

## Distonía laríngea: nuevas formas de administración terapéutica de toxina botulínica por vía directa

Luis Javier López del Val, José M. Sebastián-Cortés, Elena Bellosta-Diago, Sonia Santos-Lasaosa, Paúl R. Vinueza-Buitrón, Yolanda Lois-Ortega, Héctor Valles-Varea, Elena López-García

Servicio de Neurología; Unidad de Trastornos del Movimiento (L.J. López del Val, E. Bellosta-Diago, S. Santos-Lasaosa, P.R. Vinueza-Buitrón, E. López-García). Servicio de Otorrinolaringología (J.M. Sebastián-Cortés, Y. Lois-Ortega, H. Valles-Varea). Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, España.

### Correspondencia:

Dr. Luis Javier López del Val.  
Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.  
Avda. San Juan Bosco, s/n.  
7.ª planta. E-50009 Zaragoza.

### E-mail:

javivineuro@telefonica.net

Aceptado tras revisión externa:  
20.03.18.

### Cómo citar este artículo:

López del Val LJ, Sebastián-Cortés JM, Bellosta-Diago E, Santos-Lasaosa S, Vinueza-Buitrón PR, Lois-Ortega Y, et al. Distonía laríngea: nuevas formas de administración terapéutica de toxina botulínica por vía directa. Rev Neurol 2018; 66: 368-72.

© 2018 Revista de Neurología

**Objetivo.** Describir nuestra experiencia en el tratamiento de la distonía laríngea (en abducción y aducción), destacando los aspectos técnicos (procedimiento de abordaje, dosis y tipo de toxina botulínica de tipo A utilizada), así como la respuesta al tratamiento y los posibles efectos adversos.

**Pacientes y métodos.** Estudio descriptivo transversal de una muestra de pacientes con distonía laríngea tratados mediante administración transoral de onabotulinumtoxina o incobotulinumtoxina A durante un período de 10 años (2007-2017). Se recogen las variables demográficas y clínicas, la respuesta al tratamiento (a partir de una escala de autoevaluación), la duración de éste y la aparición de efectos adversos.

**Resultados.** Tamaño muestral: 15 pacientes (11 mujeres; edad media: 44,06 años) con distonía laríngea (tiempo medio de evolución de 40 meses; 12 pacientes con distonía en aducción) y 174 administraciones (92% incobotulinumtoxina A; dosis media de 5 U en cada cuerda vocal). La duración media del procedimiento fue de 11,7 minutos. La respuesta fue notable en el 31% de los procedimientos y alta en el 57,5%. Se registraron efectos adversos en el 14,4% de los procedimientos, siempre de carácter leve y transitorio, con predominio de la disfagia y la disfonía.

**Conclusión.** En nuestra experiencia, la administración transoral de toxina botulínica de tipo A como tratamiento de la distonía laríngea ha demostrado ser una técnica sencilla, rápida, eficaz y segura.

**Palabras clave.** Administración terapéutica. Distonía. Distonía laríngea. Toxina botulínica A. Tratamiento.

## Introducción

La distonía laríngea o disfonía espasmódica ha sido incluida en el grupo de distonías focales [1,2]. Se describen dos formas: la distonía laríngea en abducción y la distonía laríngea en aducción. La primera, poco común, consiste en la apertura prolongada de las cuerdas vocales y cursa con una voz susurrante. La distonía laríngea en aducción es la más habitual, y provoca un cierre excesivo e incontrolado de las cuerdas vocales, lo que origina una voz forzada y entrecortada. Critchley se refiere a ella como 'el paciente intenta hablar mientras se ahoga' [3,4].

La distonía laríngea se describe hasta en el 18% de los pacientes con distonía focal [5]. Comparte con el resto de distonías focales datos clínicos y epidemiológicos típicos, como las fluctuaciones circadianas, la respuesta a 'trucos sensitivos' o maniobras de alivio y la asociación con temblor [6]. Su diagnóstico es clínico y siempre debe realizarse una inspección otorrinolaringológica con visión directa del área laríngea para excluir patología local [7].

