del movimiento. Ahora bien, esto trajo consigo dos posibles dianas, no excluyentes, de integración al modelo de redes.

Por un lado, la información propioceptiva alterada podría ocasionar alteraciones en la vía parieto-premotora que corresponde una vía importante en la realización de tareas dirigidas y que se ha visto afecta en pacientes con distonía tarea específica (Conte et al., 2019). La segunda opción es que la integración de las aferencias de los husos musculares a nivel cerebeloso se encuentre alterada. Esta segunda idea se refuerza, al documentarse que en algunos tipos de distonías hereditarias, como la ataxia espinocerebelosa tipo 6, presentan como hallazgos patológicos únicamente atrofia cerebelosa. Previamente se pensaba que la

única forma de comunicación entre el cerebelo y los ganglios basales era por medio de vías paralelas a nivel talámico y cortical; no obstante, actualmente el descubrimiento de vías de comunicación directas entre el estriado y los núcleos cerebelosos profundos ha aumentado el interés del cerebelo como otro posible actor en la fisiopatología de las distonías (Kaji et al., 2018).

Por último, es importante mencionar el papel del truco sensitivo dentro de la integración sensitivo-motora. El uso de RMf y de PET permitió documentar que en pacientes con distonías cervicales, a la hora de realizar sus maniobras sensitivas compensatorias, presentan un aumento de la actividad cortical parietofrontal ipsilateral a la distonía y una disminución de la actividad parietofrontal contralateral; con estos hallazgos se plantea la posibilidad de que el truco sensitivo podría tener un efecto de modular la actividad inhibitoria cerebral tanto cortical como subcortical favoreciendo de forma temporal un equilibrio entre la excitación y la inhibición cortical (Ramos et al., 2014).

Se cree que el truco sensitivo surge como un mecanismo adaptativo de la corteza parietal contra la disfunción subcortical (tálamo y ganglios basales) por medio de la discriminación temporal cruzada. En este tipo de discriminación temporal, la corteza parietal es capaz de distinguir la diferencia temporal de dos estímulos consecutivos, pero de diferentes modalidades sensitivas (tacto, propiocepción, visual) logrando inhibir por medio de interneuronas la comunicación sensitivo-motora previamente establecida. Esta teoría se apoya en las observaciones de que conforme evoluciona la disfunción de ganglios basales, se produce de forma secundaria cambios a nivel cortical tanto frontal como parietal que ocasionan una pérdida de los reflejos compensatorios (Conte et al., 2019).

3) Alteración en la plasticidad cerebral.

En los modelos animales, se ha documentado que una característica importante del estriado conforme inicia y evoluciona la enfermedad es una marcada alteración en el equilibrio de los mecanismos de plasticidad neuronal. Hay un incremento sustancial a favor de los mecanismos de potenciación a largo plazo en las NEM ocasionando que se refuercen

y se activen con el movimiento más fácilmente vías directas e indirectas no deseadas (C. Hendrix & Vitek, 2015). También, contribuye a este desbalance una clara pérdida de la capacidad de generar depresión sináptica a largo plazo, y peor aún no pérdida del mecanismo de depotenciación; estos cambios producen un fortalecimiento de las sinapsis de patrones motores no deseados y la imposibilidad de debilitar estas conexiones. Se cree que este desequilibrio de plasticidad neuronal se extiende posteriormente a las neuronas corticales y talámicas excitatorias, creando un circuito de retroalimentación positiva hacia las neuronas estriatales potenciadas y contribuyendo a la pérdida de inhibición cerebral ya descrita.

Se ha planteado a las neuronas colinérgicas como las principales causantes de este fenómeno de plasticidad anormal, basados en su comportamiento en modelos animales. En sujetos normales, las neuronas colinérgicas disminuyen su liberación de acetilcolina por medio de un sistema de retrocontrol en donde involucran la dopamina. Como se comentó en secciones previas, la acetilcolina liberada estimula los receptores nicotínicos de las terminales dopaminérgicas del SNc en el estriado, y se libera dopamina (Di Filippo & Calabresi, 2016; Ribot et al., 2019). Esta dopamina liberada se une a su receptor D2 en el cuerpo de las neuronas colinérgicas ocasionando una disminución del calcio intracelular y por ende un cese de la liberación del neurotransmisor. En los modelos genotípicos, este mecanismo de control se pierde y el receptor D2 cambia sus características (ver figura 12). En este caso, a la hora de estimularse con dopamina produce un aumento de la excitabilidad de las neuronas colinérgicas ocasionando mayor liberación de acetilcolina; este aumento de acetilcolina va a favorecer la inducción de mecanismos de potenciación a largo plazo (Eskow Jaunarajs et al., 2015; Madeo & Pisani, 2016).

El avènement del uso de dispositivos de estimulación cerebral profunda como tratamiento de las distonías refractarias, ha fortalecido la evidencia a favor de los trastornos a nivel de plasticidad. Como se discutirá más adelante, el efecto de la terapia de estimulación cerebral profunda en las distonías se comporta muy diferente a lo observado con los trastornos hipocinéticos. En el caso de las distonías, la mejoría se presenta de semanas a meses después de la implantación del dispositivo y se mantiene por bastante tiempo luego del retiro del mismo; esto sugiere un probable mecanismo de normalización de la plasticidad a nivel de los ganglios basales (Herrington et al., 2016).

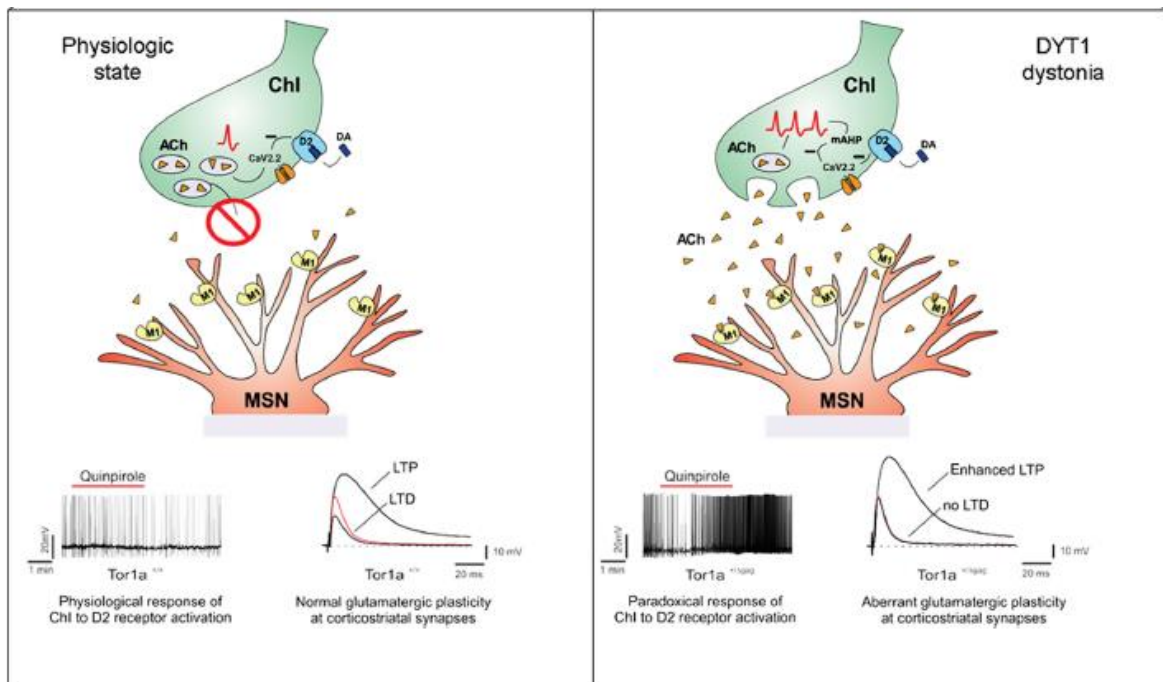


Figura 12. Cambios fisiopatológicos en las neuronas colinérgicas

En la imagen de la izquierda se muestra como en condiciones fisiológicas, la dopamina al estimular los receptores D2 produce una disminución en la liberación de acetilcolina lo cual ocasiona que la NEM (en la imagen MSN) puede activar mecanismos de despolarización a largo plazo (LTD) y de potenciación a largo plazo (LTP) de forma equilibrada. En la imagen de la derecha, se muestra un modelo de neurona colinérgica con la mutación para el gen DYT-TOR1A. En este caso la neurona colinérgica al recibir la estimulación dopaminérgica aumenta el ingreso de calcio y libera mayor cantidad de acetilcolina; lo cual se traduce un desbalance de la plasticidad; donde se favorece los mecanismos potenciación a largo plazo (LTP). Ach: acetilcolina

Tomada de: Madoo, G., & Pisani, A. (2016). Pathophysiology of Dystonia. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 24, pp. 929–950). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00047-7>

En la figura 13, se muestran las dianas y conexiones del nuevo modelo de circuito neuronal propuesto para las distonías.

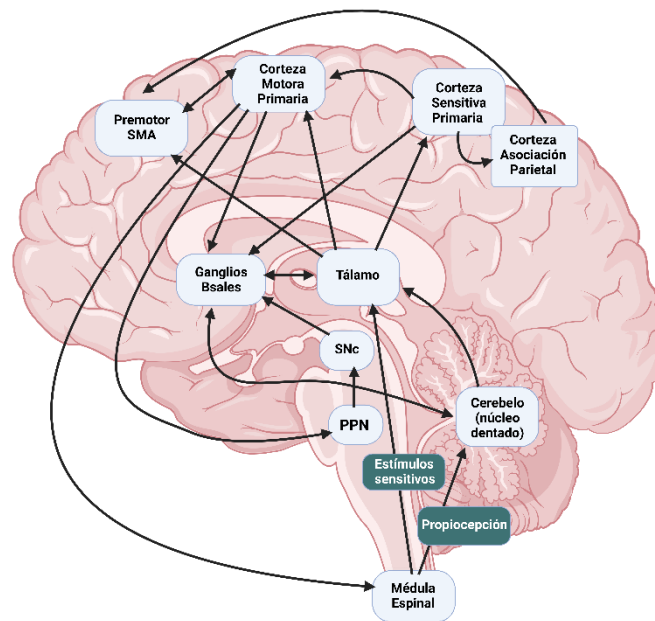


Figura 13. Modelo de red neuronal para las distonías.

Se muestran las estructuras cerebrales que han sido relacionadas con la génesis de distonías adquiridas y hereditarias. Este modelo plantea que las distonías pueden surgir de lesión a una estructura, a varias estructuras o a las conexiones entre estas estructuras.

Creado con BioRender.com y basado en la información de:

- 1 Conte, A., Defazio, G., Hallett, M., Fabbrini, G., & Berardelli, A. (2019). The role of sensory information in the pathophysiology of focal dystonias. *Nature Reviews Neurology*, 15(4), 224–233. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0137-9>
- 2 Hendrix, C., & Vitek, J. (2015). Pathophysiology of Dystonia: Models and Mechanisms. In *Dystonia and Dystonic Syndromes* (pp. 1–253). <https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1516-9>

Sección VI: Distonías focales

Las distonías focales corresponden al tipo de distonía más prevalente; presentándose típicamente en la edad adulta. A pesar de que se maneja la teoría de que la mayoría son secundarias a una mutación genética, muchos de los casos se clasifican como idiopáticas al no lograr documentarse la mutación y al no tener una franca historia familiar. Dependiendo del segmento corporal que se afecte así se van a subclasificar, cada una teniendo sus propias características clínicas y de respuesta a tratamiento único.

Blefaroespasmó y síndrome de Meige

El blefaroespasmó es una distonía del segmento superior facial que se caracteriza por una contracción involuntaria bilateral, sincrónica, breve o sostenida de los músculos orbiculares oculares. Presenta una prevalencia entre 2 a 13 por 100 000 habitantes, siendo más frecuente en mujeres que hombres y con promedio de presentación de 60 años en adelante (Ma et al., 2021). Se considera el segundo tipo más prevalente de distonía focal únicamente siendo superado por la distonía cervical; aunque en países orientales y en el sur de Europa ha sido el más prevalente.

La presentación clínica tiene la peculiaridad de incluir tanto síntomas motores como no motores. Dentro de las manifestaciones motoras, además de las contracciones involuntarias de los músculos orbiculares de los ojos, pueden asociar apraxia de la apertura ocular y aumento de la frecuencia del parpadeo. La apraxia de la apertura ocular se define como una incapacidad para la apertura ocular voluntaria a pesar del esfuerzo muscular, usualmente secundario a una contracción involuntaria de la porción tarsal del músculo orbicular de los ojos (M. Christopher, 2016).

En cuanto a los síntomas no motores, se ha descrito hasta en un 50% la asociación con fofobia, ardor y sequedad ocular. Particularmente, la mayoría de estos síntomas sensitivos tienden a presentarse previo al inicio de las manifestaciones motoras, lo cual refuerza la teoría del papel de la integración sensitiva en la génesis de la enfermedad (M. Christopher, 2016). Sumado a los síntomas sensitivos, los pacientes con blefaroespasmó tienden a utilizar una gran variedad de trucos sensitivos compensatorios como tocarse ciertos

puntos faciales, hablar, reír, cantar con el fin de contrarrestar el cierre palpebral. También, se ha descrito mayor prevalencia de depresión, trastorno obsesivo compulsivo y trastornos del sueño en este grupo de paciente (Ferrazzano et al., 2019).

El blefaroespamo presenta el mayor riesgo de dispersión a segmentos adyacentes que cualquiera de las otras distonías focales. Se ha reportado hasta un 66% de los casos evolucionando a una distonía segmentaria luego de 5 años, específicamente a un síndrome de Meige (Ma et al., 2021).

El síndrome de Meige recibe su nombre del neurólogo francés Henri Meige quien describió una serie de 10 casos de pacientes que presentaban espasmos faciales bilaterales. Se define como una distonía segmentaria en donde se ve afectado tanto el segmento facial superior como el segmento facial inferior, usualmente iniciando como blefaroespamo para luego extenderse a la afección oromandibular (Pandey & Sharma, 2017). Puede con el tiempo involucrar otros segmentos adyacentes como el cuello y la laringe; no obstante, estos no son necesarios para el diagnóstico del síndrome.

Presenta una prevalencia entre 2-5,9 casos por 100 000 habitantes siendo mayor en el género femenino y a más prevalente en edades mayores de los 60 años (Pandey & Sharma, 2017). Su etiología es idiopática, pero se han descrito casos adquiridos principalmente secundarios a medicamentos. Junto con el blefaroespamo aislado, el síndrome de Meige se ha asociado en algunos estudios con mayor riesgo para enfermedades por depósito de alfa sinucleína; sin embargo, la evidencia actual no permite reforzar aún esta premisa (Ma et al., 2021).

Distonía oromandibular

Corresponde a las distonías que afectan el segmento facial inferior en donde se ven involucrados los músculos inervados por los nervios facial, hipogloso y trigémino. Presenta una prevalencia de 0,52 a 6,9 casos por 100 000, siendo más frecuentes en mujeres y presentándose entre los 45 a 75 años en promedio (Skármeta et al., 2018).

La distonía oromandibular puede ser típicamente de etiología idiopática; no obstante, se han descrito casos secundarios a una noxa como trauma, cirugías dentales, medicamentos neurolépticos y procesos neurodegenerativos como la neuro acantocitosis y la Enfermedad de Huntington (Raofi et al., 2017).

En cuanto a su presentación clínica, lo más común es que se presente de forma esporádica y persistente; aunque hay casos descritos como paroxísticos que son desencadenados por actividades como bostezar, masticar, deglutir o hablar. Este grupo se subdivide dependiendo de la función de los músculos involucrados. La presentación más prevalente es la distonía oromandibular de cierre (músculos maseteros, pterigoideo medial, temporales), seguida por la distonía oromandibular de apertura (músculos pterigoideos laterales en su vientre inferior, digástrico, milohioideo y geniohioideo), distonía de desviación mandibular, distonía lingual de protrusión y distonía perioral (Skármeta et al., 2018).

Este tipo de distonía puede generar mucha morbilidad principalmente por las dificultades que presenta para la alimentación y comunicación. Además, se asocia a bruxismo, trismo, lesiones de la articulación temporo mandibular y lesiones severas de piezas dentales.

Distonía cervical

La distonía cervical corresponde al subtipo de distonía focal más prevalente a nivel mundial, también llamada popularmente como tortícolis espasmódica. Presenta una prevalencia en promedio de 5-6 casos por 100 000 habitantes siendo más prevalente en los países nórdicos (Colosimo et al., 2010). Tiene una edad de presentación menor que el blefaroespasma, iniciando usualmente entre los años 40 y 50, y con mayor afección del género femenino que el masculino.

Se caracteriza por la contracción mantenida o intermitente de los músculos involucrados en el movimiento cefálico y cervical como lo son: el esternocleidomastoideo, el escaleno, el trapecio, el elevador de la escápula, el esplenio capitis, recto y oblicuo capitis;

dependiendo de la combinación de músculos afectados así será la postura anormal que adoptará la cabeza y el cuello con respecto a la línea media, como se muestra en la figura 14.

