



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEUROLOGIA PEDIATRICA

TITULO DE LA TESIS

PERFIL CLÍNICO Y DEMOGRÁFICO DE LA DISTONÍA
EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA DEL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO
COMPRENDIDO ENTRE LOS AÑOS 2015 AL 2021.

PRESENTA:

DR. JESUS GUERRERO DE LA TORRE

TUTOR DE TESIS:

DRA. MATILDE RUIZ GARCIA

ASESORES

DRA. BLANCA GLORIA HERNANDEZ ANTUNEZ
DRA. PATRICIA HERRERA MORA





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Perfil clínico y demográfico de la distonía en la población
pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo
comprendido entre los años 2015 al 2021**



**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. GABRIEL GUTIERREZ MORALES
ENCARGADO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. MATILDE RUIZ GARCIA
TUTOR DE TESIS Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA PEDIATRICA**

**Si puedes mirar, ve.
Si puedes ver, repara.
J.S.**

Índice.

1. Agradecimientos	Pagina 5.
2. Índice de abreviaturas	Pagina 6.
3. Marco teórico	Pagina 7.
4. Planteamiento del problema	Pagina 49.
5. Justificación	Pagina 50.
6. Objetivos	Pagina 52.
7. Hipotesis	Pagina 52.
8. Material y métodos	Pagina 53.
9. Tamaño de la muestra	Pagina 56.
10. Análisis estadístico	Pagina 56.
11. Presupuesto	Pagina 56.
12. Consideraciones éticas	Pagina 56.
13. Resultados	Pagina 57.
12. Discusión	Pagina 64.
12. Conclusiones	Pagina 67.
16. Bibliografía	Pagina 69

1. Agradecimientos.

Quisiera dedicar nuevamente mi tesis a ustedes, personas de bien, seres que ofrecen amor, bienestar, y todos los finos deleites de la vida. Sin duda la tarea de agradecer parece titánica e inalcanzable para todos y más aun para alguien como yo, que ha sido bendecido con personas tan maravillosas en su día a día. Hay ocasiones en que nuestra propia luz se apaga y es la chispa proveniente de alguien más la que nuevamente nos permite alumbrar nuestro camino, a todas las personas que han encendido esa chispa en mi, les agradezco infinitamente. Antes que nadie a mis padres por ser modelos de dedicación, constancia, esfuerzo, tenacidad y disciplina, por guiarme aun en la distancia y por creer en mi siempre e impulsarme a alcanzar nuevos horizontes por lejanos que parezcan, el logro es también de ustedes. A toda mi familia: abuelos, hermanos, tíos y primos por ser el hogar al cual regresar, y por todos los ejemplos de éxito, calidez y calidad humana. También agradezco infinitamente a Jesús que ha sido mi ancla, y me impulsa cada día a ser la mejor versión de mi mismo. No puedo estar mas agradecido con todas las personas que regalaron minutos de su tiempo para poner un poco de ellos en lo que soy hoy. Agradezco profundamente a mi casa, al Antiguo Hospital Civil de Guadalajara y particularmente al servicio de neuropediatría por haberme regalado las bases académicas y humanas para ser el médico que soy, así mismo al Instituto Nacional de Pediatría por recibirme y darme la oportunidad de seguir desarrollándome a nivel profesional y personal, muy especialmente a los doctores: Matilde, Gloria, Guillermo, Patricia, Violeta y Leticia por el esfuerzo diario en llevar excelencia y calidad a la niñez mexicana y por compartir su amplio conocimiento con los afortunados como yo, admiro profundamente el temple que han mostrado en estos 2 años tan accidentados. Agradezco también a mis compañeros y compañeras residentes de neurología por ser mi familia y mi sostén. Por ultimo, pero no menos importante quiero dedicar este esfuerzo y el mayor agradecimiento a los niños y niñas, que son el mayor ejemplo existente de amor, lucha, fe, optimismo y entrega, todos ustedes han hecho que estos años de trabajo valgan profundamente la pena y cada día que pasa la siga valiendo aún mas.

Muchas gracias a aquellos seres que guardo siempre en mi memoria.

2. Índice de Abreviaturas.

ADN. Ácido desoxirribonucleico.

BHE. Barrera hematoencefálica.

CI. Coeficiente intelectual.

ECP. Estimulación cerebral profunda.

GPI. Globo pálido interno.

GPE. Globo pálido externo.

MDS. Movement Disorders Society.

NSL. Núcleo subtalámico de Luys.

PET CT. Tomografía por emisión de positrones.

PKAN. Neurodegeneración asociada a pantotenato kinasa.

RM. Resonancia magnética

SNC. Sistema nervioso central.

SNG. Secuenciación de nueva generación.

SNP. Sistema nervioso periférico.

UCI. Unidad de cuidados intensivos.

3. Marco teórico.

Introducción.

Puesto que este trabajo lo dedico a la distonía comenzaré hablando del origen del término. Teniendo en cuenta la historia, la palabra distonía se acuñó tardíamente, son notables las descripciones artísticas sobre torticolis de Dante en la divina comedia y de Rabelais en Gargantua y Pantagruel. ¹

El termino distonía hace referencia a un trastorno del movimiento caracterizado por contracción muscular sostenida o intermitente la cual genera movimientos o posturas anormales y repetitivas. Generalmente tienen un patrón característico que involucra contractura y torsión. Inicia y empeora con el movimiento voluntario y también puede asociarse a la actividad física vigorosa, continua o rutinaria (como es el caso de la distonía relacionada a tareas). ¹

Puede ser un signo neurológico propio de múltiples patologías, presentándose también de manera aislada o acompañado de otros datos clínicos. Esta enfermedad se manifiesta con diferentes niveles de severidad, afectando a cualquier grupo etario y causando importante discapacidad y disminución de la calidad de vida. ¹

La primera descripción clínica fue la de Gowers en 1888, llamando al padecimiento “Corea tetánica” Posteriormente Destarac acuña el término torticolis espasmódica para hacer referencia a la distonía cervical, mientras que Schwalbe uso por su parte el titulo “Calambre tónico” para la distonía mencionada en su tesis doctoral. ³⁹

La palabra distonía fue usada por primera vez por Oppenheim como “***Dystonia musculorum deformans***” señalando un trastorno del movimiento donde coexisten hipotonía e hipertonía, el término trato de sustituirse de manera

infructuosa en los años siguientes por Flatau y Sterling por “Torsión espástica progresiva”. La naturaleza de esta entidad patológica permaneció desconocida por mas de 50 años siendo para finales de la década de los setentas en el siglo pasado una enfermedad de etiología mixta, compartiendo un componente orgánico y psiquiátrico. Los pacientes con distonía inicialmente se consideraron portadores de una enfermedad psiquiátrica a raíz del empeoramiento del cuadro ocasionado por estrés, angustia o ansiedad, en conjunto con la mejoría asociada a ciertas maniobras mecánicas (gesto antagonista). ¹

El enigma de esta enfermedad fue resuelto parcialmente por David Marsden quien atribuyó este síndrome clínico a un padecimiento localizado en los ganglios basales. Este último postuló que la distonía es un síndrome con contracciones musculares involuntarias que frecuentemente se acompaña de torsión y posturas aberrantes y aunque existen nuevas definiciones y muchos conceptos recientes a considerar, los trabajos de Marsden se consideran hoy en día una piedra angular para la comprensión de esta patología. ³⁹

Un experto podría expresar que la distonía es resultado de la actividad motora somática, sin embargo actualmente hay suficiente evidencia para señalar que la distonía es una combinación de la función motora normal del músculo combinada con contracciones concomitantes de músculos innecesarios. Como resultado hay un movimiento o postura distónica que aparece como efecto de actividad muscular anormal. ³⁹

En el contexto clínico y semiológico la distonía no parece una mezcla de contracciones musculares erráticas con relajación muscular paroxística como otros trastornos hipercinéticos, la distonía es una discinesia compleja que refleja la combinación de una memoria y programación motora aberrantes, altamente organizadas y que se mantienen estáticas con el paso del tiempo. ³⁹

Distonía entonces puede hacer referencia al signo clínico, así como a patologías que tienen este fenómeno motor como su principal manifestación clínica, dichos trastornos incluyen etiologías adquiridas, genéticas o idiopáticas. ¹

La distonía cumple 4 características en común:

1. Larga duración comparado con otros trastornos como las mioclonias y corea.
2. Contracciones simultáneas de músculos agonistas y antagonistas.
3. Resultan de una torsión del segmento corporal afectado.
4. Contracciones continuas de los mismos grupos musculares.

Las contracciones musculares de origen distónico son repetitivas, relativamente lentas y estereotipadas, de 5 a 7 Hz aproximadamente en frecuencia. Otra característica de la distonía es que empeora con el movimiento, cuando aparece exclusivamente en relación a alguna actividad nos referimos a una distonía de acción o relacionada a tarea, las de origen primario usualmente no están presentes en reposo, en contraste con la distonía secundaria que desde el inicio se manifiesta en reposo. Otro fenómeno observado en la distonía es la activación que se produce por movimientos voluntarios de otras partes del cuerpo, conocido como fenómeno de “*Overflow*” la acción que más comúnmente lo desencadena es hablar, siendo no exclusivo de la distonía puede encontrarse también en otros trastornos del movimiento como las discinesias inducidas por levodopa o parálisis cerebral. ³⁹

Dentro de los factores que pueden exacerbar la distonía se menciona: el estrés, los cambios emocionales, la fatiga, la angustia, la ansiedad, la agitación y también pueden precipitarse por otras condiciones como el embarazo (distonía gravídica) o mejorar con técnicas de relajación, y con el sueño profundo. ³⁹

En general el dolor es infrecuente en la distonía, excepto en las de tipo focal cervical, donde se puede presentar aproximadamente en 75 % de los

pacientes, afortunadamente en la mayoría de los casos la percepción del dolor por los pacientes es reportada como de baja intensidad. En la mayoría de los casos no hay correlación clínica entre la severidad de las posturas distónicas y el dolor, se cree que hay otros mecanismos fisiopatológicos centrales involucrados. ³⁹

Otra característica de la distonía que la distingue de otros trastornos del movimiento es la presencia de trucos sensoriales también llamados gestos antagonistas, que consisten en tocar regiones del cuerpo adyacentes a la zona afectada para reducir la severidad o interrumpir la distonía, una de las más frecuentes es por ejemplo tocar el mentón para aliviar la distonía cervical o en la distonía orolingual tocar los labios o poner un objeto en la boca. ¹

Las primeras clasificaciones de distonía se limitaron exclusivamente a la etiología, dividiendo la patología en primaria donde la distonía es el principal signo clínico, representando a los trastornos genéticos e idiopáticos que carecen de un sustento neuropatológico, por otro lado se denominó distonía secundaria al grupo de enfermedades que aparecen como causa de un proceso neurodegenerativo asociado a trastornos adquiridos como son: lesiones del sistema nervioso central (**SNC**) o condiciones patológicas de curso progresivo e indolente que en su mayoría se presentan en un contexto genético o metabólico. ²