Han transcurrido 25 años desde las primeras comunicaciones sobre el tratamiento con toxina botulínica de tipo A (TBA) en pacientes con distonía laríngea de aducción. En la actualidad es el tratamiento de elección, con una notable respuesta [8]. Sin embargo, la evidencia de un beneficio significativo está limitada a un único estudio controlado con placebo con un pequeño número de pacientes, en el que se valora la dosis y la técnica de administración [9]. Se obtuvo una mejoría en el análisis espectrográfico de voz. Los efectos adversos, si aparecen, son temporales, y pueden incluir disfagia para líquidos, disnea y descenso del volumen de la voz [10]. No se han publicado ensayos controlados en la distonía laríngea de abducción, pero series abiertas sugieren una menor respuesta al tratamiento con TBA [7].

No existe consenso sobre la técnica idónea de infiltración de TBA en los pacientes con distonía laríngea. El abordaje puede ser percutáneo con o sin guía electromiográfica, transoral o nasoendoscópico [8]. Los últimos datos publicados sugieren que la eficacia de la TBA en estos pacientes depende no tanto del método de inyección usado [11,12], sino de la experiencia del médico responsable.

Nuestro grupo publicó una revisión de las técnicas terapéuticas existentes en la actualidad [13]. La técnica transcutánea es la vía más sencilla de abordaje y también la más antigua [7,9]. Se realiza la in-

filtración del músculo tiroaritenoido aductor a través de la membrana cricotiroidea, mediante la identificación manual del espacio cricotiroideo. Normalmente la aguja ha de ir conectada al monitor de electromiografía para detectar el músculo y realizar en ese momento la infiltración de TBA [12]. Habitualmente la infiltración es bilateral, ya que de esta manera se pueden utilizar dosis más bajas de TBA [9] con la misma duración del beneficio clínico [13]. Las dosis utilizadas son muy reducidas y pueden incrementarse en sucesivas infiltraciones según la respuesta obtenida. La principal desventaja de esta técnica es que se realiza sin visualización y, a pesar de la utilización de la guía electromiográfica, puede haber confusión para detectar el músculo cricoaritenoido o desplazamientos de la aguja en el momento de la infiltración. Esto explicaría el 20% de fallos de respuesta referidos en la bibliografía con este método [7].

La técnica transoral es más compleja y puede realizarse bajo anestesia local o general. La anestesia local requiere más colaboración por parte del paciente, pero es segura y eficaz, y sus resultados son superiores a los de la técnica percutánea [14-17]. Se realiza con control visual de la infiltración directa de TBA en el músculo tiroaritenoido vocal mediante fibroscopia. No se dispone de material específico para realizar esta técnica, pero se utilizan guías curvas que pueden prepararse con una cánula curva rígida dentro de la cual se puede adaptar un largo trocar flexible conectado a una jeringa con TBA. La dosis de TBA recomendada, la duración del efecto y los posibles efectos adversos son similares [18].

Nuestro objetivo es describir nuestra experiencia en el tratamiento de la distonía laríngea: los aspectos técnicos (procedimiento de abordaje, dosis y tipo de TBA utilizada), así como la respuesta al tratamiento y los posibles efectos adversos.

## Pacientes y métodos

Estudio descriptivo transversal de una muestra de 15 pacientes con distonía laríngea valorados en la unidad de trastornos del movimiento de nuestro hospital y tratados de forma consecutiva con TBA (administración transoral) durante el período 2007-2017. Se recogen variables clínicas (edad en el momento del diagnóstico, sexo, tipo de distonía laríngea y tiempo de evolución) y técnicas (dosis de TBA, tiempo de administración, procedimiento utilizado, respuesta y efectos secundarios).

El equipo de tratamiento está compuesto por un neurólogo (reconstrucción de la TBA, preparación,

**Figura.** Material utilizado para la administración transoral.



colocación de ésta en el fiador-guía y administración final en las cuerdas vocales) y dos otorrinolaringólogos (manejo del fibroendoscopio flexible para la visualización en imagen del plano que se va a tratar y anestesia/aproximación/apoyo de la aguja con la TBA en la cuerda vocal correspondiente).