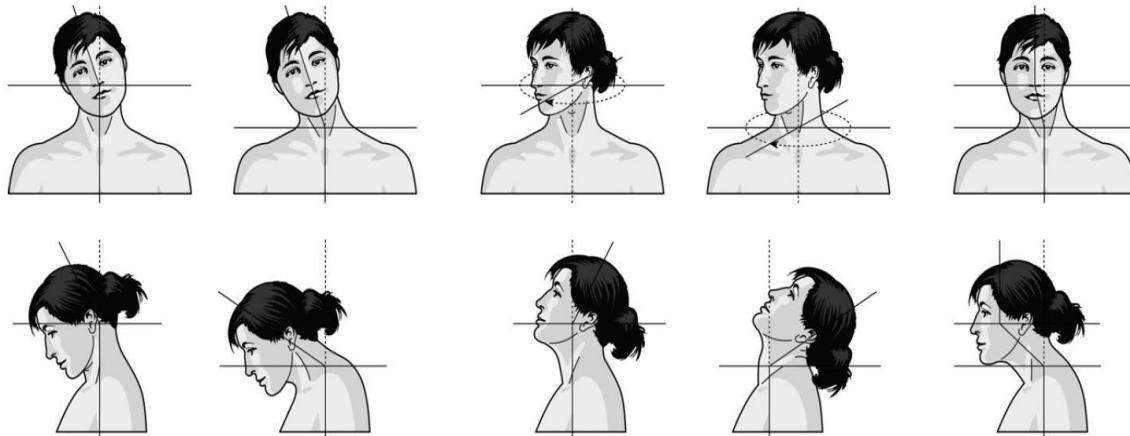


Figura 14. Clasificación de las distonías cervicales.

En la fila superior de izquierda a derecha están los subtipos: laterocaput, laterocolis, rotoaput, rotoocolis y desviación lateral.

En la fila inferior de izquierda a derecha están los subtipos: anterocaput, anterocolis, retrocaput, retrocolis e inclinación anterior.

Tomado de: Reichel, G. (2011). Cervical dystonia: A new phenomenological classification for botulinum toxin therapy. *Basal Ganglia*, 1(1), 5-12. <https://doi.org/10.1016/j.baga.2011.01.001>

La clasificación de las distonías cervicales las subdivide clásicamente, de acuerdo con el movimiento cervical, en laterocolis, rotoocolis, retrocolis o anterocolis. Sin embargo, han surgido otras propuestas de clasificación recientemente que se enfocan en diferenciar entre el movimiento cervical y cefálico por medio de los sufijos caput y colis; justifican esta clasificación más compleja refiriéndose a que permite una mejor elección de los músculos a intervenir desde el punto de vista terapéutico (Reichel, 2011). El subtipo más común es la presentación clínica en combinación (rotoocolis y laterocolis); mientras que de las presentaciones aisladas, el 50% de los casos corresponden a tortícolis o rotoocolis, seguido por la laterocolis (Camargo et al., 2014).

Dentro de su espectro clínico, también se puede presentar como tremor cefálico que corresponde a la manifestación provocada por la contracción voluntaria correctiva contra la contracción involuntaria de músculos antagonistas (Albanese et al., 2013). Además, los pacientes con distonía cervical suelen asociar varios trucos sensitivos que resultan útiles en la corrección de la postura distónica como lo es el estímulo táctil a nivel del mentón.

Distonía laríngea

La distonía laríngea es una presentación de distonía focal muy rara, representando el 0,009% del total de casos según la literatura mundial (Enver & Pitman, 2020). Se presenta en promedio entre los 30 y 40 años con una predominancia en el género femenino. La gran mayoría se clasifica como de etiología idiopática; no obstante, se han descrito casos de distonía focal secundaria a un trauma o infección viral, presentándose inclusive meses luego de la noxa. También, se ha descrito su manifestación asociada a enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Wilson (Colosimo et al., 2010).

La clínica va a depender de los músculos laríngeos afectados dividiéndose en distonía de aducción, distonía de abducción o presentaciones combinadas. Además, se puede asociar un tremor vocal como parte del fenómeno distónico. Dependiendo de la literatura, se le puede considerar como una distonía tarea específica; esto debido a que únicamente se presentan durante el habla, sin afectar otras habilidades que involucren la laringe como silbar, reír, cantar, toser, gritar y deglutir (Enver & Pitman, 2020).

La presentación más común es la distonía laríngea en aducción, en donde se ven afectados los músculos tiroaritenosoide, cricoaritenosoide lateral, aritenosoide transverso y cricotiroideo (Enver & Pitman, 2020). La distonía en aducción produce una voz conocida como voz estrangulada debido al cierre súbito de las cuerdas vocales durante la fonación. Esta voz se caracteriza por verse interrumpida durante el habla y dificultad para articular consonantes.

La segunda presentación clínica es la distonía laríngea en abducción. En esta distonía se afectan los músculos cricoaritenosoides posterior. Se traduce en una dificultad para la aducción de las cuerdas vocales, lo que ocasiona una apertura mantenida de la glotis. Se produce una voz afónica y dificultosa; asociando dificultad para articular palabras con consonantes mudas (letra T, P y H). Esta es la distonía típica de los cantantes y profesores (Enver & Pitman, 2020).

Distonía tarea dependiente

Las distonías tarea dependiente son un grupo de distonías focales que se presentan de forma paroxística desencadenadas por una acción en específico. La acción, por lo general, es una maniobra o serie de maniobras motoras que se han sobrentrenado; sin embargo, conforme la patología evoluciona es común que presente el fenómeno de “overflow” afectando otros músculos vecinos y ocasionando que otras maniobras diferentes desencadenen la contracción (Sitburana & Jankovic, 2008).

Se presenta con una prevalencia que oscila entre 0,7 a 6,9 casos por 100 000 habitantes con la peculiaridad de que es la única distonía focal que se manifiesta en la mayoría de los estudios como la más frecuente en el género masculino (Stahl & Frucht, 2017).

Esta distonía se subdivide dependiendo del segmento involucrado y la tarea que desempeña el paciente afectado. Por ejemplo, la más común es la distonía del escribiente que se ha descrito en profesores, secretarios, peluqueros, pintores, entre otras labores que utilizan de forma fina y repetitiva las manos. En esta distonía se presenta una contracción involuntaria de los músculos de la mano, antebrazo y en ocasiones del brazo del miembro afectado al tratar de escribir o realizar una función similar. Una característica específica de esta distonía es la presencia del fenómeno conocido como distonía en espejo, donde al tratar de utilizar la extremidad superior no afectada se induce la distonía en la extremidad contralateral afectada (Sitburana & Jankovic, 2008).

Otros tipos de distonía tarea específica son las del músico que pueden afectar la región perioral en caso de que se toquen instrumentos de viento o las extremidades en los instrumentos de percusión y cuerdas (Stahl & Frucht, 2017). Se ha descrito también una distonía de extremidades asociada a movimientos en deportes como el golf, el tiro al blanco y el ping pong.

Sección VII: Tratamiento

La gran heterogeneidad en cuanto a las etiologías de las distonías ocasiona que sea difícil establecer un tratamiento específico para este trastorno del movimiento. Dado que la gran mayoría se deben a procesos hereditarios, neurodegenerativos o idiopáticos no es posible contar con un tratamiento que impacte en la evolución natural de la enfermedad a excepción de ciertas etiologías como la enfermedad de Wilson o las distonías respondedoras a levodopa.

Actualmente, se cuenta con varias modalidades terapéuticas que se enfocan en el tratamiento sintomático de las distonías, mejorando marcadamente la calidad de vida de los pacientes. Además, gracias a los avances en el conocimiento de las redes neuronales de los ganglios basales, las bases genéticas y el efecto de la estimulación cerebral profunda, se vuelve cada vez más factible la posibilidad de poder establecer un tratamiento que impacte en la enfermedad y no solo los síntomas.

Al momento del abordaje de un paciente con distonía, se vuelve fundamental aplicar los criterios de clasificación establecidos por la MDS con el fin de poder reconocer el síndrome clínico, guiar los estudios diagnósticos hacia una posible etiología; y con base en lo determinado, poder ofrecer el mejor tratamiento posible (ver figura 15).

A nivel terapéutico, se cuenta con tratamientos farmacológicos (medicamentos o bombas de infusión intratecal), aplicación de toxina botulínica a nivel muscular y métodos invasivos como la colocación de DBS y las cirugías ablativas; sin embargo, hay síndromes distónicos que responden mejor a una modalidad que otro, por esto es crucial la adecuada clasificación clínica y etiológica, como se muestra en la tabla 5. Además, dependiendo de la etiología existen causas adquiridas, hereditarias o degenerativas que tienen su tratamiento específico, que de reconocerlo temprano e instaurarlo puede impactar indirectamente en la severidad de la distonía clínica.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico para las distonías consiste en varios grupos de medicamentos, los cuales presentan mecanismos de acción que intervienen en alguno de los puntos fisiopatológicos mencionados anteriormente. Por ejemplo, el uso de anticolinérgicos con el fin de regular la actividad anormal de las interneuronas colinérgicas o el uso de benzodiazepinas o moduladores GABA produciendo un aumento de la inhibición cerebral perdida (Jinnah, 2019). El tratamiento farmacológico es de primera línea para el manejo de distonías generalizadas, algunas distonías paroxísticas y para distonías respondedoras a levodopa. Para su administración se recomienda el uso de la estrategia de inicio lento y bajo, en donde se va titulando la dosis lentamente para evitar efectos adversos (Termsarasab et al., 2016).

La gran mayoría de medicamentos utilizados se administran por la vía oral, a excepción del baclofeno el cual ha demostrado efectividad únicamente cuando es administrado de forma intratecal o intraventricular (Balint et al., 2018). La toxina botulínica forma parte del grupo de tratamiento farmacológico; no obstante, dada su vía de administración, su efecto local y sus indicaciones específicas se discutirá en otra sección.

El primer grupo de medicamentos corresponde a los anticolinérgicos. Estos fármacos presentan un efecto antagónico sobre los receptores muscarínicos ocasionando la disminución del tono colinérgico. Se plantea también, la posibilidad de que algunos miembros de este grupo presenten, en menor medida a nivel de ganglios basales, actividad inhibitoria de los receptores nicotínicos de acetilcolina (Termsarasab et al., 2016). Son efectivos para el tratamiento de las distonías generalizadas y distonías segmentarias; no así al utilizarse para distonías focales (Balint et al., 2018). Además, se han utilizado de forma tradicional como tratamiento para las distonías secundarias a medicamentos tanto en reacciones agudas como tardías. No obstante, a pesar de ser efectivo para el tratamiento de la gran mayoría de síndromes tardíos por neurolépticos, su efectividad en el caso específico de distonías tardías es muy limitada (Friedman, 2019). Otra indicación, es para el tratamiento de las distonías combinadas con parkinsonismo.

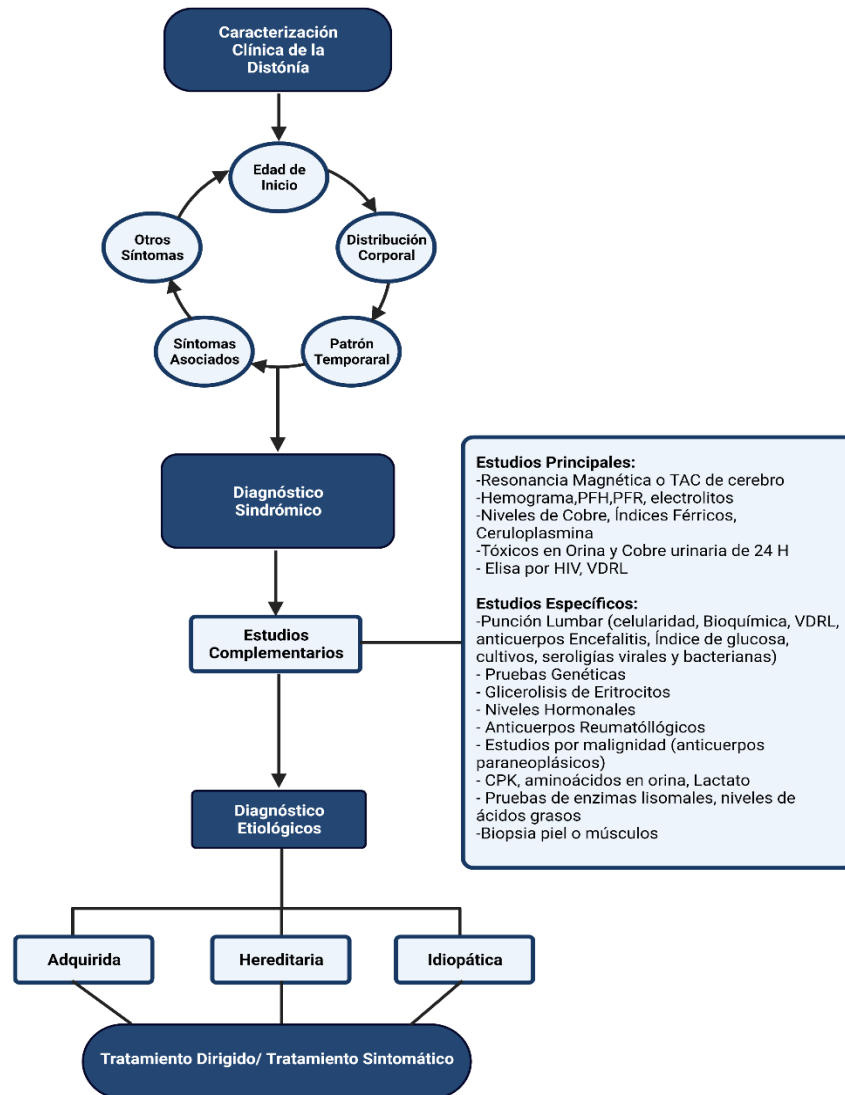


Figura 15. Abordaje de clínico de las distonías

TAC: tomografía axial computarizada; PFH: pruebas de función hepática; PFR: pruebas de función renal; HIV: Virus de Inmunodeficiencia Humana; VDRL: test no treponémico para Lues; CPK: Creatin Fosfoquinasa.

Creado con BioRender.com.

Fuentes: Balint, B., Mencacci, N. E., Valente, E. M., Pisani, A., Rothwell, J., Jankovic, J., Vidailhet, M., & Bhatia, K. P. (2018). Dystonia. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0023-6>
 Jinnah, H. A. (2019). The Dystonias. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*, 25(4), 976–1000. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000747>.

Tabla 5. Tratamiento indicado según el tipo de distonía o síndrome distónico.

Tipo de presentación clínica	Tratamiento
Distonía Focal	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Primera Línea: Toxina Botulínica ✓ Se puede recomendar terapia de rehabilitación y reaprendizaje ✓ Terapias Invasivas: <ul style="list-style-type: none"> - Estimulación Cerebral Profunda - Cirugía (en desuso) - Denervación Periférica
Distonía Generalizada	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Primera Línea: Tratamiento Médico <ul style="list-style-type: none"> - Anticolinérgicos - Benzodiazepinas ✓ Baclofeno (intratecal o intraventricular) ✓ Terapias Invasivas: <ul style="list-style-type: none"> - Estimulación Cerebral Profunda - Cirugía
Distonía Combinada	
<ul style="list-style-type: none"> • Mioclonus-distonía 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tratamiento Médico: <ul style="list-style-type: none"> - Benzodiazepinas - Zonisamida - Zolpidem y Oxibato de sodio (poco usado)
<ul style="list-style-type: none"> • Distonía con Parkinsonismo 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tratamiento Médico: <ul style="list-style-type: none"> - Levodopa - Agonistas Dopaminérgicos - Anticolinérgicos ✓ Estimulación Cerebral Profundo (si tiene indicación)
<ul style="list-style-type: none"> • Distonía con Espasticidad 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Bomba de Baclofeno
<ul style="list-style-type: none"> • Distonía en otro trastorno del movimiento 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Si la distonía es focal utilizar Toxina Botulínica. ✓ Casos Refractarios se podría valorar Estimulación Cerebral Profunda. ✓ Tratamiento Enfermedad específica: <ul style="list-style-type: none"> - <u>Enfermedad de Wilson:</u> Tratamientos Quelantes de Cobre. - <u>Enfermedad de Huntington o coreas:</u> Podría beneficiarse de VMAT2
Distonía/Discinesias Paroxística	
<ul style="list-style-type: none"> • Distonía Paroxística Kinesogénica 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Carbamazepina ✓ Otros Antiepilépticos
<ul style="list-style-type: none"> • Distonía Inducida por el Ejercicio 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Deficiencia de Glut-1: Dieta Cetogénica ✓ Respondedora a Levodopa: Levodopa ✓ Parkinsonismo Juvenil: Dopaminérgicos y Anticolinérgicos
Distonía Respondedora a Levodopa	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Levodopa ✓ Agonistas Dopaminérgicos ✓ Anticolinérgicos
Distonías por medicamentos	
<ul style="list-style-type: none"> • Distonía Aguda 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Anticolinérgicos
<ul style="list-style-type: none"> • Discinesias Tardías 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Primera Línea: Suspensión de medicamento responsable ✓ Cambio a Clozapina¹ ✓ Toxina Botulínica ✓ Estimulación Cerebral Profunda ✓ Tratamiento Oral:² <ul style="list-style-type: none"> - Anticolinérgicos - Antidopaminérgicos VMAT2

¹Estudios documentan su utilidad en tratamiento tanto de la psicosis como la distonía tardía, se desconoce si el efecto es meramente debido al cambio de antipsicótico o si hay otro mecanismo subyacente.