En contraste con lo anterior el Consenso Internacional del 2013 se enfocó en las características clínicas así como en la fenomenología de esta entidad clasificando a la distonía en aislada cuando es la única manifestación clínica presente, excluyendo otras alteraciones tanto neurológicas como sistémicas. Se define como distonía combinada cuando este proceso se acompaña de signos o síntomas neurológicos como mioclonías o parkinsonismo. En la mayoría de los casos la distonía aislada es causada por trastornos genéticos o desconocidos; estas entidades difieren en cuanto a su severidad, y espectro clínico involucrando por igual pacientes de todas edades y afectando la calidad de vida considerablemente. ^{1,2}

De acuerdo a la localización la distonía puede subclasificarse en: focal (cuando solo una región del cuerpo es afectada), segmentaria (regiones adyacentes se encuentren involucradas) y generalizada (compromiso de múltiples regiones corporales). La distonía en ocasiones puede tener un inicio focal y posteriormente evolucionar a generalizada. Otras maneras de clasificarlas es con base a la edad de inicio, el patrón temporal, y también su relación con factores desencadenantes y limitantes. ²

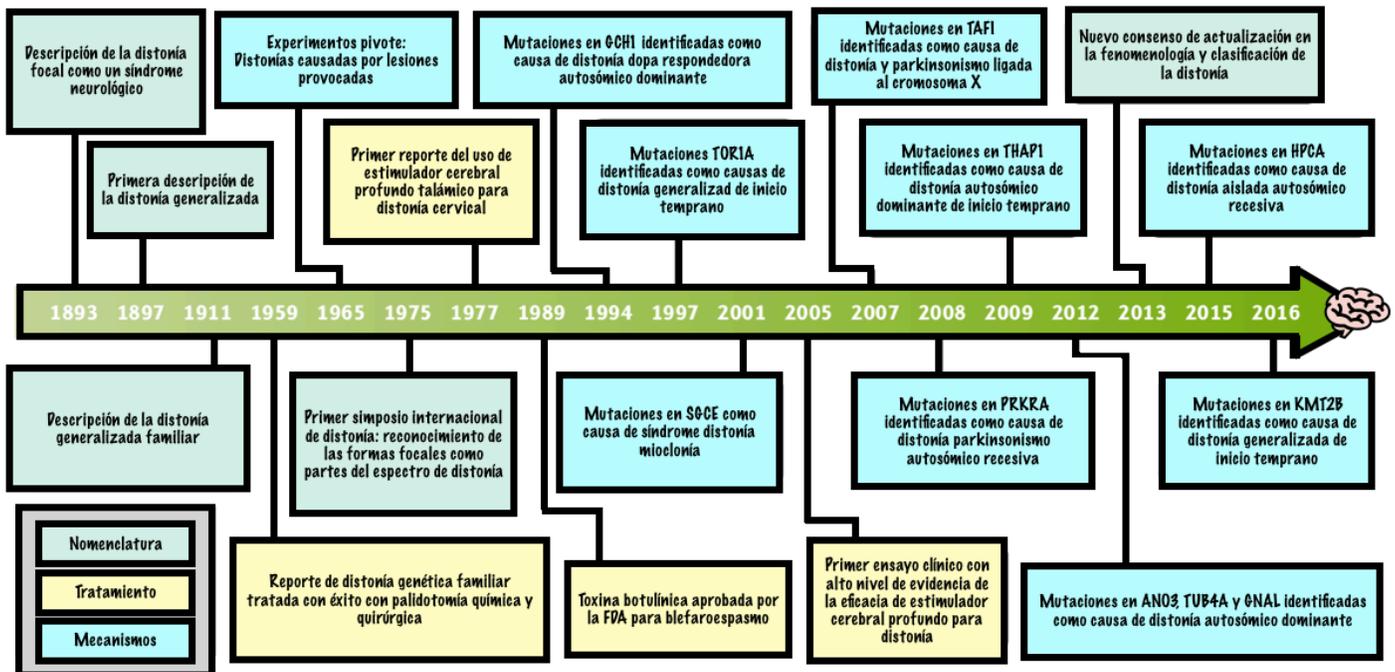


Figura 1. Historia de la distonía reproducida de Balint B et cols. ¹

Epidemiología.

La distonía es el trastorno del movimiento de tipo hiperkinético mas frecuente en la infancia cuando se consideran las formas genéticas y adquiridas en conjunto. La prevalencia de la distonía primaria se estima en 16.43 niños por cada 100 000 individuos y en el caso de la distonía generalizada que se considera la forma mas severa, se reporta una prevalencia de 2.5 niños por cada 100 000 individuos en la población general. ³⁷

En conjunto la distonía corresponde a 20% de todos los trastornos del movimiento, siendo la distonía genética su forma de presentación mas común. ³⁷

En general se estima una prevalencia de distonía aproximada de 16 por cada 100 000 adultos. **Muller, J, Stevees, T.** (2002) han reportado 732 casos de distonía por cada 100 000 individuos adultos, mencionando también que la mayoría de los casos permanecen sin diagnóstico definitivo. La prevalencia de esta enfermedad se incrementa con la edad, la forma focal de distonía en el adulto es mas frecuente que otras variantes de inicio temprano en pacientes pediátricos, en quienes se ha reportado una prevalencia de 7.6 niños por cada 100 000 individuos. Por otro lado se estima una prevalencia para distonía genética de 16.43 casos por cada 100 000 individuos. ^{4, 6}

La prevalencia de la distonía es mayor en comparación con otras patologías neurológicas mejor conocidas, sin embargo, debido a la variabilidad en la metodología utilizada en las diferentes series de casos, no se conoce con exactitud la incidencia y prevalencia en Estados Unidos y América Latina, se estima una prevalencia de 3.4 casos por cada 100 000 individuos para la distonía generalizada y 29.5 casos por cada 100 000 individuos para la distonía focal. En Europa la prevalencia de la distonía genética es de 150 casos por 1 000 000 de individuos. ⁶

La distonía genética sigue un patrón clínico progresivo, su inicio es en la infancia o en la adolescencia, no tiene predilección por sexo (con excepción de la distonía causada por mutación en GCH1 que tiene mayor prevalencia en mujeres). ⁴

En el caso de la distonía focal usualmente se manifiesta en la cuarta década de la vida con una frecuencia similar entre ambos sexos. La distonía cervical es la forma de presentación mas común del adulto, generalmente afecta a las mujeres mas tempranamente que a los varones, mostrando una relación de 2:1. Su edad de inicio corresponde a la cuarta y quinta décadas de la vida. La distonía laringea también llamada disfonía espasmódica, es de inicio tardío, apareciendo en la quinta década de la vida y mostrando también una predilección hacia el sexo femenino. La distonía facial,

el blefaroespasma, y la distonía oromandibular muestran también una mayor incidencia en el sexo femenino. ⁵

La edad de inicio es variable y dependiente de la raza, por ejemplo: la distonía segmentaria es mas frecuente en la población europea con ascendencia en dicho continente, a comparación de los individuos de origen asiático o africano que viven en Europa. La mayor prevalencia de distonía en la población general la tienen los judíos askenazis. ¹

Clasificación.

Históricamente el primer consenso para la clasificación de distonía fue propuesto por el comité *Ad Hoc* en 1984 donde este padecimiento se dicotomizaba en entidades de origen primario (considerando dentro del apartado los trastornos hereditarios y no hereditarios); y de origen secundario incluyendo trastornos neurodegenerativos, ambientales e idiopáticos. Algunos autores citaban un tercer grupo para la distonía considerada de origen psiquiátrico. Anteriormente alcanzar el diagnóstico de distonía primaria solo era posible por exclusión. ^{2, 37}

En el año 2013 **Albanese, A. (2013)** como parte de la **MDS** “*Movement Disorders Society*” con un comité internacional de expertos, sugirieron un nuevo esquema de clasificación para la distonía, utilizando 2 ejes diagnósticos: características clínicas y etiología. Esta nueva calificación es un reflejo del conocimiento adquirido en las décadas recientes y se debe motivar al clínico a aplicarlo de manera rutinaria para propiciar una mejor nosología y comprensión de la enfermedad. ²

El primer eje comprende las características clínicas y busca reconocer diferentes asociaciones sindrómicas y se incluyen **4 apartados**:

1. **Edad de inicio.** **Lactancia** (nacimiento a 2 años), **niñez** (3 a 12 años), **adolescencia** (13 a 20 años), **adulto joven** (21 a 40 años), **adulto** (mayor a 40

años). Esta clasificación es de utilidad para definir el pronóstico en la distonía genética, entre mas temprano es el inicio de la distonía, la severidad es mayor y su diseminación a otros segmentos corporales es mas rápido, esto se reafirma con el inicio tardío observado en la distonía focal. ²

El primero que trato de clasificar la distonía por edad fue Herz dividiendo el padecimiento en temprano, juvenil y tardío. Posteriormente Cooper se percató del peor pronóstico presentado en la distonía de aparición temprana. Para Marsden y Harrison los 2 factores mas relevantes para predecir el pronóstico en los pacientes con distonía son: la edad de inicio y el sitio de aparición. El peor pronóstico fue reconocido para los pacientes con inicio temprano y aparición en los miembros pélvicos. ³⁷

2. **Distribución.** Las regiones corporales afectadas en los pacientes con distonía pueden dividirse en: craneal, cervical, laringea, truncal, miembros torácicos y miembros pélvicos. En la distonía **focal** (la mas frecuente del adulto), la distonía se encuentra confinada a una sola región afectada. En distonía **segmentaria** 2 o mas regiones del cuerpo vecinas se ven involucradas. En la distonía **multifocal** 2 o mas regiones se afectan pero no están próximas. Por último la distonía **generalizada** involucra el tronco y otras 2 regiones. Se puede subdividir de acuerdo a si incluye o no los miembros pélvicos. Algunos expertos consideran la **hemidistonia** como un patrón de distribución aparte, siendo generalmente de etiología adquirida. ²

La clasificación por distribución tiene especial utilidad para estimar la severidad clínica y también para la decisión terapéutica. En los síndromes distónicos focales el tratamiento de elección es la aplicación de toxina botulínica, mientras que en los generalizados se prefieren las intervenciones farmacológicas, quirúrgicas o mixtas. ⁵

3. **Patrón temporal.** Hace referencia al curso de la enfermedad que puede ser **estático** o **progresivo** y también si hay variabilidad en los síntomas con respecto al ciclo circadiano (variación diurna). El patrón temporal se refiere al comportamiento cronológico de la distonía, y en conjunto con la variabilidad permiten diferenciar 4

patrones diferentes: **persistente** cuando la distonía se mantiene a lo largo del día sin cambios en su presentación, de **acción específica** cuando solo aparece con determinada tarea, con **fluctuación diurna** cuando se reconocen claras variaciones circadianas en su presentación y severidad y por ultimo la distonía se denomina **paroxística** cuando predominan episodios intermitentes y autolimitados que usualmente tienen un desencadenante, con retorno al estado neurológico basal. ²

4. **Características asociadas.** Hace referencia a si la distonía es **aislada** o se acompaña de otro trastorno del movimiento como parkinsonismo o mioclonus denominándose entonces **combinada**. ²

Uno de los primeros signos que se reconoció acompañando a la distonía fue el temblor, hoy en día se considera como parte de su expresión fenotípica clásica y no como una condición asociada. Posteriormente se identificó que el parkinsonismo y el mioclonus pueden coexistir con la distonía y fue entonces que apareció el término **distonía-plus** como una nueva subcategoría. ⁶

La distonía es conocida por su extensa variabilidad clínica y genética por lo que el **eje 1** es una guía para crear categorías con base a las similitudes y facilitar así diagnóstico, siendo su principal propósito permitir la realización de asociaciones sindrómicas.