La anestesia se realiza con lidocaína en pulverizador al 10% para la orofaringe. Para la hipofaringe y la laringe empleamos, por su mayor eficacia y por tanto mejor colaboración del paciente, el atomizador *Laryngo-Tracheal Mucosal Atomization Device* (LMA/MADGIL) y lidocaína al 5%. Se utiliza la aguja Chiba Needle ECOJERKT 22G x 200 mm (E2220) introducida en un fiador curvo (Figura).

En cuanto al tipo de TBA, si bien durante los primeros tratamientos se utilizó onabotulinumtoxina A (OnabotA), posteriormente cambiamos a incobotulinumtoxina A (IncobotA). En el primer procedimiento, en cada paciente se utilizaron 2,5 U de OnabotA o 2,5 U de IncobotA en una sola cuerda, para poder valorar la respuesta y la aparición de posibles efectos secundarios. A partir de la segunda infiltración se administró TBA en las dos cuerdas. La dosis de TBA se incrementó a 5-7,5 U en función de la respuesta y la tolerancia.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v. 22.0, incluida la *U* de Mann-Whitney para diferencia de medias o chi al cuadrado con test de Fisher para proporciones.

**Tabla.** Descripción individual de los casos.

	Edad (años)	Sexo	Edad de comienzo (años)	Tipo de distonía	Número de administraciones (total: 174)	Dosis de toxina botulínica tipo A (U)		Duración (meses)		Tiempo de tratamiento (minutos)	
						Mínima	Máxima	Mínima	Máxima	Mínimo	Máximo
Paciente 1	38,63	Femenino	28,83	Laríngea	15	0	5	4	31	8,3	25
Paciente 2	58,98	Masculino	49,98	Laríngea	11	0	5	2	11	9	35
Paciente 3	79,84	Femenino	62,55	Laríngea	33	0	3	4	6	2,3	15
Paciente 4	73,49	Femenino	59,28	Laríngea	20	0	5	4	8	5	15
Paciente 5	67,86	Masculino	19,73	Laríngea	8	0	3	3	6	4	10
Paciente 6	59,89	Femenino	54,88	Laríngea	4	0	5	5	5	9	10
Paciente 7	44,36	Femenino	37,57	En abducción	6	0	5	4	5	5	14
Paciente 8	81,44	Femenino	74,12	Laríngea	7	0	5	4	5	5	20
Paciente 9	60,98	Masculino	35,96	Laríngea	9	0	5	5	5	3	8
Paciente 10	61,33	Femenino	51,30	Laríngea	14	0	7,5	3	5	4	17
Paciente 11	39,83	Femenino	25,10	Focal cervical	13	0	5	4	5	8	18
Paciente 12	40,30	Femenino	19,57	Generalizada	29	0	5	4	Remisión prolongada	5	25
Paciente 13	72,19	Femenino	65,17	Laríngea	1	0	5	–	4	–	4
Paciente 14	37,83	Femenino	35,64	En abducción	2	0	5	3	4	9	12
Paciente 15	34,68	Masculino	32,82	En abducción	2	0	5	4	4	6	8

## Resultados

Se presenta una muestra de 15 pacientes –11 mujeres (73,3%), con una edad media de 44,06 años (rango: 34-54 años)–. El tiempo medio de evolución de la distonía laríngea fue de 40 meses (Tabla). Los datos que se describe corresponden a 174 administraciones terapéuticas realizadas durante un período de 10 años. Diez pacientes (66,67%) tenían un diagnóstico de distonía laríngea en aducción; presentaban distonía en abducción tres casos (20%); en un caso existía una distonía generalizada, y en otro, una distonía cervical, ambos con implicación fonadora en aducción.