²Aprobados para otros síndromes tardíos, no tan efectivos en distonías tardías.

El trihexifenidilo es el único miembro del grupo de los anticolinérgicos que cuenta con evidencia de efectividad para el uso en distonías en estudios aleatorizados, llegando a obtener una respuesta clínica en más de la mitad de los pacientes y manteniendo esta a través del tiempo (Balint et al., 2018). Sin embargo, tradicionalmente se han utilizado otros anticolinérgicos con buenos resultados para el tratamiento de las distonías como lo son: el biperideno, la benztropina, la etopropazina, la orfenadrina y la prociclidina. El principal inconveniente con los anticolinérgicos es que para obtener efectos terapéuticos se necesita utilizar dosis altas de los mismos; por lo que en la mayoría de los casos son suspendidos debido a efectos adversos como visión borrosa, sequedad oral, retención urinaria, constipación y deterioro cognitivo (Termsarasab et al., 2016). Estos efectos tienden a ser mejor tolerados en la población pediátrica; en donde casualmente, se presentan la mayoría de las distonías generalizadas.

El siguiente medicamento es la levodopa. Se utiliza específicamente en las distonías respondedoras a levodopa como el síndrome de Segawa o las distonías combinadas con Parkinsonismo. En este último grupo, la distonía puede ser un fenómeno de off o también una manifestación propia de la enfermedad. En el caso de las distonías respondedoras a levodopa, suelen responder muy bien con dosis menores a las utilizadas para el parkinsonismo y con poca frecuencia de efectos adversos como discinesias inducidas (Shanker & Bressman, 2016). Adicionalmente, en este grupo también se pueden utilizar agonistas dopaminérgicos como tratamiento.

Los inhibidores del transportador mono amínico vesicular (VMAT2) como la tetrabenazina, la deutetabenazina y la valbenazina, han demostrado ser efectivos en el tratamiento de las distonías tardías así como de otros trastornos discinéticos como las coreas y atetosis (Balint et al., 2018). Su mecanismo consiste en el bloqueo de los VMAT2 lo que ocasiona una depleción de dopamina en las vesículas de la membrana presináptica. No se ha visto efectividad de su uso en otro tipo de distonías; además, se debe tener precaución a la hora de utilizarlos por efectos adversos como acatisia, parkinsonismo, somnolencia y depresión (Termsarasab et al., 2016).

El siguiente grupo corresponde a los agonistas de los receptores GABA en donde se encuentran las benzodiacepinas, el zolpidem, el oxibato de sodio y el baclofeno. En el caso

de las benzodiacepinas, estas aumentan la frecuencia de apertura del canal de GABA tipo A incrementando la actividad inhibitoria a nivel cerebral y producen un efecto relajante a nivel muscular. Se han utilizado en todos los tipos de distonía siendo más efectivas para el manejo del mioclonus distónico y las distonías generalizadas (Jinnah, 2019). Su uso puede verse limitado al aumentar la dosis debido a sus efectos adversos. El zolpidem y el oxibato de sodio han demostrado su efectividad específicamente en el mioclonus distónico (Balint et al., 2018).

En cuanto al baclofeno, este medicamento actúa igualmente como un agonista del receptor metabotrópico de GABA tipo B a nivel de las membranas neuronales presinápticas. Está indicado en distonías asociadas espasticidad (en el caso de noxas hipóxicas) y en distonías generalizadas o focales refractarias (Termsarasab et al., 2016). Es importante recalcar que únicamente tiene aprobación y evidencia para este uso por medio de la administración intratecal o intraventricular con bombas de infusión implantables (Balint et al., 2018).

La gabapentina, la zonisamida (mioclonus-distónico) y la apraclonidina (en gotas para blefaroespasma) son otros medicamentos reportados en la literatura con evidencia no tan fuerte pero que se han utilizado en el manejo de distonías específicas (Balint et al., 2018).

Toxina botulínica

La toxina botulínica es una neurotoxina producida por bacterias anaeróbicas del género *Clostridium*; la cual al ingresar al organismo en suficiente cantidad y al distribuirse de forma sistémica puede producir una parálisis flácida conocida como Botulismo. Este efecto lo produce al interferir con las sinapsis colinérgicas periféricas a nivel de la unión neuromuscular (Pirazzini et al., 2017).

A partir de la década de los 70 y finales de la década de los 80, se estableció una serie de experimentos en animales y posteriormente en humanos que reveló la utilidad de la aplicación local de esta toxina una vez refinada y estabilizada en el tratamiento de enfermedades neuromusculares (Choudhury et al., 2021). Fue a finales de la década de los

80 donde se utilizó por primera vez para el tratamiento del estrabismo y a partir de ahí se fue incrementando el número de indicaciones médicas aprobadas para su uso.

Actualmente, se cuenta con 7 subtipos de toxina nombrados con las letras de la A a la G, que han sido replicados a nivel de laboratorio por medio de tecnología genética y biomolecular; no obstante, solo se utilizan de forma clínica el subtipo A y el subtipo B. Las indicaciones principales para su uso son estrabismo, nistagmo, distonías focales y segmentarias, espasmo hemifacial, tremor, tics, bruxismo, espasticidad, sialorrea, hiperhidrosis, dolor (neurogénico, neurálgico y migraña), trastornos urodinámicos, trastornos gastrointestinales (acalasia) y uso estética (Anandan & Jankovic, 2021).

La presentación comercial de la toxina está compuesta por un polipéptido inactivo conformado por una cadena ligera y una cadena pesada, unidas por medio de puentes de disulfuro. A esta molécula se le adiciona en la mayoría de las presentaciones un excipiente que corresponde a albúmina sérica humana u otra proteína que le da estabilidad evitando la pérdida y estabilidad de las moléculas de toxina a la hora de liofilizarla (Pirazzini et al., 2017). La cadena ligera es la unidad catalítica, por ende es la encargada del efecto parálítico final a nivel de la unión neuromuscular; mientras que la cadena pesada presenta varios dominios que se encargan de la unión a la membrana neuronal presináptica para su internalización, así como la translocación de la cadena ligera al citosol axonal (Choudhury et al., 2021).

El mecanismo de acción de la toxina botulínica a nivel de la unión neuromuscular se explica en la figura 16. En forma de resumen, su mecanismo de acción consiste en inactivar por medio de su cadena ligera a las proteínas del complejo SNARE. Las proteínas del complejo SNARE (syntaxina, sinaptobrevina/VAMP y SNAP25) son un grupo de proteínas transmembrana localizadas en la membrana presináptica y en la membrana de las vesículas sinápticas que se encargan de los procesos de anclaje, fusión y liberación de los neurotransmisores en la hendidura sináptica (Pirazzini et al., 2017). Si alguna de estas se inactiva o se degrada, la neurona es incapaz de liberar sus neurotransmisores y por ende no se estimula la membrana post sináptica (tanto muscular como neuronal).

El uso de la toxina botulínica es una terapia segura gracias a las características de la molécula como selectividad por la terminal nerviosa, una alta potencia al inhibir la liberación

del neurotransmisor y poca difusión del sitio de aplicación (Balint et al., 2018). Hay evidencia que la toxina puede ser transportada de forma retrógrada hacia el soma neuronal e incluso ser pasada a neuronas centrales con un mecanismo similar a los virus neurotróficos; no se conoce ningún efecto deletéreo a nivel del sistema nervioso central de la aplicación de la misma a dosis terapéuticas (Choudhury et al., 2021). Su efecto tiene una duración aproximada de 3 a 4 meses que representa el tiempo neuronal para la reposición de las proteínas SNARE destruidas; sin embargo, puede que tenga mayor duración cuando se aplica para el dolor o las disautonomías porque están involucrados otros mecanismos de acción (Pirazzini et al., 2017). Sus principales efectos adversos están en relación con reacciones de hipersensibilidad al producto o efectos agudos en el sitio de punción como sangrado o difusión y debilidad en músculos vecinos. Se ha descrito en un pequeño porcentaje, la posibilidad de formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina; este efecto se puede evitar respetando los periodos de aplicación y usando la dosis mínima efectiva (Zoons et al., 2012).

En el caso específico de las distonías, la toxina botulínica fue aprobada como tratamiento para este grupo de patologías a partir de 1989, con la aprobación en blefaroespasma y posteriormente a finales de los años 90 e inicio de los años 2000 para otras distonías como la cervical (Anandan & Jankovic, 2021; Karp, 2012). Es considerada la terapia de elección en el tratamiento sintomático de distonías focales y segmentarias. Sin embargo, actualmente se plantea la posibilidad de que la toxina no solo tiene efecto terapéutico a nivel del músculo afectado, sino que también podría por medio de bloqueo de las aferencias de los husos musculares modular las alteraciones sensitivas presentes a nivel central en los pacientes con distonía y revertir hasta cierto grado la plasticidad anormal (Conte et al., 2019; Pirazzini et al., 2017).

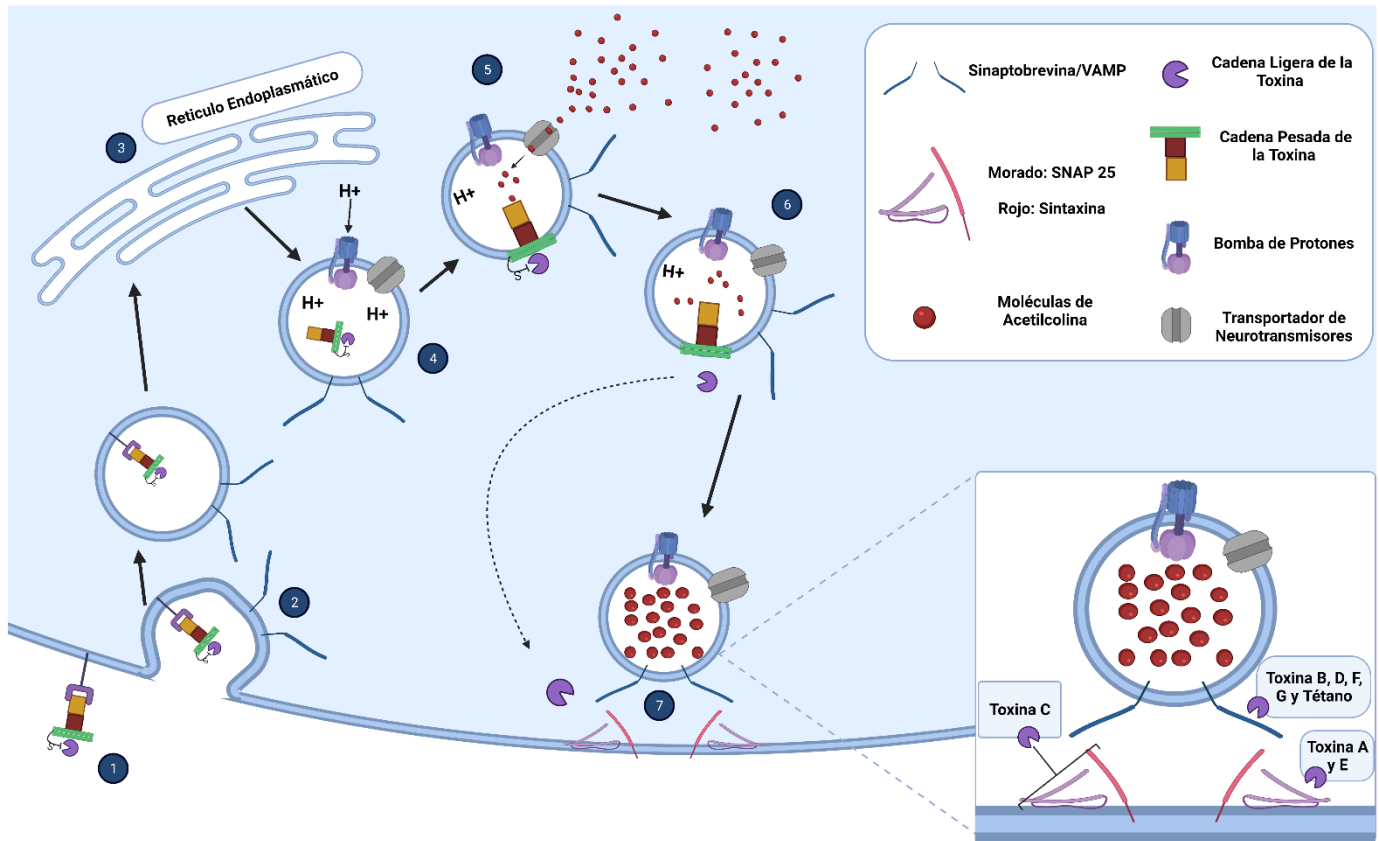


Figura 16. Mecanismo de Acción de la toxina botulínica.

En la figura se ejemplifica el mecanismo de acción de la toxina botulínica una vez que se inyecta en la unión neuromuscular. 1) la toxina inactiva conformada por su cadena ligera y pesada unidas por un puente de disulfuro, se une a su receptor (un polisialoganglósido y un receptor proteico que puede ser la sinaptotagmina) en la membrana neuronal presináptica. 2) Una vez unido a su receptor es internalizado por medio del proceso de endocitosis, mismo proceso que se encarga de reciclar las vesículas sinápticas. 3) La vesícula recién formada y que contiene la toxina es llevada al retículo endoplasmático de la terminal axonal en donde se le agregan polisacáridos y proteínas transmembrana a la vesícula sináptica. Dentro de estas proteínas transmembrana se encuentran una bomba ATPasa para Hidrogeniones y un transportador de neurotransmisores. 4) La bomba de hidrogeniones se activa y empieza a internalizar hidrogeniones lo cual ocasiona un gradiente electroquímico y además acidifica el pH del interior de la vesícula. 5) La acidificación del interior de la vesícula ocasiona la translocación de la cadena ligera, la cual queda en contacto con el citosol. Además, el gradiente electroquímico es utilizado para la internalización de la acetilcolina dentro de la vesícula sináptica por medio del transportador de neurotransmisores. 6) Por medio de proteasas citosólicas, el enlace de disulfuro se rompe liberando y activando la cadena ligera de la toxina. 7) La cadena ligera activa se traslada a la membrana presináptica donde destruye las proteínas del complejo SNARE e inhabilitando la liberación del neurotransmisor. En la figura se muestra las proteínas blanco de cada uno de los diferentes subtipos de la toxina.

Creado por medio de BioRender.com

Fuente: Pirazzini, M., Rossetto, O., Eleopra, R., & Montecucco, C. (2017). Botulinum neurotoxins: Biology, pharmacology, and toxicology. *Pharmacological Reviews*, 69(2), 200–235. <https://doi.org/10.1124/pr.116.012658>

Choudhury, S., Baker, M. R., Chatterjee, S., & Kumar, H. (2021). Botulinum toxin: An update on pharmacology and newer products in development. *Toxins*, 13(1), 1–15. <https://doi.org/10.3390/TOXINS13010058>

Estimulación cerebral profunda

La estimulación cerebral profunda corresponde a una terapia invasiva de neuromodulación, en donde por medio de neurocirugía con guía estereotáctica se implanta un electrodo a nivel de un blanco cerebral específico, con el propósito de estimular

eléctricamente esta estructura y produciendo cambios electrofisiológicos y químicos a nivel celular y de redes neuronales, capaces de corregir los síntomas presente (Balint et al., 2018). El blanco cerebral por escoger dependerá de la patología específica que se esté abordando; por ejemplo, en el caso de las distonías se utiliza el GPi, aunque hay estudios en vía con la estimulación del STN y con estimulación talámica en el caso de distonía del escritor (Reese & Volkmann, 2017).

Actualmente, esta terapia ha resultado ser bastante efectiva en el manejo de patologías neuropsiquiátricas de difícil control y tiene aprobación para su uso en patologías como epilepsia, tremor esencial, enfermedad de Parkinson, trastorno obsesivo compulsivo y distonía. Además, cuenta con estudios de efectividad experimentales en otras patologías como la depresión refractaria a tratamiento médico, esquizofrenia, dolor crónico, coreas, Síndrome de Tourette y trastornos de la marcha (Herrington et al., 2016; Wichmann, 2016). El sistema de implantación más común consiste en un electrodo de 4 contactos que va conectado a un marcapaso que se coloca de forma subcutánea a nivel infraclavicular y que es el encargado de dar la energía al dispositivo.