Los principales patrones que se pueden elaborar con el eje 1 son:

- A. Distonía de inicio en la niñez o adolescencia de distribución generalizada, progresiva y aislada. (Altamente sugestivo de distonía genética como DYT1).
- B. Distonía de inicio en el adulto de distribución focal, estática y aislada. (La distonía cervical es la mejor representante de este grupo).
- C. Distonía combinada con parkinsonismo.
- D. Distonía combinada con mioclonus.

El segundo eje comprende la etiología e incluye **2 grupos**:

1. **Patología en SNC.** Padecimiento que involucra de manera primaria o secundaria el SNC, factible de un diagnóstico específico. Se clasifica entonces en: **neurodegenerativo**, **con lesión estructural** y **sin lesión estructural**.²

2. **Etiología.** Se especifica si la condición es una entidad genética, adquirida o idiopática. **Genética** se refiere a que la patología esta presente desde el nacimiento (pudiendo expresarse clínicamente de manera tardía), **adquirido** con una patología secundaria causal, y el término **idiopático** aplica para los pacientes con una condición esporádica o familiar sin causa genética determinada.²

La combinación de los descriptores de ambos ejes proporciona información significativa con respecto al paciente con distonía y actúa como un pilar para el desarrollo de estrategias en cuanto al abordaje y el tratamiento.

Esta clasificación tiene beneficios potenciales con respecto a las clasificaciones previas superando la limitación que conlleva el uso exclusivo de los términos primario y secundario. Un área de oportunidad es que facilita la integración de asociaciones sindrómicas usando los datos clínicos mas característicos.⁶

El sistema de ejes proporciona también los medios para obtener información médica útil y capaz de modificar la evolución del paciente así como reducir el tiempo necesario para alcanzar el diagnóstico definitivo. Se considera importante para la aplicación de tratamientos limitados y de gran costo como la estimulación cerebral profunda (**ECP**); en general se acepta que la distonía genética tiene mejor respuesta a este procedimiento que las de etiología adquirida.³⁷

Los 2 puntos centrales a considerar cuando se utiliza el segundo eje son la presencia de cambios anatómicos identificados por imagen o por anatomo-patología y el patrón de herencia en caso de estar presente.⁷

EJE 1 “Características clínicas”		
Número	Categoría	Apartados
1	Edad de inicio	Lactancia Niñez Adolescencia
2	Distribución	Focal Segmentaria Multifocal Generalizada
3	Patrón temporal	Estática Progresiva
3.1	Variabilidad	Persistente Acción dependiente Fluctuación diurna Paroxística
4	Características asociadas	Aislada Combinada
EJE 2 “Etiología”		
Número	Categoría	Apartados
5	Patología en SNC	Neurodegenerativo Con lesión estructural Sin lesión estructural
6	Etiología	Hereditario Adquirido Idiopático

Tabla 1. Ejes diagnósticos en distonía con la clasificación de la MDS de Albanese et cols (2013) ²

Etiología. *Distonía genéticas.*

Hace aproximadamente 30 años se identificó el primer gen asociado a distonía genética, se describió el gen TOR1A causante de la distonía denominada DYT1 tras estudiar múltiples generaciones de familias afectadas con esta enfermedad. Posteriormente, 15 nuevos genes relacionados a distonía fueron descritos. Los avances tecnológicos recientes han acelerado considerablemente el proceso de identificación genética con el advenimiento de los estudios de **secuenciación de nueva generación** (SNG), demostrado con el descubrimiento de la mitad de los genes de distonía en un periodo de 6 años. (2008 al 2013). ⁷

Se refiere como distonía monogénica cuando la etiología involucra un solo gen, en la nomenclatura de distonía 23 loci se han denominado “DYT” y numerado acorde al orden cronológico de su identificación. En la cohorte de **Kumar, K. (2019)** los pacientes se sometieron a secuenciación de exoma estableciendo un diagnóstico genético específico en 11.9% de los casos sin diagnóstico hasta ese momento, poniendo en perspectiva el papel fundamental de los estudios genéticos en estas enfermedades. ^{7, 8}

Los principales datos clínicos que orientan a que la etiología de la distonía es genética y monogénica incluyen: historia familiar positiva, inicio temprano de los síntomas, escenario clínico característico y origen étnico o cultural compatible. ⁴

Gracias a la secuenciación de exoma desde el año 2010 ha sido posible identificar los genes asociados a las distonías: DYT2, DYT4, DYT10, DYT24, DYT25, DYT26, DYT27 y DYT28. Al menos se han descrito 8 trastornos genéticos con distonía como su principal característica clínica desde el año 2018. Estos 8 padecimientos se acompañan de alteraciones del neurodesarrollo y en 5 de ellos también de epilepsia. ^{7, 8}

Con el advenimiento de estudios genéticos como SNG, se han reportado múltiples genes involucrados en la aparición de distonía genética como por ejemplo: GNAL, ANO3, CIZ1, THAP1, los cuales se describen con penetrancia incompleta, esto justifica la baja frecuencia de familias afectadas en individuos con distonía genética. ⁸

La penetrancia reportada en distonía genética muestra una variabilidad importante, en los pacientes con mutación en el gen GNAL se reporta una penetrancia por encima del 90%, mientras que en los que presentan mutación del gen TOR1A se ha reportado hasta en un 25%. ⁸

El primer gen descubierto fue TOR1A en 1997, su hallazgo se vio facilitado por la prevalencia incrementada de distonía genética en la población judía askenazi. En ellos la mutación se encuentra en 80% de los afectados con distonía genética de inicio temprano, con una prevalencia estimada de 1 en 6000 individuos de dicha etnia. ⁷

DYT1. Primera forma de distonía descrita por Oppenheim en 1911, casi todos los casos son causados por una delección GAG en la región codificante del gen TOR1A generando una interrupción en al menos 5 de sus exones perdiendo aminoácidos tipo glutamato. Se caracteriza por presentarse como una distonía de inicio temprano en la infancia o adolescencia con aparición en alguna extremidad y posterior diseminación en gradiente caudo-rostral, respetando en la mayoría de los casos los músculos craneales. Esta mutación es causante de 80 a 90% de los casos de distonía genética en la población judía askenazi pudiendo presentarse también en otros grupos étnicos. ⁸

De herencia dominante y con penetrancia reducida al 30%, solo un tercio de las personas portadoras del gen mutado presentan la expresión fenotípica de la enfermedad. El fenotipo es variable, algunos pacientes son asintomáticos mientras que otros pueden llegar a presentar estado distónico o cuadro clínico severo. ¹

El inicio de los síntomas usualmente ocurre entre los 5 y 15 años, se ha reportado también presentación tardía en pacientes de hasta 64 años. En niños pequeños el primer signo en aparecer es a menudo inversión del pie con flexión plantar al caminar, en niños mayores el debut incluye distonía de los miembros torácicos o pélvicos con dificultad para escribir o realizar tareas manuales específicas. Los síntomas son fluctuantes y empeoran con el estrés o la ansiedad causando que en ocasiones se sospeche en primera instancia de un trastorno psiquiátrico. La distonía usualmente tiende a generalizarse e incrementar su severidad. Frecuentemente se acompaña de lordosis y opistotonos. La mayoría de los pacientes tiene un **coeficiente intelectual** (CI) dentro de límites normales. Se ha evidenciado también riesgo incrementado para presentar trastorno depresivo mayor en los individuos con esta entidad nosológica. Anteriormente la evolución natural de la enfermedad confinaba al enfermo a estar postrado o en silla de ruedas padeciendo distonía severa, sin embargo en la actualidad existen estrategias terapéuticas altamente efectivas. ⁸

En el caso de las distonías genéticas existe un amplio espectro y variabilidad de mutaciones, lo cual en conjunto determina la penetrancia, edad de inicio, severidad y

fenotipo. A nivel biológico la proteína TOR1A, sumada al metabolismo lipídico regulan procesos críticos del neurodesarrollo y la plasticidad sináptica los cuales al ser interrumpidos generan una pérdida de la función normal sensorial y motora que favorece la aparición de la distonía. ^{1, 3}

DYT2. Distonía generalizada con predilección por afectar la mitad superior del cuerpo, de aparición en la primera década de la vida. El modo de herencia es autosómico recesivo, con mutación en el gen HPCA. ³

DYT3. Única a comparación de otras formas de distonía; su modo de herencia es ligado al cromosoma X recesivo por lo que afecta principalmente a varones, la mutación genética aún no ha sido identificada y es la única distonía neurodegenerativa. Tiene una muy baja prevalencia mundial, siendo más frecuente en la población filipina de las islas Panay. ¹¹

Inicialmente se presenta como una distonía focal exclusivamente, aunque en algunos casos puede acompañarse de parkinsonismo. La edad de inicio suele ser a los 30 años y conforme la enfermedad evoluciona se vuelve más incapacitante, la distonía puede generalizarse y el parkinsonismo hacerse más prominente. Después de 15 años el parkinsonismo es la única manifestación clínica. ¹¹

DYT4. La descripción original se elaboró en 20 pacientes de una familia australiana con mutación en el gen TUBB4 de herencia autosómica dominante. Fenotípicamente se presenta como distonía craneo-cervical con disfonía espasmódica importante y anartría, lo que le ha concedido el título de “disfonía susurrante”. Frecuentemente la distonía evoluciona a la generalización y es susceptible a mejorar con alcohol y/o propranolol. Los pacientes comparten un fenotipo en común, lo más llamativo es la cara delgada que se considera característica de la entidad. ²⁷

En algunos pacientes la **resonancia magnética** (RM) es diagnóstica y los hallazgos mas frecuentes incluyen hipomielinización, atrofia del cerebelo y atrofia del putamen; no todos los pacientes presentan el espectro imagenológico completo. ²⁷

DYT5. Anteriormente llamada distonía dopa respondedora o síndrome de Segawa, este padecimiento se caracteriza por una respuesta dramática y permanente a la administración de L-Dopa. La principal causa es una mutación en el gen DRD que codifica la enzima GCH1 la cual cataliza el primer paso de la síntesis de pterina, con un tipo de herencia autosómico dominante. ⁸