Se han realizado un total de 174 administraciones transorales de TBA, el 92% con IncobotA y el 8% restante con OnabotA. La dosis media de TBA fue de  $4,9 \pm 0,48$  U en una cuerda vocal (rango: 2,5-7,5 U) y de  $4,0 \pm 2,12$  U en la contraria. La duración media del procedimiento (entendida como el tiempo

transcurrido desde que el paciente entraba en la consulta hasta que se iba al domicilio) fue de  $11,7 \pm 7,06$  min; en los procedimientos con OnabotA fue de  $17,92 \pm 8,04$  min, y para la IncobotA, de  $12,3 \pm 7,41$  min; la diferencia fue estadísticamente significativa y atribuible a la curva de aprendizaje en la técnica.

Se han añadido diferentes tratamientos, como coadyuvantes o facilitadores administrados previamente a la infiltración con TBA: ansiolíticos en tres pacientes y atropina subcutánea para controlar la hipersalivación en otros tres casos.

La duración media del efecto terapéutico se ha estimado en  $5,25 \pm 2,29$  meses. En un paciente se registró un período de remisión espontánea de 31 meses tras un embarazo con recurrencia posterior. En los pacientes tratados inicialmente con OnabotA que luego pasaron a IncobotA, la duración media de la respuesta fue de  $4,76 \pm 1,16$  y  $5,57 \pm 2,87$  meses, respectivamente ( $p = 0,465$ ).

La respuesta terapéutica se valoró de forma subjetiva mediante una escala autoadministrada con una puntuación de 1 a 5: 1, no valorable; 2, escasa; 3, moderada; 4, notable; y 5, alta. Así, de forma global, la mejoría fue escasa en dos administraciones (1,1%), moderada en 18 (10,3%), notable en 54 (31%) y alta en 100 (57,5%). Al diferenciar según la TBA utilizada, para la OnabotA la mejoría fue escasa en el 14,3%, moderada en el 57,1% y notable en el 28,6%. Los porcentajes de respuesta notable y alta fueron mayores en los pacientes tratados con IncobotA (30,4% y 63,3%, respectivamente).

En cuanto a los efectos adversos referidos por nuestros pacientes, se registró su presencia en el 14,4% de los procedimientos (17 para OnabotA y 19 para IncobotA;  $p < 0,0019$ ). En nuestro caso, los primeros 14 tratamientos se realizaron con OnabotA, y se registró disfgia en el 64,3%, disfonía en el 14,3%, atragantamientos en el 21,4% y tos en el 21,4%. Todos los casos fueron de carácter leve y transitorio, pero un paciente rechazó continuar con el tratamiento. En las siguientes 160 administraciones se utilizó IncobotA sin modificarse la técnica. Se registraron efectos adversos en 19 casos, también de carácter leve (5,2% disfgia, 5,2% disfonía y 1,5% atragantamiento).

## Discusión

Hay muchos y diferentes motivos para el limitado número de ensayos en la distonía laríngea de aducción: la falta de escalas clínicas fiables para la valoración de la intensidad de los síntomas, la dificultad para el análisis acústico y la heterogeneidad en la técnica (dosis y tipo de TBA, así como procedimiento de infiltración) [8].

Presentamos nuestra experiencia clínica basada en una serie de 15 pacientes y 174 procedimientos terapéuticos mediante administración de TBA transoral con punción directa en la cuerda vocal durante un período de 10 años. Se ha registrado en estudios previos una duración media de la respuesta en torno a cuatro meses, tanto en infiltración uni como bilateral [14]. En nuestra serie esta cifra es mayor, 5,29 meses, posiblemente debido a la precisión del punto de punción en la administración de la TBA, sin diferencias significativas en función del tipo de toxina utilizado, la edad o el sexo del paciente. Este dato coincide con lo publicado por otros autores [19].

No ha sido necesario incrementar la dosis de TBA en infiltraciones sucesivas, ya que todos nuestros pacientes han mantenido la respuesta de forma uniforme. Sin embargo, en la serie de pacientes pre-

sentada por García-Torres et al fue preciso incrementar de forma progresiva y gradual la dosis de TBA [20]. En este sentido, en distonías más complejas con implicación de grupos musculares más amplios, Jankovic et al relacionan la pérdida del efecto terapéutico de la TBA con la dosis empleada y el intervalo de administración [9]. De esta forma, la menor respuesta se relaciona con una dosis más elevada de TBA y un menor intervalo. En la distonía laríngea, este fenómeno es infrecuente, posiblemente por las dosis más bajas de TBA.