Aún no se conoce en su totalidad los mecanismos específicos por los que la terapia de estimulación profunda cerebral realiza sus efectos; no obstante, se plantea tanto un mecanismo eléctrico como un mecanismo químico local. Por medio de la estimulación eléctrica en ondas de alta frecuencia se produce una interferencia con la actividad oscilatoria anormal de las neuronas blanco, revirtiéndola a frecuencias normales; también, se estimulan fibras aferentes inhibitorias y excitatorias hacia las neuronas blanco regulando la actividad anormal de esta (Wichmann, 2016). Inicialmente, estos efectos eléctricos van a ocasionar un bloqueo de la actividad del blanco para posteriormente modular la actividad eferente de este.

En el caso de los mecanismos químicos, se manejan varias teorías; primero, la estimulación a alta frecuencia ocasiona un aumento de la liberación de neurotransmisores junto con una activación de las células gliales circundantes con liberación de factores neurotróficos. La suma de los factores neurotróficos y un aumento de la perfusión a nivel del sitio estimulado produce hasta cierto grado un fenómeno de neurogénesis y regeneración (Herrington et al., 2016). Finalmente, se cree que de forma tardía la suma de los efectos eléctricos agudos y los efectos neuroquímicos propician una activación de neuroplasticidad.

El efecto de estos dos tipos de mecanismos de acción se ve ejemplificado en la forma de respuesta de las enfermedades a la terapia de estimulación profunda. Por un lado, patologías como el temblor o la enfermedad de Parkinson tienden a mejorar en cuestión de horas y días sus síntomas (probable efecto eléctrico local); sin embargo, una vez apagado el dispositivo estos síntomas regresan rápidamente. Por otra parte, la mejoría de los síntomas distónicos tarda meses en presentarse y se suelen mantener en el tiempo una vez suspendida la actividad del dispositivo; este comportamiento es altamente sugestivo que el mecanismo detrás del beneficio de las distonías es más un mecanismo neuroquímico involucrado en cambios de plasticidad cerebral (Conte et al., 2019; Herrington et al., 2016; Madeo & Pisani, 2016).

Los principales efectos adversos de esta modalidad de tratamiento son sangrados del sitio de implantación (1-2% de los casos), alteración en funciones cognitivas como fluencia verbal y funciones ejecutivas, parestesias y depresión (Wichmann, 2016).

Tratamientos ablativos

Las terapias ablativas como la palidotomía y la talamotomía han venido en desuso luego de la implementación de los dispositivos implantables de neuromodulación; ya que estos últimos producen un efecto similar de forma aguda con mejor de respuesta crónica, menos efectos adversos y la posibilidad de reversibilidad (Wichmann, 2016). Actualmente estas terapias ablativas se utilizan principalmente en el contexto de tratamiento paliativo en distonías severas asociadas a trastornos neurodegenerativos rápidamente progresivos o en casos refractarios que por motivos de contraindicaciones médicas o sociales no pueden optar por una terapia de neuromodulación (Jinnah, 2019).

Se han creado otros métodos de ablación no invasivos con el uso de frecuencias de ultrasonido; sin embargo, estas técnicas aún siguen en estudio en cuanto a beneficio potencial (Balint et al., 2018). Existen otros procedimientos quirúrgicos periféricos en el manejo de las distonías focales como lo es la denervación periférica de músculos afectados o la cirugía de resección muscular palpebral (Jinnah, 2019). A pesar de presentar mejoría en la sintomatología de los pacientes, los efectos adversos permanentes en la mayoría de los casos superan el beneficio.

Capítulo 2: Marco Metodológico

Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo que busca recolectar las características demográficas y clínicas de los pacientes atendidos en la Clínica de toxina botulínica del Hospital San Juan de Dios durante el periodo comprendido entre diciembre del 2019 a marzo del 2021.

Objetivos

Objetivo general

Caracterizar los pacientes, con el diagnóstico de distonía, atendidos en la Clínica de toxina botulínica del Hospital San Juan de Dios durante el periodo comprendido entre diciembre del 2019 a marzo del 2021.

Objetivos específicos

- 1) Determinar las características demográficas y antecedentes neurológicos de la población en estudio.
- 2) Describir los tipos y subtipos de distonía, de acuerdo con su fenomenología
- 3) Establecer la prevalencia de los diferentes tipos de distonía en la población de estudio.
- 4) Categorizar la etiología de las distonías en la población de estudio

Población

El hospital San Juan de Dios (HSJD) es uno de los tres principales hospitales clase A en Costa Rica, encargado de la atención de pacientes adultos. Se encarga de cubrir la atención en salud del área sur del país; para poder dar cobertura a esta amplia área de población cuenta con el apoyo de un hospital regional (hospital Escalante Pradilla) y seis hospitales periféricos; por lo cual tiene una población adscrita directa y una población adscrita indirecta. Las áreas de atención directa están conformadas por los cantones josefinos de Desamparados, Puriscal, Turubares, Acosta, Aserrí, Alajuelita, Escazú, Mora, Santa Ana y los distritos de Pavas, Hatillo, Hospital y Mata Redonda; también, da cobertura a los cantones de Corralillo y La Sierra que forman parte de la provincia de Cartago. En cuanto a los hospitales de apoyo, estos cubren los cantones de Pérez Zeledón, Parrita, Corredores, Osa, Golfito, Coto Brus, Quepos y Buenos Aires. Para el año 2021 según los registros de estadística del HSJD, se cuenta con una población adscrita de 1 202 511 personas; la cual se subdivide en una población adscrita directa de 813 237 y una población adscrita indirecta de 389 274. Dado que el estudio contempla paciente por arriba de 12 años se trabajará con una población final 670 587 habitantes.

A nivel de Costa Rica se cuentan con tres clínicas de distonía y terapia con toxina botulínica que atienden a pacientes con distonías; estas se encuentran ubicadas en el Hospital Calderón Guardia, el HSJD y el Hospital Escalante Pradilla de Pérez Zeledón. Específicamente la clínica del HSJD se encarga valorar y tratar a los pacientes con distonía de las áreas de atención directa de la región sur; mientras que la clínica de toxina botulínica en Pérez Zeledón cubre la población de adscripción indirecta del HSJD.

Muestra y definición de caso

Se realizó un muestreo por conveniencia incluyendo todos los pacientes registrados en la base de datos de la clínica de toxina botulínica del HSJD que fueron atendidos durante

el periodo comprendido entre diciembre del 2019 a marzo del 2021 (figura 17). En esta clínica los pacientes son valorados y atendidos por un neurólogo o una neurofisiatra.

Se revisó la base de datos en su totalidad para el periodo establecido y se incluyeron todos los pacientes a los que se le registró en alguna de sus citas médicas con el diagnóstico de distonía o alguno de los subtipos de distonía (blefaroespasmo, distonía cervical, distonía laríngea, distonía oromandibular, distonía tarea específica, síndrome de Meige o distonía no especificada) y que además cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión determinados.

Criterios de inclusión

1. Paciente con diagnóstico de distonía atendido en la clínica de toxina botulínica del HSJD. El diagnóstico tuvo que haber sido realizado por neurólogo o neurofisiatra.
2. Haber tenido al menos una cita médica en la clínica de toxina botulínica del HSJD durante el periodo comprendido entre diciembre del 2019 y marzo del 2021. Se utiliza este periodo de tiempo debido a que es en el cual la base de datos de la clínica de toxina botulínica se encuentra completa y actualizada.
3. Paciente mayor de 12 años (edad de atención en los hospitales de adultos de Costa Rica)

Criterios de exclusión:

1. Paciente atendido en la clínica de toxina botulínica del HSJD que cuente con otro diagnóstico diferente a distonía (espasmo hemifacial, neuralgia, hiperhidrosis, sincinesias, cefalea, migraña)
2. Paciente con diagnóstico de síndrome de Meige que al corroborar notas del expediente no cuente con las características de este síndrome.

3. Paciente con diagnóstico de distonía no especificada que a la hora de corroborar los datos del expediente no cumple con las características de la definición de distonía.
4. Pacientes que tenían su primera cita programada durante el periodo del estudio pero que quedaron ausentes al no presentarse

Posteriormente, se procedió a revisar cada uno de los expedientes de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión; y se corroboró que los casos cumplieran con la definición de distonía establecida por la MDS (Albanese et al., 2013). De los casos incluidos, se procedió a recolectar la información demográfica, la fenomenología clínica y se clasificaron de acuerdo con los ejes actualizados por la MDS.

Diseño y procedimientos

Cronograma

Tabla 6. Cronograma de la investigación.

Fase de Investigación	Fecha de Realización
Inicio de la investigación	Febrero del 2021
Reuniones y aprobación por parte del Comité de Investigación del Postgrado de Neurología	Febrero y marzo del 2021
Elaboración de protocolo de investigación	Abril y Mayo del 2021
Presentación de protocolo de investigación al Comité Ético Científico y elaboración de correcciones	Junio, Julio y Agosto 2021
Desarrollo de marco teórico	Junio, Julio y Agosto del 2021
Recolección de datos	Agosto 2021
Ingreso a la base de datos	Agosto 2021
Análisis de los datos	Agosto 2021
Elaboración de resultados, discusión y conclusiones	Agosto 2021
Correcciones y finalización de trabajo escrito	Agosto y Setiembre 2021
Defensa de tesis	Setiembre 2021

Variables de la investigación

Tabla 7. Operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Categorías (codificación)	Tipo de variable	Escala de Medición
Edad	Edad en años del paciente para el momento de recolección de la información	Sin categoría	Cuantitativa Discreta	Razón
Género	Concepto de ciencias sociales que diferencia según características lo masculina de lo femenino	Femenino (0) Masculino (1)	Cualitativa	Nominal
Residencia	Lugar donde el sujeto habita al momento de revisión de la información del expediente	Provincia San José Alajuela Guanacaste Heredia Limón Puntarenas Cartago	Cualitativa	Nominal
		Cada uno de los 82 cantones registrados en Costa Rica	Cualitativa	Nominal
Antecedentes Heredofamiliares	Conjunto de patologías neurológicas presentes en familiares de primer grado que se pueden asociar a síndromes distónicos	Distonías (0) Trastornos del Movimiento (1) Epilepsia (2) Enfermedad Neurodegenerativa (3) Neuropatía (4) Otros (5) Ninguno (6)	Cualitativa	Nominal

Antecedente Personal Neurológico	Conjunto de patologías neurológicas presentes en el sujeto de investigación	Enfermedad Cerebrovascular (1) Trastorno del movimiento (1) Epilepsia (2) Enfermedad Neurodegenerativa (3) Neuropatía (4) Otros (5) Ninguna (6)	Cualitativa	Nominal
Edad de inicio	Edad en años en la que el sujeto de investigación inicia con la sintomatología compatible con una distonía.	Sin categorización	Cuantitativa discreta	Razón
Distribución	Distribución Corporal de la Distonía según la clasificación actualizada de la MDS.	Focal (0) Multifocal (1) Segmentaria (2) Generalizada (3) Hemidistonía (4)	Cualitativa	Nominal
Asociación Clínica	Presencia de otro trastorno del movimiento diferente a la distonía.	Aislada (0) Combinada (1)	Cualitativa	Nominal
Distonía Focal	Distonía en la cual se afecta únicamente un segmento corporal	Blefaroespasma (0) Distonía Oromandibular (1) Distonía Cervical (2) Síndrome de Meige (3) Distonía Laríngea (4)	Cualitativa	Nominal

		Distonía de extremidad (5)		
		Distonía Tarea Específica (6)		
Distonía cervical	Distonía que involucra los músculos cervicales ocasionando posturas involuntarias	Anterocolis (0) Retrocolis (1) Laterocolis (2) Rotocolis (3) Combinadas (4)	Cualitativa	Nominal
Etiología	La causa por medio de la cual el sujeto llega a manifestar la sintomatología en estudio	Adquirida (0) Hereditaria (1) Idiopática (2)	Cualitativa	Nominal

Recolección y almacenaje de los datos

Se utilizó la base de datos de la Clínica como fuente de la información por lo que se minimizó el riesgo y la interacción con los sujetos incluidos, permitiendo que el estudio fuera exento de la necesidad de consentimiento informado. Posteriormente, se procedió a revisar los expedientes físicos de todos los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. Se recolectó la información por medio de una hoja de recolección codificada (ver anexos 1) y posteriormente se tabuló la misma en la base de datos. Únicamente se incluyó en la investigación final aquellos sujetos que continuaban cumpliendo los criterios establecidos luego de la revisión de expedientes.

Los datos fueron almacenados en la base de datos creada por el investigador principal; en donde los sujetos participantes se encontraban codificados por medio de un número arábigo que garantizaba el mantener el riesgo de pérdida de confidencialidad en lo mínimo.

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo, se plantea utilizar medias de tendencia central y de dispersión para las variables de carácter cuantitativo, de acuerdo con la distribución de las mismas (evaluadas por pruebas de Kolgomorov-Smirnov o Shapiro Wilk), como edad de inicio de síntomas; mientras que para las variables de carácter cualitativo se determinará las distribuciones de frecuencias y conteos (evaluación nominal de sexo, residencia, antecedentes, variables clínicas, etiológicas y de distribución anatómica).

La evaluación de asociación de variables categóricas se establecerá mediante el estadístico exacto de Fisher o Chi cuadrado, de acuerdo con las características del tamaño muestral, mientras que las asociaciones de las variables cuantitativas con desenlaces dicotómicos (asociación de la edad de diagnóstico vs. variables categóricas previamente mencionadas), estarán determinados por el comportamiento de acuerdo con normalidad (distribución normal con estadístico de T de Student; distribución no normal mediante análisis de U-Mann Whitney Wilcoxon). Los valores de p inferiores a 0.05 se considerarán significativos para el estudio, a partir de los análisis de asociación. En caso de este tipo de análisis se brindarán intervalos de confianza al 95%.

La prevalencia cruda se calculó utilizando el total de casos junto con la población adscrita directa para el año 2021. Las prevalencias por grupo etario se calcularon de acuerdo con las poblaciones adscritas directas de cada grupo, dichas poblaciones se muestran en los cuadros correspondientes en la sección de resultados.

La agrupación de datos se realizará mediante el programa de Microsoft Excel en su versión 2016; mientras que el análisis estadístico se realizará mediante el programa SPSS versión 22.0

Capítulo 3: Resultados

Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión se obtuvo una muestra total de 135 pacientes congruentes con el diagnóstico de distonía o alguno de sus subtipos como se muestra en la figura 17. En la tabla 8, se muestran las características clínicas y demográficas generales de la población en total y divididas por género.

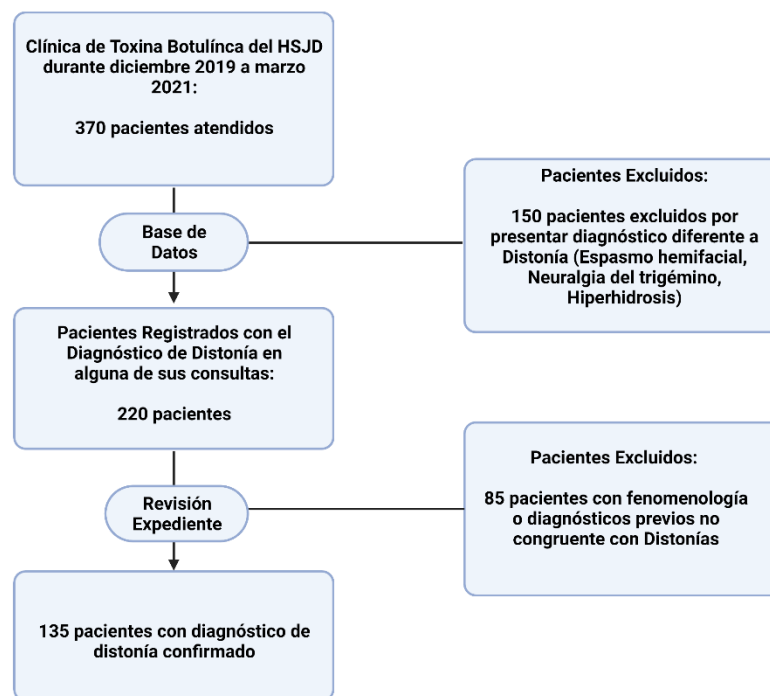


Figura 17. Flujograma de selección de la muestra.
Creado con BioRender.com

Del total de 135 casos con distonía, 90 (66,6%) correspondieron a mujeres. La población presentó una mediana de edad de 54 años y de edad de inicio de síntomas 45 años; sin diferencias significativas entre las medianas de ambas edades y cada género.

Tabla 8. Características demográficas y clínicas generales de la población.