Clínicamente el paciente presenta distonía de inicio en la primera década de la vida, con un pico de incidencia a los 6 años, cuando el inicio es tardío puede acompañarse de parkinsonismo; muestra predominio en el sexo femenino. ¹⁴

Esta distonía se distingue por el empeoramiento de los síntomas a lo largo del día, mostrando mejoría después del sueño. Principalmente involucra los miembros pélvicos. A la exploración neurológica los pacientes suelen presentar hiperreflexia y signo de Babinski positivo bilateral. Estos pacientes fácilmente pueden diagnosticarse de manera errónea con parálisis cerebral. ^{7, 8}

DYT6. Es la segunda distonía genética aislada mas frecuente. Inicia en la región craneo-cervical con tendencia a diseminarse a regiones adyacentes con un gradiente rostro-caudal que involucra los miembros pélvicos en solo 4% de los casos. Las alteraciones en el lenguaje y la disfonía a menudo están presentes a diferencia de lo que sucede en DYT1. La descripción original se realizó en 5 familias amish, encontrando mutaciones en el domino THAP relacionado al gen THAP1 con una penetrancia de 50% y un modo de herencia autosómico recesivo. ⁸

DYT8. La causa de esta enfermedad es la mutación en el gen PKND. También conocida como discinesia paroxística no cinesigénica se precipita por el consumo de

alcohol, cafeína, estrés, hambre, fatiga y tabaco. Se caracteriza por la combinación de distonía, corea, atetosis y bálismo que puede durar de minutos a horas. ¹⁶

DYT10. Inicia en la infancia y la adolescencia y se conoce también como discinesia paroxística cinésigenica, siendo precipitada por movimientos bruscos. Los eventos tienen una duración de minutos y pueden ser tan frecuentes como 100 episodios diarios. Presentación típica con distonía o movimientos coreoatetósicos. Clínica y genéticamente esta condición se ha atribuido a mutaciones en el gen PKD. ¹⁷

DYT11. Condición autosómica dominante con distonía y mioclonía de penetrancia reducida. En la mayoría de los casos se asocia a mutaciones en el gen SGCE. De inicio en la infancia y presentación más tardía en varones, las mioclonías son la manifestación inicial en la mayoría de los casos, involucrando el cuello, tronco y miembros torácicos, mostrando una respuesta excelente al alcohol. ¹⁰

DYT12. También llamada distonía con parkinsonismo rápidamente progresiva es causada por la mutación en el gen ATP1A3, este cuadro puede establecerse en un periodo de horas a semanas. La distonía sigue un gradiente rostro-caudal, afectando en primer lugar la cara, luego los miembros torácicos y por último los pélvicos. ¹²

Frecuentemente el debut ocurre en la segunda década de la vida y se ve precipitado por estrés físico o emocional. Los pacientes suelen estabilizarse un mes después del inicio, sin embargo pueden presentar recidivas en el futuro. ¹¹

DYT16. Clínicamente inicia en las extremidades inferiores con diseminación posterior a la región bulbar provocando disfonía, disartria y disfagia. Tiene un modo de herencia autosómico recesivo secundario a la mutación en el gen PRKRA el cual está involucrado en la respuesta celular al estrés. ¹¹

DYT18 (DYT9). Se trata de una distonía paroxística producida por el ejercicio y el estrés, donde aparecen de manera transitoria movimientos anormales que incluyen

distonía, coreatetosis y bálismo en las extremidades superiores e inferiores por periodos aproximados de 10 a 40 minutos. La causa de este padecimiento es una mutación en los genes SLC2A1 y GLUT1 los cuales codifican transportadores de glucosa en el SNC. Los eventos a menudo inician en la infancia y suelen acompañarse de comorbilidades como: epilepsia, migraña, discapacidad intelectual y anemia. Responde de manera notable al manejo con dieta cetogénica. Anteriormente DYT18 y DYT9 se describieron como entidades diferentes, sin embargo hoy en día se reconocen como una misma enfermedad. ¹⁶

DYT23. Distonía de inicio en el adulto, de distribución focal, limitada a la región cervical, descrita en pacientes de raza caucásica con una media de edad al diagnóstico de 35 años. Durante el seguimiento de estos pacientes se encontró que la distonía no presentaba progresión a otros sitios. La causa es la mutación del gen CIZ1 que esta involucrado en el ciclo celular y la síntesis de ADN. ¹²

DYT24. La mutación en el gen ANO3 produce este tipo de distonía, que se caracteriza por ser de inicio en el adulto, en la cuarta década de la vida y de distribución focal, principalmente involucrando región cervical y miembros torácicos. ¹¹

DYT25. Causante de distonía segmentaria de inicio en el adulto, la mutación del gen GNAL con penetrancia del 100% se identifico gracias a la secuenciación de exoma en 2 familias no relacionadas como causa de esta patología. La edad de inicio en promedio es de 30 años con un aproximado de 80% de los pacientes debutando con distonía cervical y en la mayoría de los casos progresando a otros sitios cercanos. Además se describe que 40% de los pacientes tienen alteraciones en el lenguaje. ¹¹

DYT27. Tiene como etiología la mutación en el segmento A3 del gen del colágeno COL6A3, es el tercer tipo de distonía que presenta un modo de herencia autosómico recesivo y clínicamente se manifiesta con distonía cervical, oromandibular, laringea, de miembro superior y tronco. Se han descrito escasos pacientes con esta enfermedad. ¹⁵

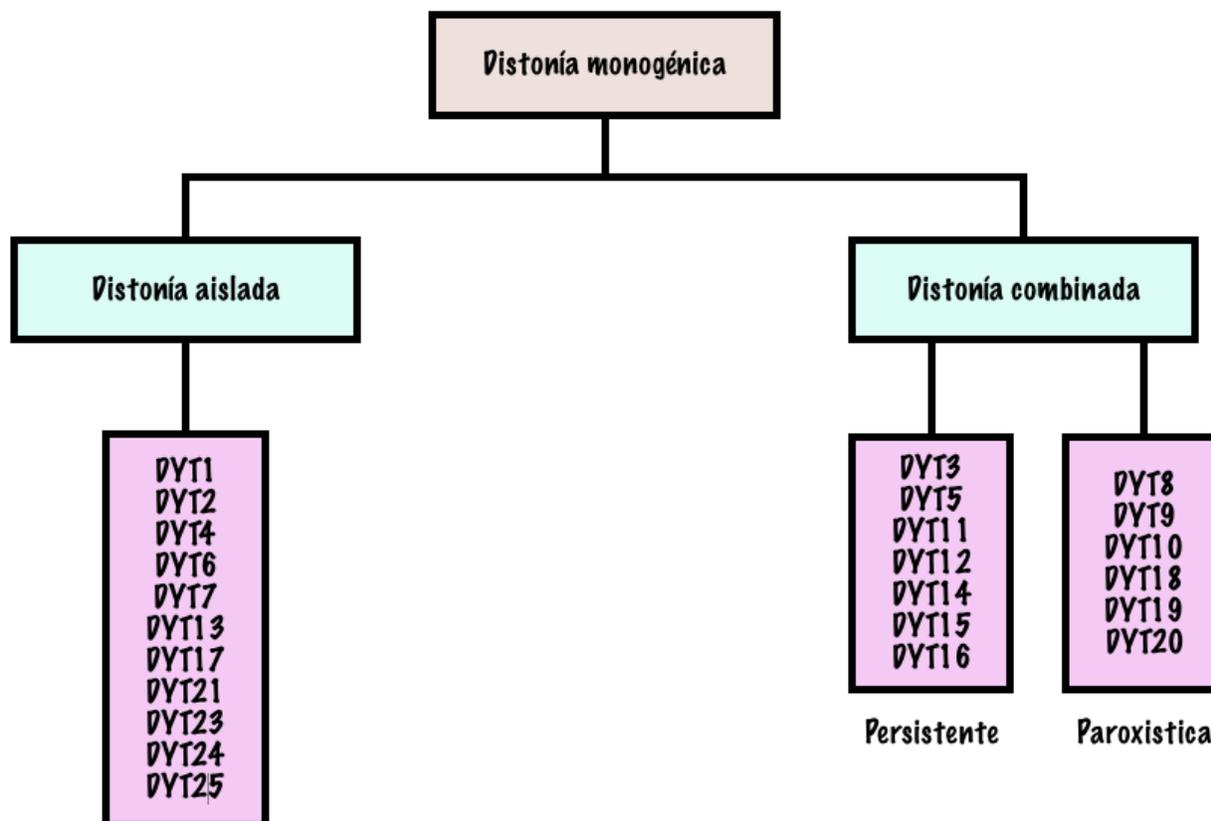


Figura 2. Clasificación de distonía monogénica. Kanovsky et cols (2018) ³⁹

Etiología. Distonía adquirida.

La clasificación original de Marsden y Fahn hace mas de 30 años reconocía 4 tipos de distonía en lo que a la etiología se refiere: distonía primaria, distonía secundaria o sintomática, síndromes distonía plus y distonía heredodegenerativa. ¹⁷

La tendencia actual es a dividir la etiología de distonía en primaria y no primaria (también llamada sintomática o secundaria). Una de las propuestas para resolver la complejidad taxonómica y nosológica de esta patología fue realizada por Schneider y Bhatia en el 2010 dividiendo los grupos con base a las asociaciones sindrómicas y a los datos clínicos pivote. ¹⁷

Clasificación de distonía secundaria de Schneider y Bhatia. (2010).

1. Distonía con afectación principalmente oromandibular.
2. Distonía con neuropatía periférica.
3. Distonía con trastorno de la movilidad ocular.
4. Distonía con retinitis pigmentosa.
5. Distonía con hipoacusia.
6. Distonía con parkinsonismo.
7. Distonía con demencia progresiva.