Recientemente se ha publicado una actualización sobre diferentes tratamientos con toxina botulínica en distonías, en las que los autores coinciden con nuestro trabajo al afirmar que la forma más segura y eficaz para tratar una distonía laríngea es la transoral [21], algo que ya se comenzaba a aventurar en una publicación de 1995 [22].

No hemos encontrado referencias en la bibliografía al porcentaje y frecuencia de efectos adversos en el tratamiento de la distonía laríngea. En nuestro caso, si bien dicho porcentaje era muy superior para la OnabotA, parece razonable atribuirlo a la curva de aprendizaje que necesariamente se da en cualquier procedimiento terapéutico de estas características. Resaltamos que, en nuestra serie de pacientes, todos los síntomas fueron de carácter leve y transitorio. Tan sólo un paciente se negó a continuar con el tratamiento.

Queremos destacar también la rapidez del procedimiento, con una duración media de 11,79 min, tiempo considerado como muy adecuado para la administración de dicho tratamiento; las diferencias de tiempo fueron atribuibles al menor grado de experiencia de nuestro equipo en el inicio y a otros factores, como la capacidad de relajación del paciente, la intensidad de su reflejo nauseoso y la hipersalivación, en las sucesivas administraciones terapéuticas.

En nuestra experiencia, la técnica de infiltración transoral con anestesia local para el tratamiento de la distonía laríngea (tanto en aducción como en abducción), frente a otras opciones, como la vía de acceso transcutánea o transoral con anestesia general, ha demostrado ser sencilla y segura. Es, además, un procedimiento rápido (media: 11,9 min), que garantiza una total precisión en el punto de inoculación de la toxina. La dosis requerida de TBA es muy baja, y la eficacia es moderada-alta en el 90% de los casos.

## Bibliografía

1. Tarsy D, Simon DK. Dystonia. *N Engl J Med* 2006; 355: 818-29.
2. Blitzer A, Brin MF, Fahn S, Lovelace RE. Localized injection