	Femenino n=90 (%)	Masculino n=45 (%)	Total N=135 (%)
Edad de inicio, mediana (IIC)	45 (31-59)	43 (27-57)	45 (30-59)
Edad actual, mediana (IIC)	54 (43-67)	54 (37-66)	54 (40-67)
AHF			
• Trastorno movimiento	5 (5.6)	2 (4.4)	7 (5.2)
• Enfermedad neurodegenerativa	4 (4.4)	1 (2.2)	5 (3.7)
APP			
• Trastorno del movimiento	14 (15.6)	6 (13.3)	20 (14.8)
• Enfermedad neurodegenerativa	5 (5.5)	3 (6.7)	8 (5.9)
• EVC	1 (1.1)	4 (8.9)	5 (3.7)
• Ninguno	63 (68.8)	25 (55.6)	87 (64.4)
Distonía			
• Focal	75 (83.3)	33 (73.3)	108 (80.0)
• Segmentaria	10 (11.1)	5 (11.1)	15 (11.1)
Características			
• Aislada	67 (74.4)	32 (71.1)	99 (73.3)
• Combinada	23 (25.6)	13 (28.9)	36 (26.7)
Etiología			
• Adquirida	9 (10.0)	8 (17.8)	17 (12.6)
• Hereditaria	6 (6.7)	4 (8.9)	10 (7.4)
• Idiopática	75 (83.3)	33 (73.3)	108 (80.0)

*La mediana se presenta con rango intercuartil (IIC). EVC: evento cerebro vascular.

Apenas 11% de los casos registró un antecedente familiar neurológico donde los principales fueron Enfermedad de Parkinson y enfermedad de Wilson. En cuanto a los antecedentes patológicos personales, 48 (35,6%) de los casos presentaban historia de alguna otra patología neurológica distinta a la distonía. De estos, los principales grupos fueron nuevamente los trastornos del movimiento y las enfermedades neurodegenerativas. Se presentaron 10 casos catalogados como otros, donde se incluían antecedentes de trauma craneoencefálico de diferentes noxas e hipoxia neonatal.

El tipo de distonía más frecuente tanto en mujeres como en hombres es la distonía focal con un total de 108 casos (80%), seguido por la distonía segmentaria con un total de 15

(11,1 %) de casos; luego, la presentación multifocal con 9 (6,6%) casos y apenas se registraron 2 casos de distonías generalizadas y 1 caso de hemidistonia.

En cuanto a las características fenomenológicas asociadas, la gran mayoría (73%) fueron catalogadas como aisladas sin documentarse una diferencia importante en el porcentaje entre género. En el grupo de las combinadas, el principal trastorno de movimiento asociado fue el parkinsonismo con 21 casos; además, se encontraron 6 casos con discinesias orales o corea de extremidades, 4 casos que presentaban tics motores o verbales, 3 casos con síndrome de piernas inquietas y 2 de espasticidad.

Con respecto al apartado de etiología, no hubo diferencias importantes entre género, siendo el grupo de idiopáticas el de mayor frecuencia con un total de 108 (80%) casos. El grupo de adquiridas representó 12,6% del total. En este grupo las causas documentadas que se muestran en la figura 18. En cuanto a las hereditarias, de los 10 casos registrados 8 eran como consecuencia de la enfermedad de Wilson, 1 correspondía a una neuro acantocitosis y el último era un parkinsonismo juvenil.

En la figura 19, se muestra la distribución geográfica de los casos documentados tanto por provincia como por cantón. El cantón de Desamparados y el cantón central de San José fueron los que tuvieron mayor número de casos.

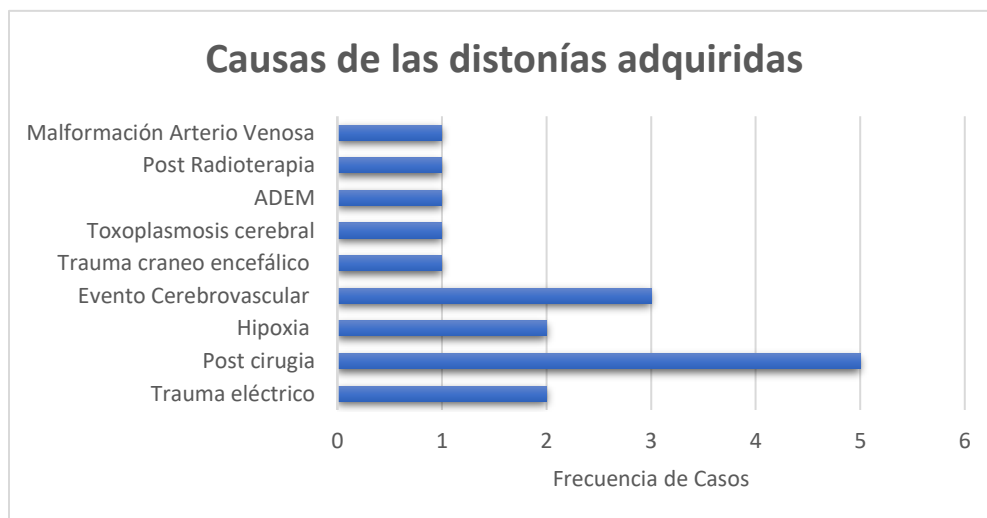


Figura 18. Distribución de frecuencias de las distonías adquiridas de acuerdo con la causa

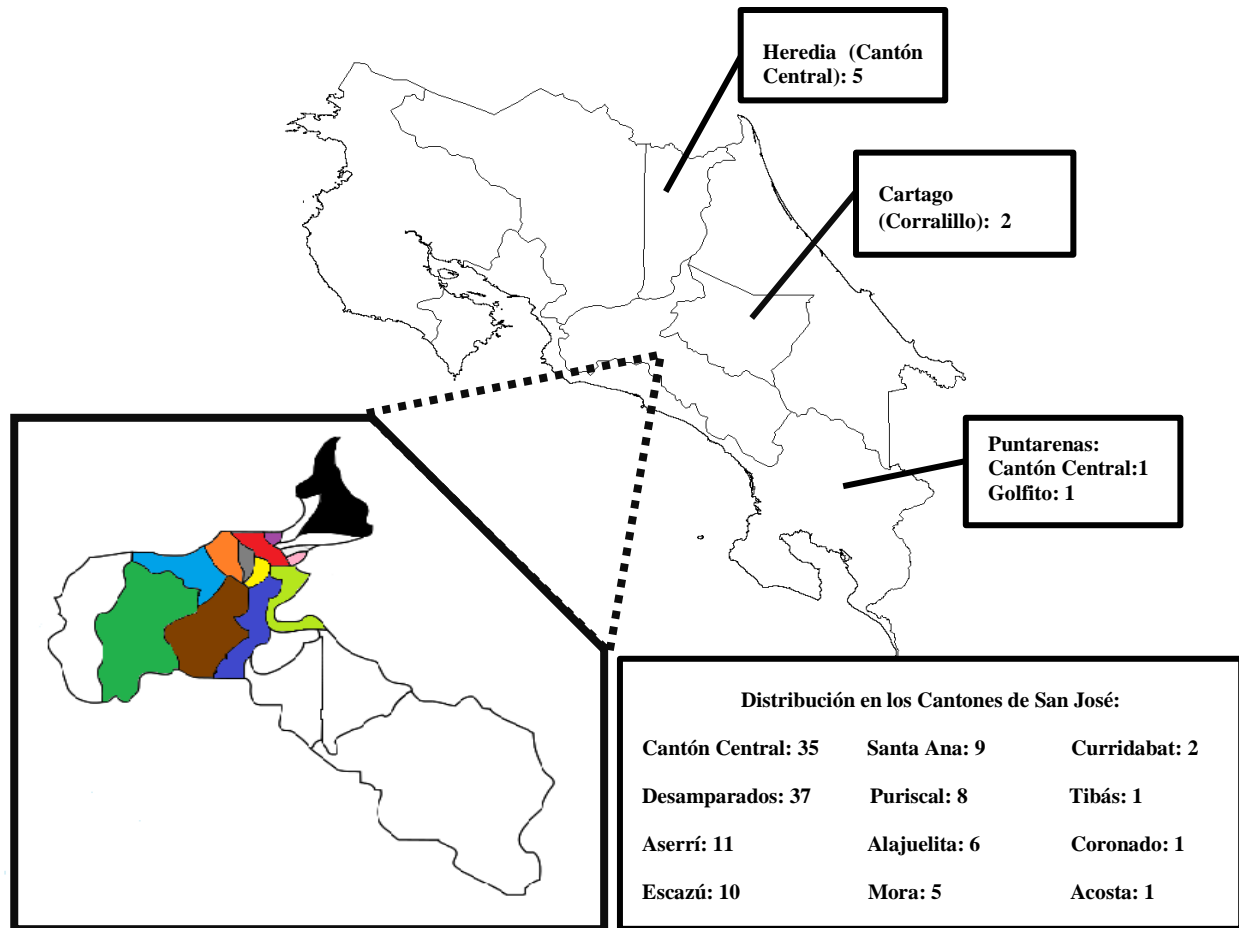


Figura 19. Distribución geográfica de los casos con distonía.

En la figura se representa la distribución de los casos en el territorio nacional primero por provincias y luego por cantón. En el mapa de la provincia de San José, se han coloreado los cantones que presentaron casos con distonía. Acosta (café), Alajuelita (amarillo) Aserrí (azul), Central (rojo), Coronado (negro), Curridabat (rosado), Desamparados (verde claro), Escazú (gris), Mora (Celeste), Puriscal (Verde oscuro), Santa Ana (Anaranjado) y Tibás (morado).

Se documentó una prevalencia de distonía en general, para el área de atracción del HSJD de 20,1 por 100 000 habitantes. Además, se calculó las prevalencias para los diferentes tipos de distonías dependiendo de su área de distribución (no se calculó para aquellos tipos con frecuencias menores de 10) y para cada subtipo de distonía focal (ver tabla 9). La prevalencia total para las distonías focales fue de 16,1 y para las segmentarias de 2,2 por 100 000 habitantes. En el subgrupo de distonías focales, la más prevalente fue el blefaroespasmó con 5,6; seguido por las distonías cervicales con 5,2, la oromandibular con 2,7, la distonía tarea dependiente con 1,3, la de extremidades con 0,7 y la laríngea con 0,4.

Tabla 9 Prevalencias totales y por grupo de edad de los diferentes tipos de distonía

Categoría	Valor absoluto	Prevalencia total por 100000 habitantes (N=670 587)	Prevalencias por 100000 habitantes ajustada por grupo de edad			
			13-19 años (n=79009)	20-39 años (n=277288)	40-59 años (n=198637)	≥ 60 años (n=115653)
Todas distonías	135	20,1	2,5	11,5	23,2	47,6
Distonías focales	108	16,1	1,3	6,9	20,1	40,6
• Blefaroespasmos	38	5,6	1,3	0,7	4,0	23,3
• Cervical	35	5,2	0	1,8	10,1	7,8
• Oromandibular	18	2,7	0	3,2	3,0	2,6
• Laríngea	3	0,4	0	0,4	0,0	1,7
• Extremidades *	5	0,7	0	0,0	1,0	2,6
• Tarea dependiente ◦	9	1,3	0	0,7	2,0	2,6
Distonías Segmentarias	15	2,2	1,3	1,8	1,5	5,2

* El término distonía de extremidades está compuesto en este estudio únicamente por distonías de miembros inferiores.

◦ El término de distonía tarea específica está compuesto en este estudio únicamente de distonías del escribiente.

Al ajustar la prevalencia de las diferentes distonías por grupo etario al momento de recopilación de la información, se observa una tendencia al aumento de prevalencia en relación con el aumento de edad como se muestra en la figura 20. Únicamente en el caso de las distonías cervicales el grupo más prevalente fue el comprendido entre los 40 y 59 años y no el grupo de mayores de 60 años.

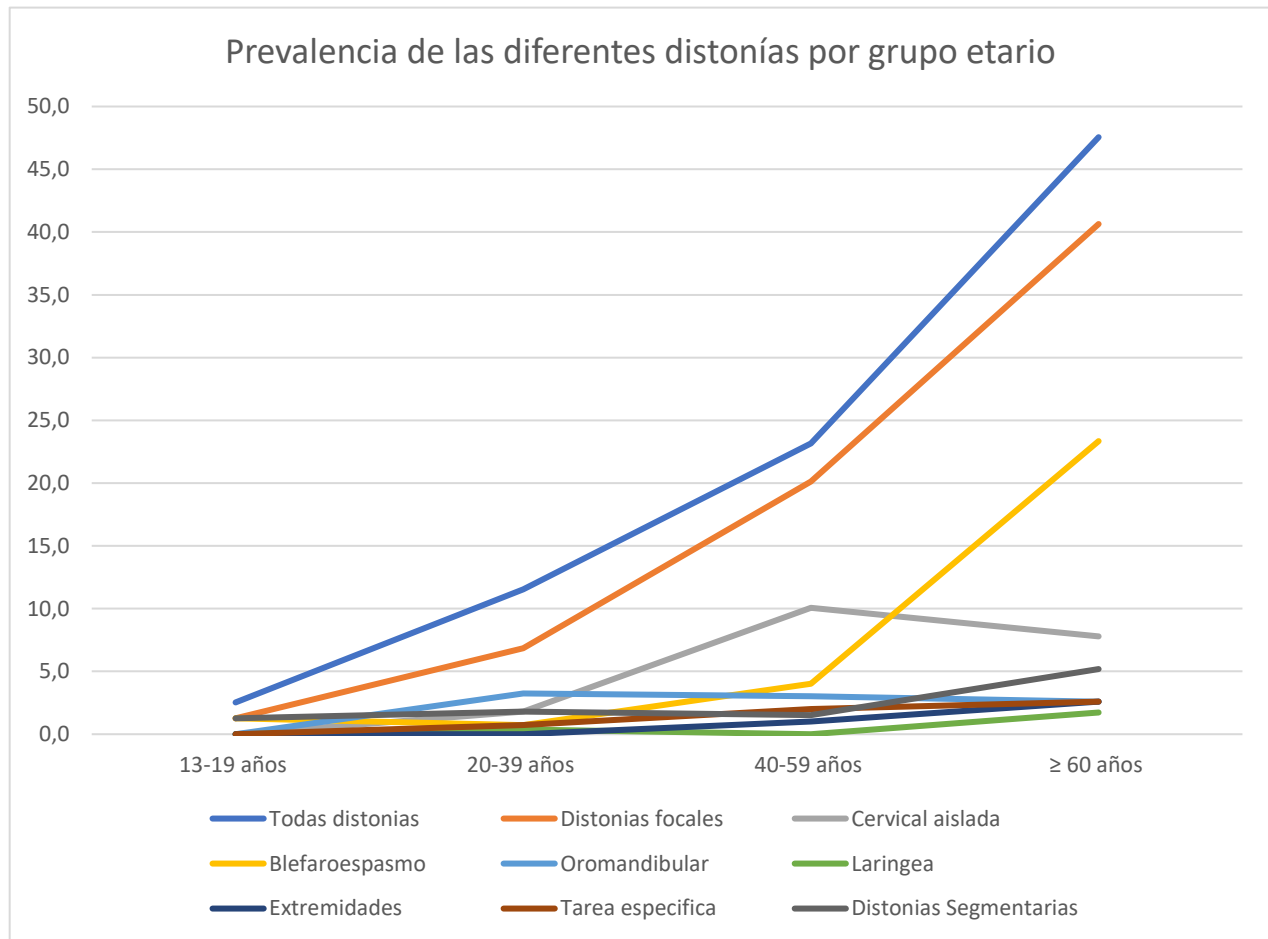


Figura 20. Distribución de las prevalencias según grupo etario y tipo/subtipo de distonía.

Las distonías focales y segmentarias mostraron ser más comunes en el género femenino que en el masculino, a diferencia de las multifocales donde hubo una frecuencia levemente mayor en el género masculino; eso sí, ninguna de estas diferencias demostró ser estadísticamente significativa (ver tabla 10). Todos los subtipos de distonías focales fueron más comunes en el género femenino que en el masculino; a excepción de las distonías tarea específica que fueron más comunes en los hombres. En el caso de los subtipos de distonía segmentaria, se mantuvo la predilección por el género femenino tanto en el síndrome de Meige como en el apartado de otros.

Tabla 10. Frecuencias absolutas de los tipos de distonía según género.

	Femenino n=90 (%)	Masculino n=45 (%)	Total N=135 (%)	P
Distonías focales				
• Blefaroespasma	23 (30.7)	15 (45.5)	38 (35.2)	0.14
• Oromandibular	15 (20.0)	3 (9.1)	18 (16.7)	0.16
• Cervical	28 (37.3)	7 (21.2)	35 (32.4)	0.10
• Laríngea	2 (2.7)	1 (3.0)	3 (2.8)	0.91
• Extremidades	3 (4.0)	2 (6.1)	5 (4.6)	0.64
• Tarea específica	4 (5.3)	5 (15.2)	9 (8.3)	0.09
Distonía segmentaria				
• Meige	4 (5.3)	3 (9.1)	7 (5.2)	0.46
• Otros	6 (6.6)	2 (6.1)	8 (53.3)	
Distonía multifocales	4 (5.3)	5 (15.2)	9 (8.3)	0.09

La distonía focal más frecuente en el grupo en general fue el blefaroespasma, seguido de la distonía cervical; siendo la menos frecuente la distonía laríngea con apenas 3 casos de los cuales todos se presentaban en aducción. La distonía de extremidades solo tuvo un total de 5 casos que se describieron principalmente como distonías de miembros inferiores y específicamente, hallux distónicos. La distonía oromandibular correspondió a 18 casos del total, en donde la fenomenología de cierre predominó sobre la de apertura (solo 1 caso documentado de distonía oromandibular de apertura). Las distonías tarea específica correspondieron únicamente a la distonía del escribiente.