Los datos clínicos mas sugestivos de distonía secundaria incluyen: inicio y rápida progresión del padecimiento, hemidistonía, distonía craneal de inicio en la infancia, distonía de presentación focal o segmentaria de inicio en la infancia, distonía en los miembros pélvicos de inicio en el adulto, distonía con evolución a la generalización de inicio en el adulto, distonía con involucre orobulbar y distonía con signos y síntomas neurológicos o sistémicos. ¹⁵

Las formas mas “puras” de distonía secundaria comprenden aquellas causadas por lesión cerebral focal, (traumatismo craneo encefálico, tumor, enfermedad cerebral vascular), enfermedad cerebral difusa (encefalopatía hipoxico isquémica, infecciones y fármacos). La distonía es el trastorno del movimiento mas frecuente y cuando es causado por una lesión focal los principales sitios involucrados son el neocórtex, globo pálido, tálamo, la corteza parietal dorsolateral y los hemisferios cerebelosos. ¹⁵

Es importante señalar que en el escenario de una lesión cerebral focal, la distonía puede coexistir con espasticidad en el llamado síndrome de hiperactividad muscular o distonía espástica. La causa mas frecuente de distonía secundaria corresponde a la enfermedad cerebral vascular la cual se presenta como una distonía espástica. ³⁹

Otras etiologías importantes a mencionar incluyen hipoxia e hipoglicemia que generan lesión cerebral difusa, también las neuroinfecciones, entre las que se

encuentran panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, encefalitis por virus de inmunodeficiencia humana, neurosífilis y encefalitis japonesa. ³⁹

La parálisis cerebral distónica es una de las formas mas comunes de distonía secundaria y ocurre en asociación a una lesión intrauterina o de presentación muy temprana en el neurodesarrollo. Corresponde aproximadamente a 11% de los casos de parálisis cerebral infantil con una incidencia de 0.15 a 0.25 casos por cada 100 individuos en países occidentales. ³⁴

La distonía en la infancia también puede ser secundaria a medicamentos y drogas, se presentan como reacciones distónicas agudas, disquinesia tardía o acatisia. Los fármacos mas involucrados han sido los bloqueadores del receptor de dopamina, fármacos neurolépticos y antieméticos. Clínicamente se manifiestan como distonía oromandibular, distonía cervical y distonía generalizada. Se observa excelente respuesta terapéutica al manejo con antihistaminicos. ³

La distonía también puede ser una manifestación prominente en algunas enfermedades sistémicas autoinmunes, enfermedades desmielinizantes y en las encefalitis autoinmunes, pudiendo acompañarse de otros trastornos hiperkinéticos del movimiento como por ejemplo corea. ¹⁵

Enfermedades genéticas que presentan distonía:

(Se incluyen únicamente los trastornos mas representativos de este grupo).

A. **Enfermedad de Lesch-Nyhan.** Enfermedad rara de herencia ligada al X que afecta en su mayoría a varones, ocasionada por una deficiencia de la enzima guanina hipoxantina transferasa, la cual esta involucrada en el reciclaje de las bases purinas (hipoxantina y guanina) para regresar a los conglomerados de nucleótidos. El defecto metabólico causa hiperuricemia y de manera secundaria hiperuricosuria. Los movimientos involuntarios se presentan aproximadamente entre los 6 y 24 meses de vida predominando distonía, espasticidad, bálismo y

coreoatetosis. La distonía que acompaña a este padecimiento suele limitarse al cráneo, con una presentación oromandibular. La automutilación tan característica de este error innato del metabolismo se ve favorecida por la distonía concomitante. El diagnóstico se basa en el hallazgo de hiperuricemia y los estudios genéticos específicos. ³⁹

B. Enfermedad de Hartnup. Ocasionada por la alteración en la absorción intestinal y reabsorción renal de triptófano y otros aminoácidos. La distonía es un dato clínico pivote y se acompaña también de ataxia, nistagmus, temblor, alteraciones psiquiátricas y alucinaciones. Las manifestaciones clínicas aparecen usualmente en la infancia o adolescencia. Los niveles elevados de aminoácidos en orina son diagnósticos. ³⁹

C. Homocistinuria. Trastorno de herencia autosómico recesivo del metabolismo de la homocisteína, mostrando niveles muy elevados de este aminoácido en plasma, los síntomas característicos de esta patología incluyen: deformidades óseas, discapacidad intelectual, crisis epilépticas, glaucoma, catarata, ectopía lentis, ateromatosis, enfermedad cerebral vascular y distonía. ³⁹

D. Acidemia metilmalónica. Acidemia orgánica caracterizada por la presencia de metilmalonato en la orina. Es de herencia autosómico recesiva y combina enfermedad renal crónica, alteraciones hematológicas (trombocitopenia y leucopenia) y distonía. ³⁹

E. Galactosemia. Error innato del metabolismo causado por una alteración en el metabolismo de la galactosa, es de herencia autosómico recesiva y se manifiesta con hepatomegalia, enfermedad renal crónica, catarata y alteraciones neurológicas entre las que se incluye distonía. ³⁹

F. Enfermedad de Willson. También conocido como síndrome de degeneración hepatolenticular es ocasionado por la mutación en el locus del brazo corto del

cromosoma 13. La base fisiopatológica de este trastorno es una alteración en el metabolismo del cobre por la ausencia de su proteína sérica transportadora ceruloplasmina. El cobre no se excreta por la orina y se acumula en los tejidos principalmente en el hígado y el cerebro (ganglios de la base). El compromiso de los ganglios de la base ocasiona la aparición de síntomas extrapiramidales incluyendo distonía, temblor, corea y también ataxia, crisis epilépticas, trastornos psiquiátricos como psicosis y depósito ocular formando los denominados anillos de Keyser-Fleischer. El diagnóstico se sustenta en los niveles elevados de cobre sérico y orina en conjunto con la disminución de ceruloplasmina sérica. La biopsia de hígado también exhibe el depósito de cobre. En la RM cerebral se puede encontrar el signo del panda en la secuencia T2 en corte axial. El tratamiento se sustenta en la terapia de quelación con penicilamina y zinc mostrando excelentes resultados pero exponiendo al paciente a enfermedad renal crónica. ¹⁸

G. Gangliosidosis GM1. Enfermedad de depósito lisosomal por deficiencia de la enzima beta galactosidasa involucrada en el metabolismo de los lípidos y generando su acumulo en cerebro. El tipo 3 aparece en la adolescencia predominando los síntomas neurológicos donde la distonía parkinsonismo forma parte de ellos. ¹⁸

H. Enfermedad de Niemann-Pick. También es un trastorno de depósito lisosomal de herencia autosómico recesivo donde hay acumulo de esfingomielina en el hígado, bazo, cerebro y médula ósea. La enfermedad de Niemann-Pick tipo C se presenta con epilepsia, regresión del neurodesarrollo, parálisis de la mirada vertical y distonía. A la exploración física la hepatomegalia es un signo notorio. Las manifestaciones clínicas aparecen en la infancia y el diagnóstico se realiza por biopsia de médula ósea o estudios genéticos. ¹⁹

I. Leucodistrofia Metacromática. Trastorno de origen lisosomal caracterizado por la acumulación de sulfatidos causando destrucción de la mielina en SNC y **sistema nervioso periférico** (SNP) a raíz de la deficiencia de la enzima

arilsulfatasa A. Clínicamente se presenta con síndrome regresivo, polineuropatía y en muchos casos distonía. Es una enfermedad rápidamente progresiva que puede manifestarse en la infancia o en la edad adulta. El diagnóstico se basa en los hallazgos de RM cerebral y la presencia de sulfatidos en orina. ¹⁸

J. Citopatías mitocondriales. Grupo de trastornos de herencia ligada al ADN mitocondrial (exclusivamente materno) o al ADN nuclear mitocondrial. El defecto en el ADN mitocondrial produce disfunción tisular múltiple afectando en mayor medida a los órganos de gran consumo energético como son el músculo y cerebro. La enfermedad de este grupo que mas se asocia a distonía es el síndrome de Leigh, sin embargo la mayoría de las citopatías mitocondriales pueden acompañarse de este trastorno del movimiento. La biopsia muscular es un recurso diagnóstico de gran utilidad en estas patologías para las que prácticamente en su mayoría no existe tratamiento definitivo. ¹⁷

K. Aciduria glutárica tipo 1. Ocasionado por la deficiencia de la enzima glutaril coenzima deshidrogenasa A involucrada en el metabolismo de múltiples aminoácidos. Hay acumulación de ácido hidroxiglutárico y de ácido glutámico en el SNC, particularmente en los ganglios de la base. Esta patología se manifiesta en la infancia con distonía y atetosis pudiendo acompañarse de epilepsia y síndrome de neurona motora superior. El diagnóstico es clínico, se puede confirmar por estudios bioquímicos y genéticos. El tratamiento se basa en dieta baja en lisina la cual puede frenar la progresión de la enfermedad sin conseguir recuperar la condición basal. ¹⁷

L. Enfermedad de Huntington. Probablemente la enfermedad por repetición de tripletes causante de distonía mas frecuente y conocida. Es ocasionada por la expansión y repetición de tripletes CAG en el cromosoma 4. La edad de aparición de esta enfermedad depende del número de repeticiones, siendo lo habitual entre 29 y 35 repeticiones. El producto patológico acumulado es la proteína de nombre huntingtina la cual se almacena en las neuronas de los ganglios de la base, especialmente el neoestriado. Los síntomas suelen aparecer a mediana edad (la

presentación temprana es clínicamente similar a la enfermedad de Parkinson). El cuadro clínico es lentamente progresivo e incluye corea, demencia, síntomas de psicosis y cambios en el comportamiento. La distonía principalmente se manifiesta en los casos de enfermedad temprana, como sucede en los pacientes pediátricos. La sospecha diagnóstica se fortalece al evidenciar atrofia del núcleo caudado en la RM y se confirma con estudio genético específico. El tratamiento es exclusivamente sintomático. ³

M. Ataxias Espinocerebelosas. Grupo extenso de enfermedades de herencia autosómico dominante por repetición de tripletes CAG. Característicamente combinan síntomas de afectación de cerebelo y médula espinal; la distonía aparece en SCA1, SCA3, SCA6, SCA7, SCA14, SCA15 y SCA17, siendo la SCA3 (anteriormente llamada enfermedad de Machado-Joseph) la que con mayor frecuencia se presenta. ¹

N. Neurodegeneración asociada a Pantotenato Kinasa con acumulo cerebral de hierro. Anteriormente denominada enfermedad de Hallervorden-Spatz es un raro trastorno neurodegenerativo con una prevalencia estimada de 1 enfermo por 1 millón de individuos, ocasionada por la mutación en el gen PKAN localizado en el cromosoma 20. Aunque pueden existir casos de presentación en el adulto usualmente se manifiesta en la infancia con distonía oromandibular, distonía de miembros torácicos, distonía cervical y retraso global del neurodesarrollo; el Parkinsonismo y la retinitis pigmentosa pueden también estar presentes. Es posible encontrar acantocitos en el frotis sanguíneo. Clínicamente el paciente impresiona padecer parálisis cerebral. El diagnóstico se apoya en la imagen característica de ojos de tigre en la RM ocasionada por el acumulo de hierro en el globo pálido, únicamente existe el tratamiento sintomático. ¹

O. Neuroacantocitosis. Enfermedad genética de herencia autosómico recesiva donde se alteran las proteínas estructurales del eritrocito ocasionando su conversión a un acantocito. Se presenta con distonía de distribución focal o

segmentaria con compromiso craneal, cervical y laríngeo. Puede acompañarse de epilepsia, parkinsonismo y polineuropatía. Esta patología se manifiesta en edades tempranas con un curso indolente que dura de 6 a 10 años aproximadamente. ¹⁸

P. **Ataxia de Friedreich.** Es la causa hereditaria más común de ataxia con una prevalencia de 1 enfermo por cada 30 000 habitantes. En 98% de los casos se debe a una expansión de repetición de los tripletes GAA en el intrón 1 del gen FXN. Los niveles reducidos de frataxina impiden completar el transporte mitocondrial de electrones ocasionando alteración en el metabolismo celular del hierro. El inicio de esta enfermedad de herencia autosómica recesiva es en las primeras 2 décadas de vida presentando ataxia, hipotonía, reflejos pendulares, neuropatía y distonía usualmente cervical, oromandibular o de miembros torácicos. El cuadro clínico también puede incluir miocardiopatía y enfermedad pancreática. ¹⁹

Fisiopatología.