- of botulinum toxin for the treatment of focal laryngeal dystonia (spastic dysphonia). *Laryngoscope* 1988; 98: 193-7.
3. Critchley M. Spastic dysphonia ('inspiratory speech'). *Brain* 1939; 62: 96-103.
  4. Jankovic J, Fahn S. Dystonic disorders. In Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and movement disorders*. 5 ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2007. p. 331-57.
  5. Bartolomé FM, Fanjul S, Cantarero S, Hernández J, García-Ruiz PJ. Distonías focales primarias: estudio descriptivo de 205 pacientes. *Neurología* 2003; 18: 59-65.
  6. García-Ruiz Espiga PJ. Distonía laríngea y faríngea. In López del Val LJ, Castro-García C, eds. *Toxina botulínica. Aplicaciones terapéuticas en el siglo XXI*. 2 ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2010. p. 151-6.
  7. Blitzer A, Brin MF, Stewart CF. Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): a 12-year experience in more than 900 patients. *Laryngoscope* 1988; 108: 1435-41.
  8. Ludlow C. Treatment of laryngeal disorders and oromandibular dystonia. In: *Toxins 2012: basic science and clinical aspects of botulinum and other neurotoxins*. Miami Beach; 2012.
  9. Jankovic J, Schwartz K. Clinical correlates of response to botulinum toxin injections. *Arch Neurol* 1991; 48: 1253-6.
  10. Novakovic D, Waters HH, D'Elia JB, Blitzer A. Botulinum toxin treatment of adductor spasmodic dysphonia: longitudinal functional outcomes. *Laryngoscope* 2011; 121: 606-12.
  11. Elmiyeh B, Prasad VM, Upile T, Saunders N, Youl BD, Epstein R, et al. A single-centre retrospective review of unilateral and bilateral Dysport injections in adductor spasmodic dysphonia. *Logoped Phoniatr Vocol* 2010; 35: 39-44.
  12. Fulmer SL, Merati AL, Blumin JH. Efficacy of laryngeal botulinum toxin injection: comparison of two techniques. *Laryngoscope* 2011; 121: 1924-8.
  13. López-García E, Martínez-Martínez L, Lopez del Val LJ. Distonía laríngea: actualización del tratamiento con toxina botulínica. *Revista Española de Trastornos del Movimiento* 2013; 5: 20-2.
  14. Blitzer A. Spasmodic dysphonia and botulinum toxin: experience from the largest treatment series. *Eur J Neurol* 2010; 17 (Suppl 1): S28-30.
  15. García-Ruiz C, Cenjor-Español R, Sánchez-Pernaute R, Astarloa V, Sánchez-Bernados J, García de Yébenes P. Distonía laríngea. Tratamiento con toxina botulínica mediante técnica transcutánea y transoral. Estudio comparativo. *Neurología* 1996; 11: 216-9.
  16. García-Ruiz PJ, Sánchez del Río M, Cenjor-Español C, Sanabria-Brassart J, Sánchez-Bernados V, Astarloa-Gómez R, et al. Disfonía espástica de aducción: clínica y tratamiento. *Rev Clin Esp* 1998; 198: 156-8.
  17. Rhew K, Fiedler DA, Ludlow CL. Technique for injection of botulinum toxin through the flexible nasolaryngoscope. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111: 787-94.
  18. García-Ruiz PJ, Cenjor-Español C, Sánchez-Bernados V, Astarloa R, Sanabria J, García de Yébenes J. Botulinum toxin treatment for spasmodic dysphonia: percutaneous versus transoral approach. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21: 196-8.
  19. Vasconcelos S, Birkent H, Sardesai MG, Merati AL, Hillel AD. Influence of age and gender on dose and effectiveness of botulinum toxin for laryngeal dystonia. *Laryngoscope* 2009; 119: 2004-7.
  20. García-Torres MA, Echeverría-Urabayen A, Contreras A, Carnal-Martín P, García-Ruiz E. Evolución a largo plazo de la dosis de toxina botulínica en las distonías laríngea y cervical. *Rev Neurol* 2005; 41: 525-6.
  21. García-Ruiz PJ, Sanz-Cartagena P, Martínez-Castrillo JC, Ares-Pensado B, Avilés-Olmos I, Blázquez-Estrada M, et al. Mitos y evidencias en el empleo de la toxina botulínica: neurofarmacología y distonías. *Rev Neurol* 2018; 66: 163-72.
  22. Brin MF, Blitzer A, Stewart A, Diamond B, Lovelace RE. Botulinum toxin for spasmodic dysphonia: double blind placebo controlled assessment of dose and technique. *Mov Disord* 1995; 10: 135-7.

### Laryngeal dystonia: novel forms of therapeutic administration of botulinum toxin by direct routes

**Aim.** To describe our experience in the treatment of laryngeal dystonia (in abduction and adduction), with special emphasis given to the technical aspects (approach procedure, dosage and type of botulinum toxin type A used), as well as treatment response and possible side effects.

**Patients and methods.** We conducted a cross-sectional descriptive study of a sample of patients with laryngeal dystonia treated by means of transoral administration of onabotulinumtoxinA or incobotulinumtoxinA over a period of 10 years (2007-2017). Data collected include demographic and clinical variables, treatment response (based on a self-rating scale), the duration of treatment and the appearance of side effects.

**Results.** Sample size: 15 patients (11 women; mean age: 44.06 years) with laryngeal dystonia (mean time since onset of 40 months; 12 patients with dystonia in adduction) and 174 administrations (92% incobotulinumtoxinA; average dosage of 5 U in each vocal cord). The procedure took an average of 11.7 minutes to perform. Response was good in 31% of the procedures and very good in 57.5%. Side effects were recorded in 14.4% of the procedures, although always mild and transitory, with a predominance of dysphagia and dysphonia.

**Conclusion.** In our experience, transoral administration of botulinum toxin type A to treat laryngeal dystonia has proved to be a simple, quick, effective and safe technique.

**Key words.** Botulinum toxin A. Dystonia. Laryngeal dystonia. Therapeutic administration. Treatment.