La distonía focal más común en el género femenino fue la distonía cervical con 28 casos seguida de la distonía cervical con 23 casos; en el contexto del género masculino, esta relación se invirtió siendo más frecuente el blefaroespasma y posteriormente la distonía cervical, con 15 y 7 casos respectivamente.

Finalmente, se valoró la distribución de los subtipos de distonía cervical en relación con su fenomenología. Para este punto se optó por sumar tanto los casos de distonía focal

cervical como los casos de distonía segmentaria y multifocal que contenían a la región cervical dentro de sus manifestaciones. En total se registraron 55 casos que presentaban afección de la región cervical, dentro de ese grupo la variante más común fue la retrocolis junto con la combinada, representando cada una, un 27,3% del total. La segunda en mayor frecuencia fue la laterocolis con un 25,5%, seguida de la rotoconlis con un 14,5% y de último la anterocolis con un 5.5%. No se documentó diferencias significativas entre los subgrupos y el género; no obstante, para el caso del género femenino la variante más frecuente fue la combinada y para el masculino fue la laterocolis. No se documentaron casos en el género masculino de presentación en anterocolis o rotoconlis, pero al ser una subpoblación tan pequeña carece de significancia.

Tabla 11. Frecuencia de los subtipos de distonía cervical*

	Mujeres n=40 (%)	Hombres n=15 (%)	Total N=55 (%)	P
Distonías cervicales				
• Anterocolis	3 (7.5)	0 (0)	3 (5.5)	0.27
• Retrocolis	10 (25.0)	5 (33.3)	15 (27.3)	0.53
• Laterocolis	8 (20.0)	6 (40.0)	14 (25.5)	0.13
• Rotocolis	8 (20.0)	0 (0)	8 (14.5)	0.06
• Combinada^o	11 (27.5)	4 (26.7)	15 (27.3)	0.95

* Para la realización de esta tabla se utilizaron todos los tipos de distonía (focales, segmentarias y multifocales) que afectaran la región cervical dentro de su fenomenología.
^o El subtipo combinado corresponde a las presentaciones donde la fenomenología es una mezcla de anterocolis, rotoconlis, laterocolis o retrocolis.

Capítulo 4: Discusión

A pesar de que las distonías corresponden al tercer trastorno del movimiento más común en las clínicas neurológicas especializadas, los datos epidemiológicos con los que se cuentan a nivel internacional han mostrado una gran variabilidad, dando intervalos de prevalencia bastantes amplios, como se muestra en la tabla 10. Si bien es cierto esta variabilidad se puede explicar por el planteamiento metodológico de cada uno de los estudios; no explica el hecho de que se sigue estando en una incógnita en cuanto la prevalencia real de las distonías y más aún cuando se habla de la incidencia de las mismas debido a la difícil captación y al retraso documentado en el diagnóstico (Balint et al., 2018; Jinnah, 2019).

La gran mayoría de estudios realizados desde inicio de los años 2000 o incluso previamente se basan en una metodología de recolección de datos basada en registros médicos por lo que pueden infravalorar el valor real; mientras, que los pocos estudios realizados con metodología de puerta a puerta y selección de muestra han usado algunos criterios de inclusión que restringen la población seleccionado por lo que puede hacer difícil extrapolar los datos o estiman por medio de fórmulas la población con el padecimiento, lo cual sigue siendo un método impreciso y muchas veces da valores mayores a los reales.

El estudio actual mostró que las distonías representan un grupo importante de las patologías manejadas en la clínica de toxina botulínica del HSJD. Inicialmente, solo por diagnóstico registrado en algún momento del periodo de estudio representaban un 60% de los casos; al ajustar con la revisión de expediente y aplicación de los criterios clínicos establecidos por la MDS, hubo una disminución a 36,5%; no obstante, persiste siendo un grupo representativo del total de pacientes tratados. La reducción se produjo principalmente por la confusión en diagnóstico entre espasmo hemifacial y síndrome de Meige, utilizándose en ocasiones como sinónimos. A pesar de que ambos se benefician del tratamiento de la toxina y pueden confundirse entre sí, el espasmo hemifacial es considerado un fenómeno mioclónico de origen periférico, diferente al síndrome de Meige que representa una distonía segmentaria (Bhidayasiri et al., 2011).

Tabla 12. Comparación de las prevalencias de los principales estudios a partir del año 2000

Estudio	Lugar	Población (P) y total de casos (N)	Prevalencia cruda por 100 000 Habitantes	Prevalencia de Distonías Focales			
				DC	BE	DTD	DOM
(Warner et al., 2000)	Europa (8 países) *	P: 5 792 937 N: 879	15,2 (Primarias) 14,8 (focales /segmentarias)	5,7	3,6	1,4	0,04
(Müller et al., 2002)	Italia (sur)°	P: 707 N: 6	732 (primarias mayores de 50 años)	-----	-----	----	-----
(Pekmezović et al., 2003)	Serbia*	P: 1 602 220 N: 165	13,6 (Primarias)	5,9	1,9	1,9	-----
(Le et al., 2003)	Noruega*	P: 508 726 N: 129	25,4 (Primarias Focales/ Segmentarias)	13,0	4,7	2,4	0,8
(Asgeirsson et al., 2006)	Islandia*	P: 288 201 N: 107	37,1 (Primarias)	11,5	3,1	8	2,8
(Fukuda et al., 2006)	Japón*	P: 247 973 N: 34	13,7 (focales Primarias)	2	6,5	4,4	----
(Sugawara et al., 2006)	Japón*	P: 1 166 967 N: 177	15,1 (Primarias)	2,83	10,4	1,1	----
(Das et al., 2007)	India ^D	P: 52377 N: 29	55,6 (incluye todas) 43,91 (primarias)	5,72	3,81	21	----
(Papantonio et al., 2009)	Italia*	P: 541 653 N: 69	12,7 (primarias focales/ segmentarias)	4,4	6,8	----	----
(Bhidayasiri et al., 2011)	Tailandia*	P: 1 039 595 N: 207	19,9 (todas las distonías) 13,6 (primarias)	9,5	1,6	2,5	----
(Wang et al., 2016)	China*	P: 54 938 000 N: 1481	2,7 (todas las distonías primarias mayores de 26 años)	0,75	1,16	0,04	0,06
(Joensen, 2016)	Islas Faro*	P: 48 100 N: 29	60,2 (primarias focales)	47,8	0	4,8	2,1
(Atehortúa et al., 2016)	Colombia ⁺	P: 6 221 742 N: 4432 ¹ N: 874 ²	71,2 (todas) ¹ 14,0 (todas) ²	5,2 ²	2,2 ²	----	0,6 ²
(Williams et al., 2017)	Irlanda*	P: 3 325 821 N: 592	17,8 (primarias focales mayores de 20)	12,3	3,06	1,1	0,18
(Ortiz et al., 2018)	Finlandia*	-----	40,5 (primarias todas)	30,4	2,6	1,5	0,5
(Bezerra et al., 2018)	Brasil *	P: 1 483 715 N: 289	19,8 (primarias focales y segmentarias)	3,44	4,04	1,68	0,2
(Badry et al., 2019)	Egipto°	P: 33 285 N: 13	39 (todas las distonías) 9 (distonías Primarias)	----	-----	----	----
(Hellberg et al., 2019)	Suecia*	P: 9 640 000 N: 4239 ³ N: 3383 ⁴	44 (primarias) ³ 35,1 (primarias) ⁴	18 ³	11,7 ³	----	1,45 ³
Estudio actual	Costa Rica*	P: 670 587 N: 135	20,1 (todas las distonías) 17,6 (Distonías hereditarias e idiopáticas) 16,1 (distonías Idiopáticas)	5,2	5,6	1,3	2,7

*Estudios realizados con registros médicos (puede ser hospitalizados o de consulta externa)

° Estudio realizado con recolección puerta a puerta y uso de muestra en población.

+ Estudio realizado con registros médicos y método de captura-recaptura

¹ N y prevalencia corregida con recaptura en estudio de Colombia.

² N y prevalencias de muestreo inicial, se calcularon las prevalencias focales con las N iniciales para cada una.

³ N y prevalencia obtenida inicial en estudio de Suecia. Se calcula las prevalencias de las distonías focales con las N obtenidas del registro inicial.

⁴ N y prevalencia con corrección del 20,2% de error diagnóstico.

En el caso de la clínica de toxina botulínica del HSJD, se obtuvo una prevalencia cruda local para las distonías de 20,1 por 100 000 habitantes. El objetivo principal de este estudio es caracterizar la población del HSJD por lo que se incluyen todas las distonías a partir de los 13 años, sin hacer distinción en etiología o rango de edad; es importante recalcar este dato debido que la gran mayoría de estudios internacionales se basaron únicamente en el conteo de casos correspondientes a distonías del adulto, utilizando, como edad de corte 20 o 26 años. Además, de los 18 estudios incluidos en la tabla 10, únicamente 4 incluyeron todos los casos de distonías; mientras que los restantes incluyeron únicamente las distonías primarias, según la clasificación previa, en donde se incluían las hereditarias y las idiopáticas.

Si utilizamos la prevalencia cruda obtenida, esta se encuentra dentro el rango internacional que comprende entre 13 a 732 casos por 100 000 habitantes (Bezerra et al., 2018; Ortiz et al., 2018). Igualmente es congruente con las prevalencias obtenidas en los estudios epidemiológicos que utilizaron metodología de bases de datos médicas, como el actual (ver tabla 10). Los únicos dos estudios latinoamericanos reportados en la literatura, se realizaron en localidades de Brasil y Colombia en donde se obtuvo una prevalencia cruda de 19,8 y de 14 respectivamente (la cifra del estudio colombiano se calculó antes de aplicar el método de captura y recaptura que aumentó considerablemente su prevalencia) (Atehortúa et al., 2016; Bezerra et al., 2018). Por lo que se puede concluir que a nivel local se tiene un comportamiento muy similar a la región latinoamericana. Ahora bien, si se ajusta los datos obtenidos a un rango de edad mayor a 20 años para equiparar con los otros estudios; la prevalencia total obtenida en el HSJD es de 22,48 para las distonías de inicio en el adulto. Ahora bien, si excluimos a los pacientes que habitan áreas no propias de la adscripción directa del HSJD (Heredia, Coronado, Tibás, Curridabat y Puntarenas) pero que son atendidos en la Clínica se obtiene una prevalencia local de 18,5.

El comportamiento de la distribución corporal de las distonías es muy similar al resto de estudios mencionados. Se documenta una franca prevalencia de las distonías focales en la población del HSJD, seguido por las segmentarias y multifocales. Curiosamente, dentro de las distonías focales, la más frecuente fue el blefaroespasma seguido por las distonías

cervicales (prevalencias de 5,6 y 5,2 respectivamente y ajustadas a mayores de 20 años de 6,25 y 5,91). Este hallazgo es diferente al observado en los estudios de poblaciones europeas, principalmente escandinavas, en donde se registró un franco predominio de distonías cervicales sobre el blefaroespasma (Le et al., 2003; Ortiz et al., 2018; Warner et al., 2000). En cambio, en la población china, japonesa y brasileña se documentó una mayor prevalencia del blefaroespasma (Bezerra et al., 2018; Fukuda et al., 2006; Wang et al., 2016). Previo a los estudios latinoamericanos, se estableció la presencia de un gradiente de norte a sur y de occidente a oriente con respecto a la prevalencia del blefaroespasma; aunque esto no se cumple del todo con la población de Antioquía, se plantea la posibilidad de un efecto ambiental sobre la manifestación de una distonía focal sobre otra.

Específicamente, la hipótesis manejada actualmente, indaga la posibilidad del efecto de la luz solar sobre la predisposición a desarrollar blefaroespasma y por esta razón la mayor prevalencia en poblaciones cercanas a los trópicos como en el caso de Costa Rica (Asgeirsson et al., 2006). Se sabe que los pacientes con blefaroespasma presentan una mayor sensibilidad a la luz y que inclusive el estímulo luminoso puede empeorar la sintomatología; sin embargo, no hay evidencia actualmente que demuestre la asociación causal entre la sensibilidad de la luz y el desarrollo de la enfermedad (Adams et al., 2006).

Otro dato interesante, es que la distonía oromandibular que obtuvo una prevalencia de 2,7 por 100 000 habitantes la cual es relativamente alta al ser comparada con el comportamiento de los estudios previos. Únicamente, se registró una prevalencia similar en la población de Islanda y de las Islas Faroe (Joensen, 2016; Williams et al., 2017).

En cuanto a las características demográficas de la población, la edad de inicio de los síntomas no tuvo diferencia significativa entre géneros y se mantiene entre el rango de promedio de las edades de los otros estudios (40 a 47 años) (Le et al., 2003; Wang et al., 2016). Se documentó una mayor frecuencia para el género femenino en todos los tipos y subtipos de distonías, a excepción de la distonía tarea dependiente (solo casos de distonía del escribiente) donde una muy leve predominancia masculina. Este resultado reproduce el comportamiento documentado en el resto de estudios mundiales, donde se aprecia que las distonías afectan con predilección al género femenino en una relación de 3-2:1, a excepción de la distonía del escribiente donde se invierte la misma (Asgeirsson et al., 2006; Warner et

al., 2000). No hay una clara explicación genética ni ambiental para este comportamiento de momento.

La distribución geográfica mostró una gran concentración de casos principalmente en los cantones de Desamparados y el central de San José; donde se localizó el 53% de los casos. Sin embargo, hay que considerar que dichos cantones son los que presentan mayor población por lo que al ajustar la distribución por medio de la población local (población de 247 332 y 349 678 respectivamente para el año 2021) por cantón, se obtiene una prevalencia de 10 y 15 por 100 000 habitantes. Los cantones de Aserrí, Mora y Puriscal (poblaciones de 64 022, 30 546 y 38 298 respectivamente para el año 2021) pasan a presentar las mayores prevalencias locales obteniendo respectivamente 17,1, 16,36 y 20,8 por 100 000 habitantes; lo cual es importante resaltar por qué en estas regiones se ha documentado el efecto fundador de enfermedades neurológicas como la enfermedad de Wilson y esta alta prevalencia podría estar ante la manifestación de la influencia de factores genéticos (Jiménez et al., 2009). Si bien es cierto, el diseño del estudio no puede demostrar asociación y no se controlan factores como la migración y el sitio de nacimiento, es un dato bastante útil para poder plantear estudios posteriores de herencia o genéticos

Menos del 10% de los casos presentaba un antecedente heredofamiliar neurológico, y apenas un 5% presentaba un trastorno del movimiento en algún familiar. La poca frecuencia de antecedentes heredofamiliares refleja la poca penetrancia que tienen muchos de los genes documentados para distonía, siendo en algunos de ellos como el TOR1A menor a un 30% (Jinnah, 2019). Esto se traduce en mayor probabilidad de portadores en la población y de pacientes con síntomas leves, que muy probablemente nunca van a consultar y se escaparían de los estudios de epidemiológicos. Por otra parte, apenas un 25% de los pacientes con distonías presentaba otro antecedente personal neurológico asociado (ECV, trastorno del movimiento o patología neurodegenerativa) y en el mismo porcentaje se documentó las distonías combinadas con otros trastornos del movimiento. Probablemente uno de los problemas en el diagnóstico de las distonías y en su retraso es el hecho de que la gran mayoría se manifiesta de forma aislada lo que puede dificultar su reconocimiento en profesionales de la salud no experimentados en Neurología (Camargo & Teive, 2014).

Al dividir la prevalencia de los diferentes tipos y subtipos de distonías por los grupos etarios, se observa un patrón de aumento con respecto a la edad. Lo cual muestra que tanto las distonías focales como segmentarias tienden afectar mayoritariamente a los pacientes con edades avanzadas (ver figura 20). La mayor prevalencia para las distonías focales y segmentarias y para los subtipos de blefaroespasmos, distonía laríngea y distonías de extremidades se obtuvo en los pacientes mayores de 60 años; lo cual es muy similar a lo descrito en la literatura internacional y favorece la interrogante del papel de un factor ambiental en el desarrollo de estas a través del tiempo. Este comportamiento es esperable en las distonías segmentarias porque generalmente tienden a iniciar con manifestación focal y con el paso del tiempo a extenderse a otros segmentos adyacentes. Por otra parte, las distonías cervicales y distonías oromandibulares presentan su mayor prevalencia en los grupos etarios entre 40 y 59 años y entre 20 y 39 años respectivamente; lo cual es una presentación a edades relativamente tempranas y podría sugerir una mayor influencia desde el punto de vista genético (Camargo et al., 2014).