Resulta de la disfunción de los circuitos que conectan los ganglios basales con las áreas motoras corticales. De acuerdo al modelo tradicional en relación a la organización y función de los ganglios de la base, la **vía directa** (estriado - **globo pálido interno** (GPI) - tálamo - corteza) genera una influencia positiva que propicia el movimiento al reducir la inhibición que ejerce el GPI en el tálamo, mientras que la **vía indirecta** (estriado - **globo pálido externo** (GPE) - núcleo subtalámico de Luys - GPI - tálamo - corteza) ejerce un efecto agonista por el GPI sobre los movimientos indeseables o innecesarios en el tálamo. La alteración en el balance de las vías directa o indirecta ocasiona el trastorno cinético característico de la distonía. ²¹

La distonía genética es un trastorno primario de los ganglios basales aunque no se correlacione con alteraciones estructurales significativas. En cambio hay evidencia de alteraciones imagenológicas y anatomopatológicas cuando se trata de distonía secundaria. ²⁰

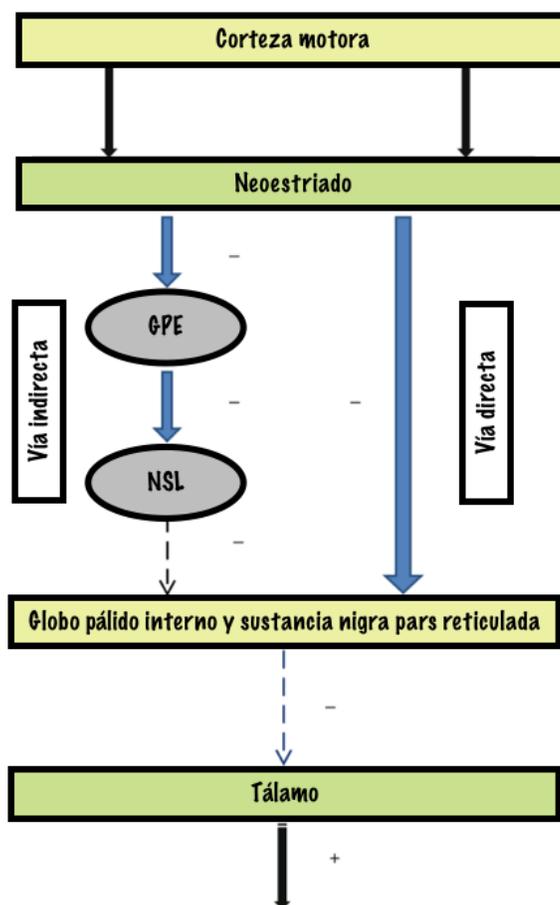


Figura 3. Alteración en los circuitos de los ganglios basales en la distonía. Mink et cols (1996) ³¹

Las alteraciones en el sensorio también pueden contribuir a la aparición de distonía. Se han identificado trastornos en la discriminación espacio temporal en pacientes con distonía focal que correlaciona con cambios estructurales en la corteza sensitiva primaria evidenciados por medio de estudios de RM cerebral, estos cambios en el procesamiento sensorial son la justificación para el fenómeno conocido como **truco sensorial**. ²¹

Hay evidencia de la participación del cerebelo en la fisiopatología de la distonía, esto se sustenta en que algunas formas de distonía secundaria involucran al cerebelo con un carácter neurodegenerativo como es el caso de la atrofia espinocerebelosa

donde los pacientes presentan distonía como parte del fenotipo clínico clásico de la patología. Actualmente se han propuesto 3 hipótesis para justificar la participación de los ganglios basales y el cerebelo enunciando lo siguiente:

1. Es frecuente la disfunción de ambos sistemas (ganglios de la base y cerebelo) en pacientes con distonía sin importar la etiología.
2. La función anormal de una de estas estructuras causa disfunción secundaria en la otra, con base en la relación anatómica y funcional que comparten.
3. El daño en los ganglios basales o cerebelo genera una reacción compensatoria del otro, puesto que ambos sistemas presentan una superposición funcional.

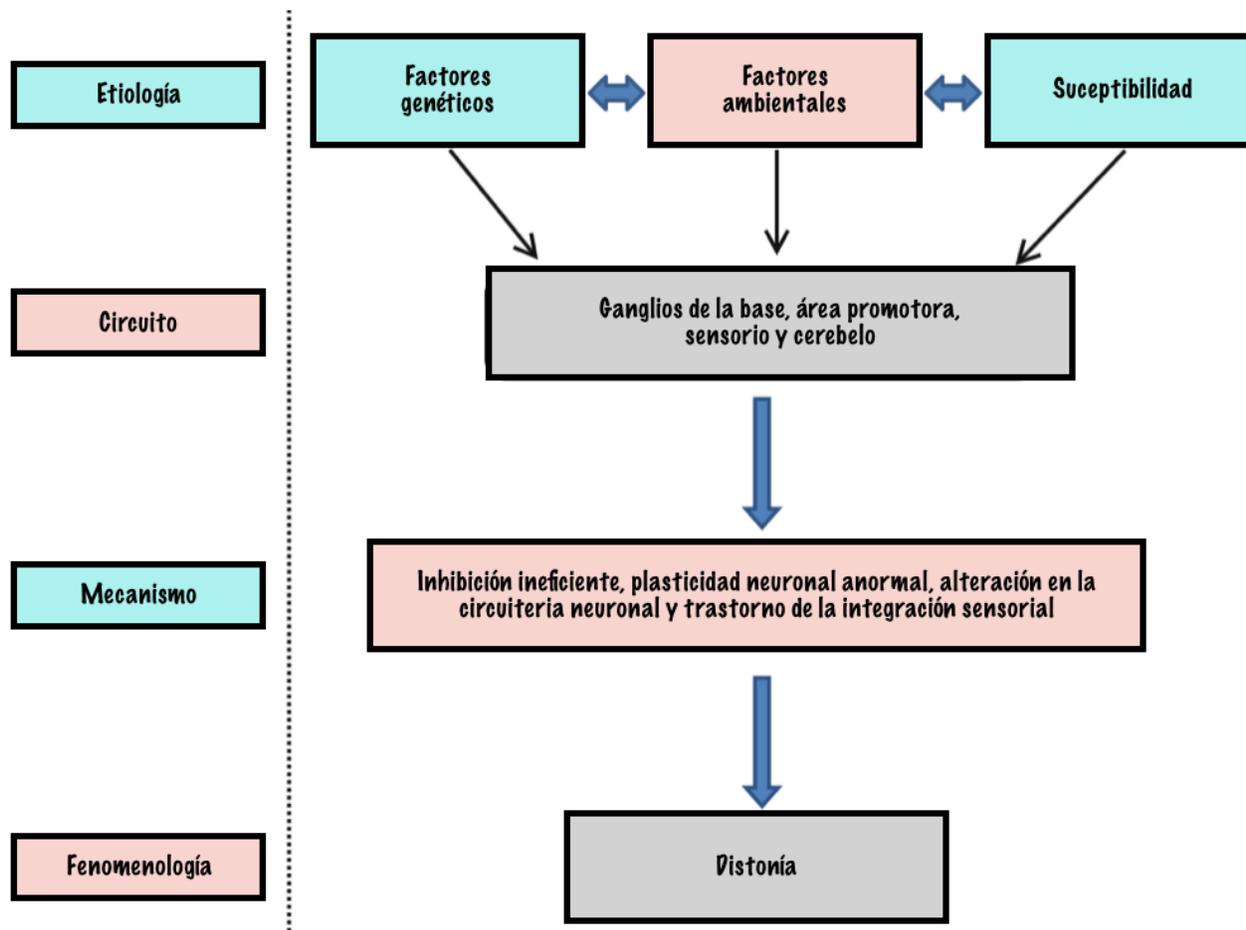


Figura 4. Proceso sistemático subyacente en distonía. Albanese, Lalli et cols (2012) ³⁰

Se ha involucrado de manera constante al sistema dopaminérgico como partícipe en la generación de distonía. Un ejemplo de esta afirmación es claro en los síndromes de distonía dopa respondedores, que se asocian a alteración en los genes necesarios para la síntesis de dopamina como: GCH1, TH y SPR, lo que resulta en niveles disminuidos de dicho neurotransmisor y sus metabolitos. Además, los fármacos antagonistas de la dopamina como los antipsicóticos pueden causar distonía secundaria y otros cuadros extrapiramidales.²³

Algunas alteraciones microscópicas se han reportado en ciertas formas de distonía, por ejemplo, **McNaught, K. (2004)**, reportó la presencia de inclusiones citoplasmáticas perinucleares neuronales de torsina 1A, ubiquitina y laminina A/C en la región del tronco cerebral en individuos con distonía genética por alteración en el complejo TOR1A. También se ha reportado pérdida de células de Purkinje y edema axonal (cuerpos de torpedo) en el cerebelo de pacientes post-mortem con distonía genética focal.²⁴

Características clínicas.

Distonía hace referencia a una contractura muscular sostenida e intermitente, la cual provoca movimientos o posturas anormales que pueden durar de minutos a horas. La distonía es mas evidente cuando el paciente intenta ejecutar un movimiento voluntario. La intensidad de la distonía es susceptible de empeorar con el estrés y la ansiedad. Un signo patognómico es la presencia del gesto antagonista también conocido como truco sensorial, el cual consiste en tocar una zona cercana a la distonía reduciendo así la intensidad de la misma, por ejemplo, tocar un extremo de la cara puede aliviar la torticolis. El truco sensorial representa una pista importante para la sospecha diagnóstica, sin embargo puede pasar desapercibido en la infancia.²⁶

Las manifestaciones tempranas de distonía comienzan en las primeras tres décadas de la vida, y en su mayoría tiene un inicio focal con posterior tendencia a la

generalización, afectando primero las extremidades inferiores extendiéndose después al tronco y por lo menos otras 2 regiones del cuerpo, este proceso ocurre en 70% de los pacientes y suele respetar la región craneal. En la mayoría de pacientes se puede observar inversión del pie y la denominada “marcha de paloma”²⁶

Las distonía focal del adulto incluye aquellas asociadas a alguna tarea; se manifiestan en la cuarta década de la vida y la mayoría de veces presentan alteración en miembros torácicos, siendo ejemplos la distonía del escritor o la del músico.²⁷

La discapacidad intelectual es un comórbido prevalente en la población con distonía, correlacionado anatómicamente con la densa red neuronal que comunica los ganglios basales con la corteza en general, especialmente la región prefrontal. En los pacientes pediátricos con distonía de etiología genética como es el caso de DYT1 se reporta un mejor funcionamiento cognitivo en las áreas del lenguaje y la función perceptual con respecto a la memoria de trabajo o velocidad de procesamiento. En niños se ha reportado una mayor prevalencia de discapacidad intelectual en los pacientes con distonía adquirida, presentando mayor alteración en el área de lenguaje, procesamiento sensorial y memoria visual.²⁶

Abordaje diagnóstico.