Se planteó dentro de los objetivos específicos el analizar las frecuencias de los subtipos de distonía cervical con el fin de valorar las variaciones a nivel nacional. Para este propósito no solo se incluyeron los 35 casos de distonía cervical aislada, sino que también se adicionó los casos de distonía segmentarias y multifocales que presentaban afección cervical. Esto bajo la premisa que la mayoría de las distonías segmentarias y multifocales comienzan como focales antes de añadir otras regiones corporales. De los 55 casos obtenidos, las presentaciones más comunes fueron la retrocolis y la combinada con un 27% cada una; posteriormente, les sigue la laterocolis con un 25%, la roto-colis o torticolis con un 15% y por último la anterocolis con un 6%. Esta distribución se comporta muy diferente a la reportada en estudios similares; por ejemplo en estudios de Alemania y Brasil se observó que la presentación más común fue la combinada pero de las simples la laterocolis y la roto-colis predominaron respectivamente (Camargo et al., 2014; Reichel, 2011). Este hallazgo se torna aún más llamativo debido a que típicamente las presentaciones como anterocolis o retrocolis suelen asociarse a causas adquiridas por medicamentos (discinesias tardías) (Papapetropoulos et al., 2007) o presentaciones iniciales de parkinsonismos atípicos como la parálisis supranuclear progresiva y la atrofia multisistémica (Greene, 2019). La retrocolis

también se ha descrito con mayor prevalencia en pacientes con Enfermedad de Parkinson avanzadas; y se asocia a mayor morbilidad y menor calidad de vida (Kashihara & Imamura, 2013).

En cuanto al subgrupo de distonías cervicales combinadas si se tuvo un comportamiento muy similar al internacional, donde más de la mitad de los casos correspondieron a la combinación de laterocolis con rotocolis.

De los registros médicos revisados, solo un 18% de los pacientes con distonía que involucraba la región cervical (focal, segmentaria y multifocal) se les describió la asociación de un tremor distónico cervical asociado. A pesar de que nuevamente, a nivel internacional se maneje un rango amplio de tremor distónico en distonías cervicales, la mayoría tiende a reportar una frecuencia entre el 40%-50% (Hvizdošová et al., 2020). Este bajo valor podría deberse principalmente al no registro del mismo durante la consulta clínica, debido a que no es hasta hace poco que se ha considerado esta manifestación como parte de la fenomenología de las distonías. Sin embargo, es un dato importante para considerar a futuro debido a que en algunos estudios ha demostrado ser un predictor de buena respuesta al tratamiento con toxina botulínica (Felicio et al., 2008). También, se ha considerado junto con las presentaciones tipo anterocolis y retrocolis, como características que podrían predecir la expansión de la distonía cervical a otras regiones (Godeiro et al., 2009), lo cual sería de utilidad documentar para futuros estudios .

Por último, los datos de la población del HSJD mostraron un comportamiento muy similar al global en cuanto a la clasificación por etiología. La categoría de idiopática fue la más frecuente de las tres, correspondiendo al 80% de los casos totales. Es importante recalcar que en este grupo dado la nueva clasificación establecida se incluyen no solo las distonías sin una clara etiología sino que también aquellas enfermedades a las que se desconoce su verdadero origen fisiopatológico como el caso de la Enfermedad de Parkinson; por lo que, a diferencia de las clasificación de primaria y secundaria utilizada en los estudios de la tabla 10, la nueva clasificación permite que una distonía pueda ser idiopática aún presentando manifestaciones de otros trastornos del movimiento; siempre y cuando no se haya documentado una franca causa adquirida o hereditaria. Del resto de los casos, 10 tienen como

etiología una causa hereditaria documentada; siendo la principal, la enfermedad de Wilson con 8 casos. Los otros dos casos corresponden a neuro acantocitosis y Parkinson Juvenil.

Este comportamiento es esperable dado la alta prevalencia de la enfermedad de Wilson en el país llegando a ser hasta 6 veces la prevalencia mundial; y en segundo lugar, como se mencionó anteriormente, los cantones de Puriscal, Aserrí y Acosta tienen una alta prevalencia de la enfermedad (Jiménez et al., 2009). De los casos con enfermedad de Wilson todos se manifestaron como distonías multifocales o segmentarias con parkinsonismo.

Una de las principales diferencias de este estudio con respecto a los previos, es la inclusión de distonías con etiología adquirida o previamente conocidas como secundarias (figura 18). Este grupo representó apenas un 12,5 % de los casos (17 casos totales) pero mostró una amplia variedad de etiologías. La etiología más frecuente fue la presentación de distonía focal secundaria a un procedimiento quirúrgico ocular, oromandibular y cervical; estos casos son ejemplos del posible rol de las alteraciones sensitivas periféricas sobre la red neuronal de las distonías (Conte et al., 2019). La segunda etiología con más casos fue los eventos cerebrovasculares de ganglios basales teniendo dos casos de presentación isquémica y uno de presentación hemorrágica. Este último caso fue el único que se manifestó como hemidistonía contralateral, lo cual recalca que esta distribución corporal es muy específica de lesiones adquiridas. Además, se presentaron dos casos de distonías secundarias a trauma eléctrico, fenómeno que está ampliamente descrito en la literatura (Albanese et al., 2013); y un caso particular de distonía oromandibular y cervical secundaria a radioterapia por un cáncer de lengua.

Este estudio presenta una serie de limitaciones que se deben considerar a la hora de analizar los datos obtenidos porque van a ocasionar una probable subestimación de la prevalencia local de las distonías. En primer lugar, la primera clínica de toxina botulínica del país fue en el Hospital Calderón Guardia, por lo que por mucho tiempo solo en este hospital se atendían a los pacientes con distonía de todo el país. Esto ocasiona que haya aún hoy en día un porcentaje de pacientes del área de atracción del HSJD siendo atendidos en la clínica del Hospital Calderón Guardia.

En segundo lugar, el estudio está basado en registros médicos en un periodo de tiempo determinado. Este tipo de diseño a pesar de que facilita la recolección de datos puede infravalorar las frecuencias y prevalencias de la enfermedad. Los pacientes con síntomas leves o síntomas asociados a tareas específicas puede que nunca lleguen a ser referidos a un tercer nivel por el hecho de no consultar o el error en el reconocimiento diagnóstico de los primeros niveles. La única forma de poder solventar este sesgo es por medio del desarrollo de un estudio puerta a puerta de la población. Aún con estas limitaciones, los resultados de la prevalencia cruda local y de las prevalencias de los subtipos siguen siendo de sumo valor debido a que logran reproducir datos similares a los manejados a nivel internacional; y por ser los únicos datos epidemiológicos con los que se cuenta actualmente a nivel nacional y a nivel de la región centroamericana.

Capítulo 5: Conclusiones

Las características demográficas y clínicas de la población con distonía del HSJD se comportan muy similar a lo descritos en poblaciones de otras latitudes; los datos obtenidos reprodujeron resultados en cuanto a la predominancia en género femenino, distribución por grupos etarios y antecedentes personales.

La presencia de antecedentes heredofamiliares y antecedentes personales relacionados con trastornos neurológicos, y específicamente trastornos del movimiento, representó un porcentaje muy bajo de la población; reforzando la premisa de la baja penetrancia genética que estas enfermedades tienen a nivel del fenotipo, lo cual dificulta mucho más el poder determinar patrones de distribución genética y geográfica.

La prevalencia cruda de distonía obtenida cabe dentro del intervalo de prevalencia que se maneja a nivel internacional para las distonías desde hace más de 40 años; y es comparable con los resultados de prevalencia de otros estudios basados en registros médicos a nivel de Latinoamérica, Europa y Asia. Además, la prevalencia por tipo de distribución mostró lo esperado de acuerdo con la literatura en una población adulta, en donde debe predominar las presentaciones focales seguidas por las segmentarias.

Por otra parte, la distonía focal más prevalente fue el blefaroespasma y más aún cuando se ajustó la población a partir de los 20 años. Este resultado fue contrario a la tendencia mundial donde predomina la distonía cervical; sin embargo, es concordante con los resultados individuales de otras poblaciones cercanas a las zonas subtropicales y tropicales; alzando la interrogante de la posibilidad de un efecto ambiental sobre el comportamiento de la enfermedad.

Las distonías cervicales y oromandibulares se presentaron en grupos etarios más jóvenes; además esta última obtuvo una frecuencia mucho mayor a lo reportado en otras latitudes, siendo el tercer tipo de distonía focal más frecuente. Estos hallazgos generan la necesidad de indagar la posibilidad de un efecto genético u ambiental relacionado con este comportamiento. Además, en cuanto a los subtipos de distonía cervical la presentación en retrocolis compartió el primer lugar en frecuencia con la presentación combinada.

Interesantemente, el subtipo de retrocolis suele tener una frecuencia mucho menor y suele asociarse a otros trastornos neurológicos, situación que plantea nuevamente la posibilidad de otros factores de riesgo influyendo en este comportamiento.

La mayoría de las distonías en la población de estudios se manifestó de forma aislada. La falta de asociación con otros signos y síntomas neurológicos aumenta la posibilidad de un subdiagnóstico a nivel nacional de la enfermedad. Se ha demostrado en la literatura que el hecho de no asociar otros síntomas puede dificultar el diagnóstico y abordaje temprano de las distonías por parte de personal médico no familiarizado con ellas, principalmente en los fenotipos leves que no alteran la calidad de vida.

La distribución etiológica mantuvo el comportamiento esperado de acuerdo con los datos mundiales, siendo la etiología idiopática la más prevalente. La alta prevalencia de enfermedad de Wilson en el área de atracción del HSJD se vio reflejada en el hecho de ser la principal etiología de origen Hereditario demostrada.

A pesar de las limitaciones ya discutidas, este estudio representa la primera fuente de datos a nivel regional y nacional en relación con el comportamiento epidemiológico de las distonías. Los resultados obtenidos dan información valiosa en cuanto al comportamiento y distribución de las características de la enfermedad en una parte de la población costarricense y abre las puertas al planteo de nuevas interrogantes para futuros estudio y la creación de nuevas medidas sanitarias para el beneficio de esta población.

Capítulo 6: Recomendaciones

- Promover el desarrollo de estudios demográficos y clínicos prospectivos en las otras clínicas de toxina botulínica del país o un estudio a escala nacional con el fin de obtener una información con mayor peso estadístico en cuanto a prevalencia nacional y tendencias.
- Fomentar el desarrollo de estudios clínicos dirigidos a identificar el impacto de factores ambientales y genéticos en la población con distonía.
- Aplicar la nueva definición de distonía en el abordaje clínico, dado que permite incluir otros fenómenos clínicos previamente no contemplados como el temblor distónico y que han demostrado tener impacto en la respuesta terapéutica y evolución de la enfermedad
- Implementar la clasificación fenomenológica de la MDS en el abordaje y registro médico de los pacientes con distonías, ya que homogeniza el lenguaje utilizado y facilita el abordaje integral de la patología
- Incentivar al personal multidisciplinario de las clínicas de toxina botulínica al trabajo en conjunto con las autoridades sanitarias que permita generar los recursos suficientes en equipo, personal y tratamientos, con el fin de impactar en la calidad de vida de esta población y garantizar un acceso equitativo y oportuno a las mismas.
- Desarrollar programas de educación continua en temas relacionados con las distonías y otros trastornos del movimiento, dirigidos para médicos en primer nivel de atención con el fin de aumentar el reconocimiento de signos y síntomas sutiles y disminuir el subdiagnóstico de enfermedades.

Referencias Bibliográficas

- Adams, W. H., Digre, K. B., Patel, B. C. K., Anderson, R. L., Warner, J. E. A., & Katz, B. J. (2006). The Evaluation of Light Sensitivity in Benign Essential Blepharospasm. *American Journal of Ophthalmology*, *142*(1). <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.02.020>
- Albanese, A., Bhatia, K., Bressman, S. B., DeLong, M. R., Fung, V. S. C., Fahn, S., Hallett, M., Jankovic, J., Jinnah, H. A., Klein, C., Lang, A. E., Mink, J. W., & Teller, J. K. (2013). Phenomenology and classification of dystonia: a consensus Mov Disord . Author manuscript; available in PMC 2014 June 15. . 2013 June 15; *28*(7): 863–873. doi:10.1002/mds.25475. update. *Movement Disorders*, *28*(7), 863–873. <https://doi.org/10.1002/mds.25475>.Phenomenology
- Anandan, C., & Jankovic, J. (2021). Botulinum Toxin in Movement Disorders: An Update. *Toxins*, *13*(1). <https://doi.org/10.3390/toxins13010042>
- Asgeirsson, H., Jakobsson, F., Hjaltason, H., Jonsdottir, H., & Sveinbjornsdottir, S. (2006). Prevalence study of primary dystonia in Iceland. *Movement Disorders*, *21*(3), 293–298. <https://doi.org/10.1002/mds.20674>
- Atehortúa, J. M. S., Jaramillo, S. P. I., Bañol, A. R., & Henao, O. B. (2016). Prevalence of dystonia in Antioquia, Colombia. *Neuroepidemiology*, *46*(2), 137–143. <https://doi.org/10.1159/000443834>
- Badry, R., Abdelhamed, M. A., Sayed, M. A. M., ElHady, A. A., & Mostafa, M. (2019). Epidemiology of dystonia, chorea, and athetosis in Al Quseir City (Red Sea Governorate), Egypt. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, *55*(1), 0–3. <https://doi.org/10.1186/s41983-019-0109-4>
- Balint, B., Mencacci, N. E., Valente, E. M., Pisani, A., Rothwell, J., Jankovic, J., Vidailhet, M., & Bhatia, K. P. (2018). Dystonia. *Nature Reviews Disease Primers*, *4*(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0023-6>
- Bezerra, T. C., Novaretti, N., Cunha, A. L. N., Pereira, M. A. P., de Oliveira, D. S., Brito, M. C. M., Pimentel, Â. V., & Tumas, V. (2018). Epidemiological and clinical aspects of a

- sample of Brazilian patients with primary dystonia and the impact of the new classification on their clinical evaluation. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 76(12), 821–826. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20180138>
- Bhidayasiri, R., Kaewwilai, L., Wannachai, N., Brenden, N., Truong, D. D., & Devahastin, R. (2011). Prevalence and diagnostic challenge of dystonia in Thailand: A service-based study in a tertiary university referral centre. *Parkinsonism and Related Disorders*, 17(SUPPL. 1), S15–S19. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.06.014>
- Blumenfeld, H. (2010). *Neuroanatomy through Clinical Cases* (Segunda). Sinauer Associates, Inc.
- Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A., Ghiglieri, V., & Di Filippo, M. (2014). Direct and indirect pathways of basal ganglia: A critical reappraisal. *Nature Neuroscience*, 17(8), 1022–1030. <https://doi.org/10.1038/nn.3743>
- Camargo, C. H. F., Camargos, S. T., Becker, N., Munhoz, R. P., Raskin, S., Cardoso, F. E. C., & Teive, H. A. G. (2014). Cervical dystonia: About familial and sporadic cases in 88 patients. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 72(2), 107–113. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20130225>
- Camargo, C. H. F., & Teive, H. A. G. (2014). Evolution of the concept of dystonia. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 72(7), 559–561. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20140056>
- Choudhury, S., Baker, M. R., Chatterjee, S., & Kumar, H. (2021). Botulinum toxin: An update on pharmacology and newer products in development. *Toxins*, 13(1), 1–15. <https://doi.org/10.3390/TOXINS13010058>
- Colosimo, C., Suppa, A., Fabbrini, G., Bologna, M., & Berardelli, A. (2010). Craniocervical dystonia: Clinical and pathophysiological features. *European Journal of Neurology*, 17(SUPPL. 1), 15–21. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03045.x>
- Conte, A., Defazio, G., Hallett, M., Fabbrini, G., & Berardelli, A. (2019). The role of sensory information in the pathophysiology of focal dystonias. *Nature Reviews Neurology*, 15(4), 224–233. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0137-9>

- Crittenden, J. R., & Graybiel, A. M. (2016). Disease-Associated Changes in the Striosome and Matrix Compartments of the Dorsal Striatum. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 24). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00039-8>
- Crittenden, Jill R., & Graybiel, A. M. (2011). Basal ganglia disorders associated with imbalances in the striatal striosome and matrix compartments. *Frontiers in Neuroanatomy*, 5(SEP), 1–25. <https://doi.org/10.3389/fnana.2011.00059>
- Cui, G., Jun, S. B., Jin, X., Pham, M. D., Vogel, S. S., Lovinger, D. M., & Costa, R. M. (2013). Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature*, 494(7436), 238–242. <https://doi.org/10.1038/nature11846>
- Das, S. K., Banerjee, T. K., Biswas, A., Roy, T., Raut, D. K., Chaudhuri, A., & Hazra, A. (2007). Community survey of primary dystonia in the city of Kolkata, India. *Movement Disorders*, 22(14), 2031–2036. <https://doi.org/10.1002/mds.21446>
- Di Filippo, M., & Calabresi, P. (2016). Regulation of Corticostriatal Synaptic Plasticity in Physiological and Pathological Conditions. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 24, pp. 459–476). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00023-4>
- Enver, N., & Pitman, M. J. (2020). What Is New in Laryngeal Dystonia: Review of Novel Findings of Pathophysiology and Novel Treatment Options. *Current Otorhinolaryngology Reports*, 8(3), 209–215. <https://doi.org/10.1007/s40136-020-00301-x>
- Eskow Jaunarajs, K. L., Bonsi, P., Chesselet, M. F., Standaert, D. G., & Pisani, A. (2015). Striatal cholinergic dysfunction as a unifying theme in the pathophysiology of dystonia. *Progress in Neurobiology*, 127–128, 91–107. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.02.002>
- Fahn, S., Jankovic, J., & Hallett, M. (2011). *Principles and Practice of Movement Disorders* (Segunda Ed). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4377-2369-4.00001-9>
- Felicio, A. C., Godeiro-Junior, C., Ferraz, H. B., Aguiar, P. C., Silva, S. M. A., & Borges, V.