El primer paso en el diagnóstico de distonía consiste en identificar un trastorno de tipo hiperkinético como distonía. Es de interés recalcar que la presentación más frecuente teniendo en cuenta su distribución en el paciente pediátrico es la distonía generalizada mientras que en el adulto es más frecuente la distonía focal. Los datos más sugestivos de que estamos en presencia de una distonía incluyen el patrón de torsión y contractura, su exacerbación con la angustia o el estrés y la presencia de un gesto antagonista (su ausencia no excluye el diagnóstico). En los niños todos los movimientos deben de ser evaluados de acuerdo a su contexto de neurodesarrollo y sus padecimientos motores o concomitantes.¹⁷

Trastornos del movimiento similares a distonía	
Localización	Tipo de trastorno
Distonía craneal	Tics y estereotipias
Distonía cervical	Tics, estereotipias, patología vestibular, torticollis muscular congénita, torticollis paroxística benigna de la infancia, tumores de fosa posterior, malformación de Chiari, trastornos de la unión cráneo-cervical siringomielia, síndrome de Sandifer, artritis idiopática juvenil
Distonía truncal	Escoliosis, síndrome de persona rígida
Distonía de las extremidades	Movimientos normales del desarrollo, estereotipias, tics, miotonía, neuromiotonía, calambres, rigidez, espasticidad, crisis epilépticas de inicio focal con componente motor, espasmo muscular, pseudoatetosis
Distonía generalizada	Onanismo, opistotonos, síndrome de persona rígida

Tabla 2. Trastornos del movimiento según su localización similares a distonía en la infancia y adolescencia. Van Egmond et cols (2014) ²¹

Una vez identificado el trastorno del movimiento como distonía se procederá a realizar la respectiva evaluación de acuerdo a los 2 ejes diagnósticos propuestos por la MDS en el año 2013. ¹⁸

El segundo paso en el abordaje de distonía es verificar la exposición a algún medicamento o agente tóxico que pueda estar ocasionando la distonía. El tratamiento consiste en suspender el medicamento causante y evitar exposición posterior. En caso de ser posible se sugiere la desintoxicación. ¹⁸

El tercer paso es considerar la posibilidad de que se trate de una distonía adquirida; existen banderas rojas que nos pueden hacer sospechar de este tipo de entidades y es especialmente importante identificar aquellas causas que son susceptibles a un tratamiento. ¹⁹

Pistas diagnósticas y estudios complementarios sugeridos para el abordaje de distonía adquirida		
Cuadro clínico	Diagnóstico diferencial	Estudios a solicitar
Distonía de inicio agudo o rápidamente progresiva	Lesión estructural Patología sistémica	Neuroimagen
Distonía unilateral	Lesión estructural Parálisis cerebral Enfermedad desmielinizante	Neuroimagen
Distonía con síntomas neuropsiquiátricos	Encefalitis autoinmune Neuroinfección	Anticuerpos en LCR Neuroimagen Análisis de LCR
Distonía con crisis epilépticas	Lesión estructural Encefalitis autoinmune Neuroinfección	Anticuerpos en LCR Neuroimagen Análisis de LCR
Distonía con signos sugestivos de encefalitis	Encefalitis autoinmune Neuroinfección	Anticuerpos en LCR Neuroimagen Análisis de LCR
Distonía con antecedente de padecimiento perinatal	Parálisis cerebral	Neuroimagen

Tabla 3. Datos clínicos prominentes para el abordaje de distonía adquirida y estudios complementarios de acuerdo al diagnóstico diferencial. Van Egmond et cols (2014) ²¹

Posteriormente se tendrá que estudiar con análisis de laboratorio de extensión a cualquier niño sin datos evidentes que sugieran una causa específica de distonía adquirida. Especialmente se tienen que solicitar los estudios que permitan identificar causas tratables. ¹⁸

Además de los estudios en suero y LCR se recomienda a la par realizar una prueba con levodopa y carbidopa; el objetivo de este reto es diagnóstico y terapéutico. La dosis inicial recomendada es de 1 mg/kg/día para incrementarse gradualmente hasta alcanzar la respuesta terapéutica, la dosis máxima, la aparición de efectos adversos o lo que suceda primero. La mayoría de los pacientes responden a una dosis de 4 a 5 mg/kg/día dividido en 2 o 3 tomas. Este tratamiento debe administrarse al menos 3 meses para considerarse como no efectivo. ¹⁹

Estudios de laboratorio para investigar errores innatos del metabolismo tratables que cursan con distonía		
Estudio de laboratorio	Muestra	Patología
Ácidos orgánicos	Orina	Acidemias orgánicas
Lactato	Plasma	Acidemias orgánicas Citopatías mitocondriales
Acilcarnitinas	Plasma	Acidemias orgánicas
Cobre y ceruloplasmina	Plasma	Enfermedad de Willson
Manganeso y biotinidasa	Plasma	Distonía por depósito de Mn Deficiencia de biotinidasa
Ácido Úrico	Plasma	Síndrome de Lesch-Nyhan
Glucosa	Plasma LCR	Deficiencia de Glut-1
Folatos	LCR	Deficiencia en SNC de folatos

Tabla 4. Estudios de laboratorio para investigar errores innatos del metabolismo susceptibles a tratamiento que cursan con distonía como manifestación cardinal. Van Egmond et cols (2014) ²¹

Por último y de manera simultánea a los estudios de laboratorio y al reto terapéutico con levodopa y carbidopa deberán solicitarse los estudios genéticos disponibles, entre los que se pueden mencionar SNG o paneles genéticos con los cuales se pueden abordar muchas de las causas genéticas posibles. Para los casos donde el abordaje no ha sido concluyente se recomienda referencia a un centro de atención de tercer nivel especializado en distonía. ¹⁷

La SNG ha permitido el desarrollo de paneles genéticos para distonía donde se ha vuelto mas rentable la búsqueda dirigida de varios genes asociados al padecimiento que la detección individual o global de genes potencialmente implicados. ¹⁷

Los estudios genéticos para distonía tienen un papel crucial para el diagnóstico definitivo y también pueden influenciar las decisiones terapéuticas. Es importante recalcar que no existe un estudio genético de primera elección, cada estudio ha mostrado ser superior al resto bajo ciertas condiciones. Los paneles genéticos tienen ventajas únicas que se adaptan bien a la naturaleza dinámica del diagnóstico etiológico de la distonía donde la lista de genotipos y fenotipos esta en constante expansión.

Cada año los genes incluidos en estos paneles genéticos va aumentando considerablemente, ofreciendo combinaciones únicas, los paneles Sheffield incluyeron 73 genes para el 2019, Centogene contaba con 88 para la misma fecha y por parte de Invitae se ofrecían 23 genes a secuenciar.¹⁸

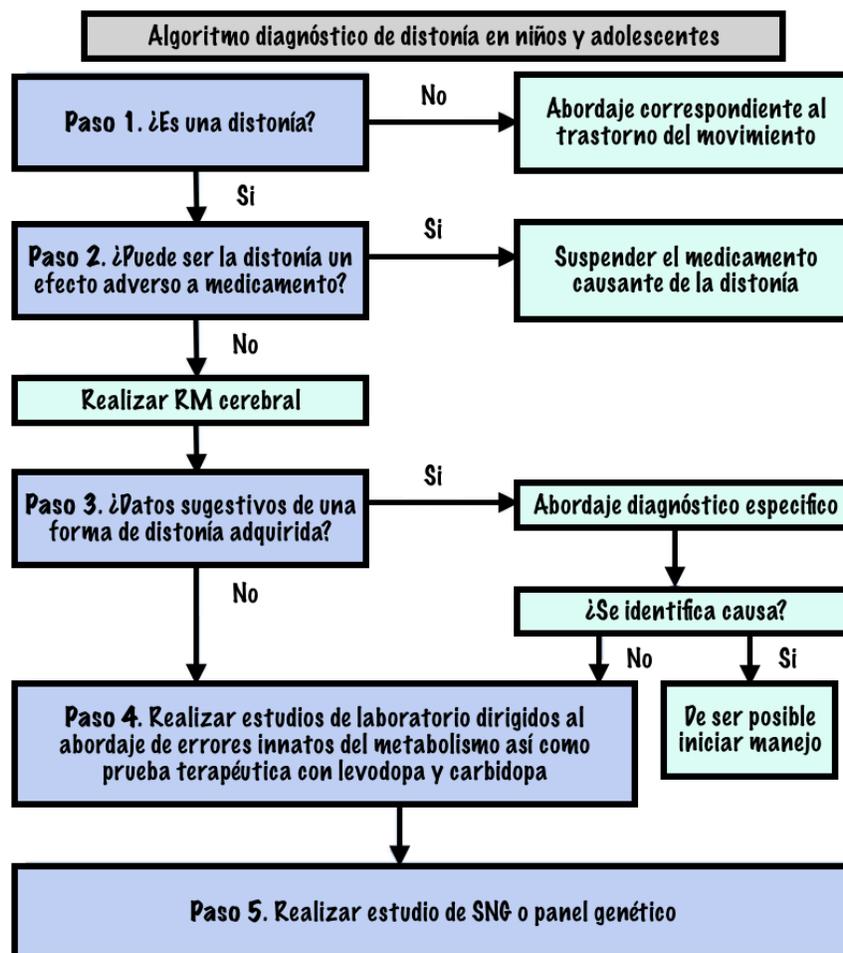


Figura 5. Abordaje diagnóstico de distonía en niños y adolescentes. Van Egmond et cols (2014)²¹

Tratamiento.

A pesar del incremento en el conocimiento con respecto a la fenomenología de la distonía el tratamiento ha permanecido en su mayoría sintomático. La meta es reducir los movimientos involuntarios, corregir las posturas anormales, prevenir las contracturas, reducir el dolor, y mejorar la función, independencia y calidad de vida. Los esquemas terapéuticos deberán ser ajustados para cada niño y niña que en su mayoría necesitarán una combinación de los fármacos disponibles así como complementarse con terapias no farmacológicas. ²⁷

La distonía es una enfermedad refractaria al tratamiento debido a su compleja fisiopatología y a las múltiples etiologías que la producen. **Roubertie, C. (2012)**, publicó una revisión de los tratamientos disponibles para distonía en pacientes pediátricos, sugiriendo iniciar con levodopa y carbidopa, en caso de no presentar mejoría el siguiente paso recomendado es agregar un fármaco anticolinérgico como por ejemplo trihexifenidilo. Las siguientes alternativas propuestas se relacionan con la presentación individual del paciente como por ejemplo: toxina botulínica para distonía focal o bajas dosis de benzodiacepinas y relajantes musculares en el caso de distonía generalizada, también se pone a consideración la ECP para distonía genética o aquellas que han mostrado farmacoresistencia. Por último en algunos pacientes con distonía adquirida y teniendo en cuenta la etiología, el tratamiento puede ir dirigido a corregir el trastorno subyacente consiguiendo mejoría completa o parcial. ²⁸

Toxina Botulínica.