- (2008). Head tremor in patients with cervical dystonia: different outcome? Tremor cefálico em pacientes com distonia cervical: evolução diferente? *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *66*(August), 805–808. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=0004-282X20080006&lng=pt&nrm=iso
- Ferrazzano, G., Berardelli, I., Conte, A., Baione, V., Concolato, C., Belvisi, D., Fabbrini, G., Defazio, G., & Berardelli, A. (2019). Motor and non-motor symptoms in blepharospasm: clinical and pathophysiological implications. *Journal of Neurology*, *266*(11), 2780–2785. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09484-w>
- Friedman, J. H. (2019). Tardive Syndromes. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*, *25*(4), 1081–1098. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000754>
- Fukuda, H., Kusumi, M., & Nakashima, K. (2006). Epidemiology of primary focal dystonias in the Western Area of Tottori Prefecture in Japan: Comparison with prevalence evaluated in 1993. *Movement Disorders*, *21*(9), 1503–1506. <https://doi.org/10.1002/mds.20986>
- Gerfen, C. R., & Bolam, J. P. (2016). The Neuroanatomical Organization of the Basal Ganglia. *Handbook of Behavioral Neuroscience*, *24*, 3–32. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00001-5>
- Godeiro, C., Felício, A. C., Aguiar, P. M. D. C., Borges, V., Silva, S. M. A., & Ferraz, H. B. (2009). Retrocollis, anterocollis or head tremor may predict the spreading of dystonic movements in primary cervical dystonia. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *67*(2 B), 402–406. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2009000300006>
- Goldberg, J. A., & Wilson, C. J. (2016). The Cholinergic Interneuron of the Striatum. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 24, pp. 137–155). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00007-6>
- Gövert, F., Leypoldt, F., Junker, R., Wandinger, K.-P., Deuschl, G., Bhatia, K. P., & Balint, B. (2020). Antibody-related movement disorders – a comprehensive review of phenotype-autoantibody correlations and a guide to testing. *Neurological Research and*

Practice, 2(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s42466-020-0053-x>

- Greene, P. (2019). Progressive Supranuclear Palsy, Corticobasal Degeneration, and Multiple System Atrophy. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*, 25(4), 919–935. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000751>
- Grillner, S. (2018). The Enigmatic “Indirect Pathway” of the Basal Ganglia: A New Role. *Neuron*, 99(6), 1105–1107. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.08.040>
- Grütz, K., & Klein, C. (2021). Dystonia updates: definition, nomenclature, clinical classification, and etiology. *Journal of Neural Transmission*, 128(4), 395–404. <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02314-2>
- Haber, S. N. (2016). Integrative Networks Across Basal Ganglia Circuits. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 24, pp. 535–552). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00027-1>
- Hellberg, C., Alinder, E., Jaraj, D., & Puschmann, A. (2019). Nationwide prevalence of primary dystonia, progressive ataxia and hereditary spastic paraplegia. *Parkinsonism and Related Disorders*, 69(May), 79–84. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.10.028>
- Hendrix, C. M., & Vitek, J. L. (2012). Toward a network model of dystonia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1265(1), 46–55. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06692.x>
- Hendrix, C., & Vitek, J. (2015). Pathophysiology of Dystonia: Models and Mechanisms. In *Dystonia and Dystonic Syndromes* (pp. 1–253). <https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1516-9>
- Herrington, T. M., Cheng, J. J., & Eskandar, E. N. (2016). Mechanisms of deep brain stimulation. *Journal of Neurophysiology*, 115(1), 19–38. <https://doi.org/10.1152/jn.00281.2015>
- Hvizdošová, L., Nevrlý, M., Otruba, P., Hlušík, P., Kaňovský, P., & Zapletalová, J. (2020). The Prevalence of Dystonic Tremor and Tremor Associated with Dystonia in Patients

- with Cervical Dystonia. *Scientific Reports*, 10(1), 1–5. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58363-2>
- Jiménez, G., Cambronero, V., Morales, C., Mora, A., Guzmán, C., & Jiménez-Rivera, C. (2009). Enfermedad de Wilson: experiencia pediátrica en Costa Rica. *Gastroenterología y Hepatología*, 32(4), 274–278. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2008.12.003>
- Jinnah, H. A. (2019). The Dystonias. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*, 25(4), 976–1000. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000747>
- Joensen, P. (2016). High prevalence of primary focal dystonia in the Faroe Islands. *Acta Neurologica Scandinavica*, 133(1), 55–60. <https://doi.org/10.1111/ane.12438>
- Kaji, R., Bhatia, K., & Graybiel, A. M. (2018). Pathogenesis of dystonia: is it of cerebellar or basal ganglia origin? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 89(5), 488–492. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316250>
- Karp, B. I. (2012). Botulinum toxin physiology in focal hand and cranial dystonia. *Toxins*, 4(11), 1404–1414. <https://doi.org/10.3390/toxins4111404>
- Kashihara, K., & Imamura, T. (2013). Frequency and clinical correlates of retrocollis in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 324(1–2), 106–108. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.10.011>
- Le, K. D., Nilsen, B., & Dietrichs, E. (2003). Prevalence of primary focal and segmental dystonia in Oslo. *Neurology*, 61(9), 1294–1296. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000090463.05980.59>
- M. Christopher, A. M. L. S. (2016). Blepharospasm 40 Years Later Giovanni. *Physiology & Behavior*, 176(1), 100–106. <https://doi.org/10.1002/mds.26934>. Blepharospasm
- Ma, H., Qu, J., Ye, L., Shu, Y., & Qu, Q. (2021). Blepharospasm, Oromandibular Dystonia, and Meige Syndrome: Clinical and Genetic Update. *Frontiers in Neurology*, 12(March). <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.630221>
- Madeo, G., & Pisani, A. (2016). Pathophysiology of Dystonia. In *Handbook of Behavioral*

Neuroscience (Vol. 24, pp. 929–950). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00047-7>

- Marras, C., Lang, A., van de Warrenburg, B. P., Sue, C. M., Tabrizi, S. J., Bertram, L., Mercimek-Mahmutoglu, S., Ebrahimi-Fakhari, D., Warner, T. T., Durr, A., Assmann, B., Lohmann, K., Kostic, V., & Klein, C. (2016). Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Movement Disorders*, *31*(4), 436–457. <https://doi.org/10.1002/mds.26527>
- Müller, J., Kiechl, S., Wenning, G. K., Seppi, K., Willeit, J., Gasperi, A., Wissel, J., Gasser, T., & Poewe, W. (2002). The prevalence of primary dystonia in the general community. *Neurology*, *59*(6), 941–943. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000026474.12594.0D>
- Ortiz, R., Scheperjans, F., Mertsalmi, T., & Pekkonen, E. (2018). The prevalence of adult-onset isolated dystonia in Finland 2007-2016. *PLoS ONE*, *13*(11), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207729>
- Pandey, S., & Sharma, S. (2017). Meige's syndrome: History, epidemiology, clinical features, pathogenesis and treatment. *Journal of the Neurological Sciences*, *372*, 162–170. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.053>
- Papantonio, A. M., Beghi, E., Fogli, D., Zarrelli, M., Logroscino, G., Bentivoglio, A., Simone, P., Tonali, P., & Specchio, L. M. (2009). Prevalence of primary focal or segmental dystonia in adults in the district of Foggia, southern Italy: A service-based study. *Neuroepidemiology*, *33*(2), 117–123. <https://doi.org/10.1159/000226124>
- Papapetropoulos, S., Baez, S., Zitser, J., Sengun, C., & Singer, C. (2007). Retrocollis: Classification, clinical phenotype, treatment outcomes and risk factors. *European Neurology*, *59*(1–2), 71–75. <https://doi.org/10.1159/000109265>
- Pekmezović, T., Ivanović, N., Svetel, M., Nalić, D., Smiljković, T., Raičević, R., & Kostić, V. S. (2003). Prevalence of primary late-onset focal dystonia in the Belgrade population. *Movement Disorders*, *18*(11), 1389–1392. <https://doi.org/10.1002/mds.10615>
- Pirazzini, M., Rossetto, O., Eleopra, R., & Montecucco, C. (2017). Botulinum neurotoxins:

- Biology, pharmacology, and toxicology. *Pharmacological Reviews*, 69(2), 200–235.
<https://doi.org/10.1124/pr.116.012658>
- Plenz, D., & Wickens, J. R. (2016). The Striatal Skeleton: Medium Spiny Projection Neurons and Their Lateral Connections. *Handbook of Behavioral Neuroscience*, 24, 121–136.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00006-4>
- Quartarone, A., & Hallett, M. (2013). Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Movement Disorders*, 28(7), 958–967. <https://doi.org/10.1002/mds.25532>
- Ramos, V. F. M. L., Karp, B. I., & Hallett, M. (2014). Tricks in dystonia: Ordering the complexity. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 85(9), 987–993.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306971>
- Raofi, S., Khorshidi, H., & Najafi, M. (2017). Etiology, Diagnosis and Management of Oromandibular Dystonia: an Update for Stomatologists. *Journal of Dentistry (Shiraz, Iran)*, 18(2), 73–81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28620630>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5463774>
- Reese, R., & Volkmann, J. (2017). Deep Brain Stimulation for the Dystonias: Evidence, Knowledge Gaps, and Practical Considerations. *Movement Disorders Clinical Practice*, 4(4), 486–494. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12519>
- Reichel, G. (2011). Cervical dystonia: A new phenomenological classification for botulinum toxin therapy. *Basal Ganglia*, 1(1), 5–12. <https://doi.org/10.1016/j.baga.2011.01.001>
- Ribot, B., Aupy, J., Vidailhet, M., Mazère, J., Pisani, A., Bezard, E., Guehl, D., & Burbaud, P. (2019). Dystonia and dopamine: From phenomenology to pathophysiology. *Progress in Neurobiology*, 182(August). <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101678>
- Rodriguez-Oroz, M. C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E., & Obeso, J. A. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *The Lancet Neurology*, 8(12), 1128–1139.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70293-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70293-5)

- Schroll, H., & Hamker, F. H. (2013). Computational models of basal-ganglia pathway functions: Focus on functional neuroanatomy. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7(DEC), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00122>
- Shanker, V., & Bressman, S. B. (2016). Diagnosis and Management of Dystonia. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*, 22(4), 1227–1245.
- Shipner, D. S., Dixon, C., Ortega, M. R., & Moore, H. (2020). Movement Disorders in Antiphospholipid Syndrome & Systemic Lupus Erythematosus. *Practical Neurology*, 19(7), 56–69. <https://practicalneurology.com/articles/2020-sept/movement-disorders-in-antiphospholipid-syndrome-systemic-lupus-erythematosus/pdf>
- Sitburana, O., & Jankovic, J. (2008). Focal hand dystonia, mirror dystonia and motor overflow. *Journal of the Neurological Sciences*, 266(1–2), 31–33. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.08.024>
- Skármeta, N. P., Espinoza-Mellado, P., & Chana, P. (2018). Orofacial Dystonia and Other Oromandibular Movement Disorders. *Dystonia - Different Prospects*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.78607>
- Stahl, C. M., & Frucht, S. J. (2017). Focal task specific dystonia: a review and update. *Journal of Neurology*, 264(7), 1536–1541. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8373-z>
- Steeves, T. D., Day, L., Dykeman, J., Jette, N., & Pringsheim, T. (2012). The prevalence of primary dystonia: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 27(14), 1789–1796. <https://doi.org/10.1002/mds.25244>
- Sugawara, M., Watanabe, S., & Toyoshima, I. (2006). Prevalence of dystonia in Akita prefecture in northern Japan. *Movement Disorders*, 21(7), 1047–1049. <https://doi.org/10.1002/mds.20880>
- Tepper, J. M., & Koós, T. (2016). GABAergic Interneurons of the Striatum. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 24, pp. 157–178). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00008-8>
- Termsarasab, P., Thammongkolchai, T., & Frucht, S. J. (2016). Medical treatment of

- dystonia. *Journal of Clinical Movement Disorders*, 3(19).
<https://doi.org/10.1186/s40734-016-0047-6>
- Troiano, A. R., Micheli, F. E., Alarcón, F., & Teive, H. A. G. (2006). Movement disorders in Latin America. *Parkinsonism and Related Disorders*, 12(3), 125–138.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2005.08.009>
- Wang, L., Chen, Y., Hu, B., & Hu, X. (2016). Late-onset primary dystonia in Zhejiang province of China: a service-based epidemiological study. *Neurological Sciences*, 37(1), 111–116. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2366-z>
- Warner, T., Camfield, L., Marsden, C. D., Nemeth, A. H., Hyman, N., Harley, D., Wissel, J., Poewe, W., Marttila, R. J., Erjanti, H., Burbaud, P., Lagueny, A., Kamm, C., Gasser, T., Franz, P., Castelon-Konkiewitz, E., Trender, I., Ceballos-Baumann, A., Nebe, A., ... Newton, A. (2000). A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *Journal of Neurology*, 247(10), 787–792. <https://doi.org/10.1007/s004150070094>
- Wichmann, T. (2016). Deep-Brain Stimulation for Neurologic and Neuropsychiatric Disorders. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 24). Elsevier B.V.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00049-0>
- Williams, L., McGovern, E., Kimmich, O., Molloy, A., Beiser, I., Butler, J. S., Molloy, F., Logan, P., Healy, D. G., Lynch, T., Walsh, R., Cassidy, L., Moriarty, P., Moore, H., McSwiney, T., Walsh, C., O’Riordan, S., & Hutchinson, M. (2017). Epidemiological, clinical and genetic aspects of adult onset isolated focal dystonia in Ireland. *European Journal of Neurology*, 24(1), 73–81. <https://doi.org/10.1111/ene.13133>
- Wilson, C. J. (2016). The History of the Basal Ganglia: Cells and Circuits. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 24, pp. 45–62). Elsevier B.V.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00003-9>
- Zoons, E., Dijkgraaf, M. G. W., Dijk, J. M., Van Schaik, I. N., & Tijssen, M. A. (2012). Botulinum toxin as treatment for focal dystonia: A systematic review of the pharmacotherapeutic and pharmaco-economic value. *Journal of Neurology*, 259(12), 2519–2526.
<https://doi.org/10.1007/s00415-012-6510-x>

Anexos

Anexo 1. Hoja de Recolección de Datos

Trabajo de Graduación para optar por el Título de Especialista en Neurología

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Número de Consecutivo: _____

EDAD: _____

GÉNERO: _____

LUGAR DE RESIDENCIA: _____ PROVINCIA: _____ CANTÓN: _____

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Antecedentes Herodofamiliares:

- | | | |
|---|---|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Distonía (0) | <input type="checkbox"/> Enfermedad Neurodegenerativa (3) | <input type="checkbox"/> Ninguno (6) |
| <input type="checkbox"/> Trastorno del Movimiento (1) | <input type="checkbox"/> Neuropatía (4) | |
| <input type="checkbox"/> Epilepsia (2) | <input type="checkbox"/> Otros Neurológicos (5) | |

Especifique el tipo de antecedente: _____

Antecedentes Patológicos Neurológicos:

- | | | |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Enfermedad Cerebrovascular (0) | <input type="checkbox"/> Epilepsia (2) | <input type="checkbox"/> Neuropatía (4) |
| <input type="checkbox"/> Trastorno del Movimiento (1) | <input type="checkbox"/> Enfermedad Neurodegenerativa (3) | <input type="checkbox"/> Otros Neurológicos(5) |
| | | <input type="checkbox"/> Ninguno (6) |

Especifique el tipo de antecedente: _____

Edad de inicio de síntomas: _____

Distribución:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Focal (0) | <input type="checkbox"/> Generalizada (3) |
| <input type="checkbox"/> Segmentaria (1) | <input type="checkbox"/> Hemidistonía (4) |
| <input type="checkbox"/> Multifocal (2) | |

En caso de focal o segmentaria especifique el subtipo:

- () Blefaroespasma (0) () Síndrome Meige (3) () Tarea específica (6)
 () Oromandibular (1) () Laríngea (4)
 () Cervical (2) () Extremidades (5)

Especifique (en caso necesario):

Distonía Cervical:

- () Anterocolis (0) () Rotocolis (3)
 () Retrocolis (1) () Combinado (4)
 () Laterocolis (2)

Asociación Clínica:

- () Aislada (0)
 () Combinada (1)

Especifique:

Etiología:

- () Adquirida (0)
 () Hereditaria (1)
 () Idiopática (2)

Especifique: _____