La introducción de la toxina botulínica en 1980 representa el mayor avance terapéutico para el manejo en distonía. En el estudio de **Richardson, P. (2017)**, se refirió a la toxina botulínica como el tratamiento mas utilizado en frecuencia, correspondiendo al 61% de los 2026 pacientes con distonía aislada de su muestra. El mecanismo de acción consiste en causar bloqueo neuromuscular impidiendo la entrada de calcio a la terminal presináptica inhibiendo la liberación de acetilcolina; se ha usado

para todas las formas de distonía focal y segmentaria, administrándose directamente en los músculos afectados. El beneficio terapéutico aparece en un periodo de una semana y persiste por tres o cuatro meses de acuerdo a la dosis y potencia de efecto. Los efectos adversos mas reportados son transitorios e incluyen debilidad local. ¹⁸

Levodopa.

Levodopa es un precursor de las catecolaminas: dopamina, noradrenalina y adrenalina capaz de penetrar la **barrera hematoencefálica** (BHE) convirtiéndose en dopamina en SNC. Se administra en conjunto con un medicamento inhibidor de la dopa descarboxilasa llamado carbidopa el cual inhibe la conversión periférica de levodopa a dopamina en los tejidos periféricos limitando así los efectos adversos.

Es la primera elección para el tratamiento de la distonía dopa respondedora. En vista de la mejoría dramática que se ha reportado en algunos pacientes con la terapia de levodopa, un reto terapéutico se recomienda como primera linea en cualquier niño con probable distonía dopa respondedora o distonía de causa desconocida. No se ha reportado beneficio en otros tipos de distonía según **Pozin, I. (2014)**.

Anticolinérgicos.

Los fármacos anticolinérgicos son altamente efectivos para el tratamiento de distonía generalizada y segmentaria en comparación con la de tipo focal. Generan bloqueo colinérgico en los receptores muscarínicos del cuerpo estriado inhibiendo así la transmisión dopaminérgica. Trihexifenidilo es uno de los medicamentos mas estudiados en este grupo. En el ensayo clínico doble ciego aleatorizado con placebo de **Burke, R. (1986)**, se reportó que 71% de los pacientes que recibieron tratamiento con trihexifenidilo para distonía generalizada presentaron mejoría, mostrando beneficio por aproximadamente un periodo dos años en el 42% de los casos. La mejor estrategia para su posología es iniciar con dosis bajas y posteriormente titular al ascenso de manera muy lenta reduciendo así la aparición y severidad de los efectos adversos.

La tasa de efectos adversos de este grupo de medicamentos es elevada e incluye: visión borrosa, xerostomía, retención urinaria aguda, constipación y alteraciones cognitivas. Estos fármacos son particularmente bien tolerados por los pacientes pediátricos. En el estudio de **Lumsden, D. (2016)**, 52.3% de los pacientes suspendieron el manejo con trihexifenidilo debido a los efectos adversos.^{19, 20}

Antidopaminérgicos.

Los fármacos antidopaminérgicos actúan inhibiendo el transportador amino vesicular de tipo VMAT2 el cual esta encargado del transporte sináptico de los neurotransmisores monoaminérgicos. Este grupo de medicamentos incluye la tetrabenazina, la cual ha demostrado efectividad en pacientes con distonía, así como en otros trastornos del movimiento hiperkinéticos como tics y corea. Sus efectos adversos incluyen somnolencia, parkinsonismo, acatisia y depresión, limitando su uso en la mayoría de los casos. Otros medicamentos como haloperidol pueden exacerbar la distonía por lo que su uso no esta recomendado como mantenimiento.²²

Baclofeno.

Es un derivado del neurotransmisor inhibidor GABA, se une al L-isomero GABA-B que actúa como agonista gabaérgico. Este fármaco causa inhibición de la entrada de calcio reduciendo así la excitabilidad neuronal en el cerebro y de manera mas potente en la médula espinal provocando relajación muscular. El baclofeno vía oral tiene poca penetrancia en el SNC. Los efectos adversos ocurren entre 20 y 30% de los pacientes incluyendo: somnolencia, mareo, fatiga, constipación, nausea y también hipotonía. Es importante señalar que el baclofeno no puede ser interrumpido abruptamente puesto que puede generar síntomas de supresión como son: empeoramiento de la distonía, confusión, alucinaciones, crisis epilépticas, hipertermia, rabdomiolisis y falla orgánica múltiple. La evidencia sugiere mayor eficacia en la administración intraventricular e intratecal que en la administración vía oral.²³

Benzodiacepinas.

Las benzodiacepinas son un tratamiento recurrente para distonía en la infancia. Generan relajación muscular actuando en el receptor GABA-A incrementando la frecuencia de apertura de canales de cloro aumentando así la permeabilidad celular y causando hiperpolarización, como resultado se inhibe el potencial de acción neuronal. Esta familia de medicamentos se considera de segunda o tercera línea para el manejo de distonía. Las benzodiacepinas (diazepam, clonazepam, midazolam y lorazepam) son el tratamiento mas utilizado en todos los tipos de distonía aislada según lo descrito por **Pirio, R. (2017)**. La dosificación esta adaptada con base al manejo en epilepsia y parálisis cerebral. Los efectos adversos mas frecuentes son: sedación, sialorrea, cambios conductuales, aumento de secreciones y depresión respiratoria, limitando su uso regular en pacientes pediatricos. ^{24, 25}

La terapia física tiene por objetivo mejorar la postura, el rango de movimiento y prevenir la aparición de contracturas. Se ha demostrado mayor beneficio en la combinación de terapia física y aplicación de toxina botulínica que en cualquiera de estas dos opciones terapéuticas de manera independiente. ¹⁸

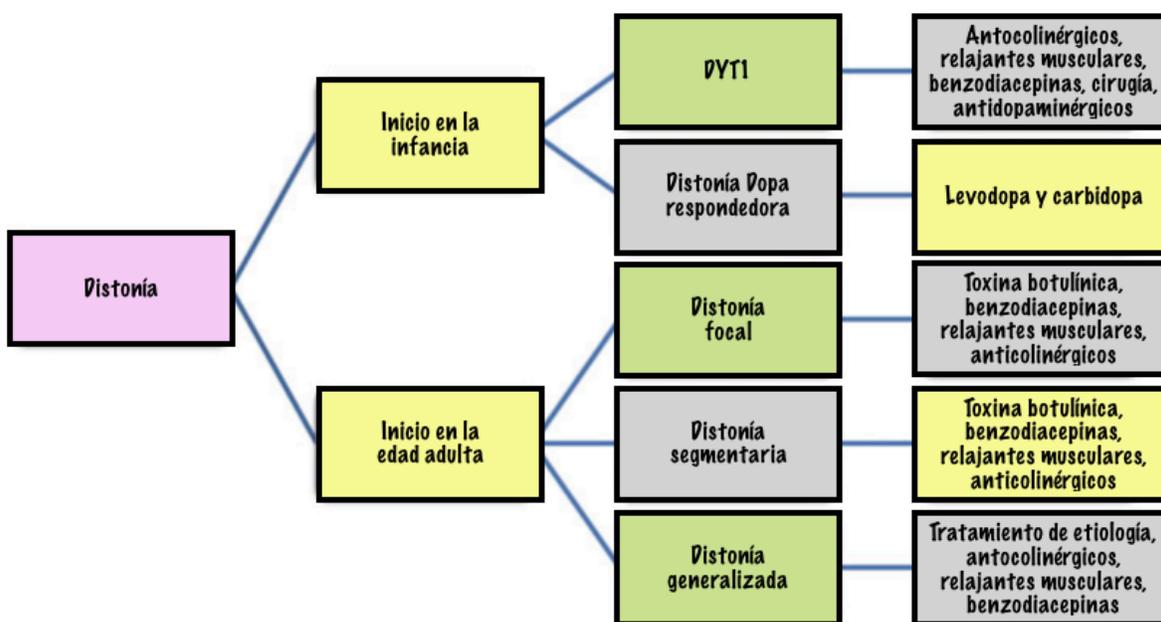


Figura 6. Esquema general de tratamiento para distonía. Van Egmond et cols (2014) ²¹

Estimulación cerebral profunda.

La ECP ha surgido como una alternativa terapéutica para distonía en pacientes pediátricos en las últimas décadas. Se ha considerado de elección especialmente en los pacientes con refractariedad a tratamiento o que presentan efectos adversos severos asociados a sus esquemas de mantenimiento. ²⁶

El sustento terapéutico de la ECP es la estimulación eléctrica de una región cerebral mediante la implantación quirúrgica de un microelectrodo. Los electrodos están conectados de manera superficial a un generador de pulso el cual depende de frecuencia, amplitud y rango de pulso. Al estimular el GPI (único blanco aprobado por la FDA) se interrumpe la comunicación patológica del tálamo con la corteza cerebral reduciendo así los síntomas distónicos. ²⁷

Se ha encontrado una mejor respuesta en aquellos pacientes sin deformidades esqueléticas, con distonía de menor severidad, menor edad y menor tiempo de exposición a la enfermedad. ²⁶

Recientemente se ha descrito la colocación de ECP como el tratamiento de elección en los casos de distonía genética de tipo monogénico. En DYT1 aproximadamente 90% de los pacientes han presentado mejoría posterior a su implantación. Los pacientes con DYT6 se benefician en 60% de los casos y en DYT11 se ha encontrado beneficio hasta en 50% de los pacientes. De todas las distonía monogénicas la mejor respuesta se ha reportado hasta el momento en DYT1. ²⁷

En el caso de los niños con distonía genética puede resultar extraordinariamente efectivo, regresando cercanamente a la normalidad a un niño notablemente discapacitado. Este método no resulta igualmente eficaz para aquellos pacientes con distonía adquirida. ²⁸

La complicación mas frecuentemente presentada es disartria, pero también se han reportado: corea, parestesias, micrografía, parkinsonismo y bradicinesia. En relación a la colocación se ha descrito aparición de hemorragias intraparenquimatosas, hematomas intracraneales e infecciones asociadas al procedimiento. ²⁹

Además de mejorar en el aspecto motor se han encontrado resultados favorables en relación a calidad de vida, disminución del dolor, bienestar neuropsicológico e independencia. Se ha descrito que los pacientes mejoran también los procesos de atención, aprendizaje así como una gran cantidad de procesos cognitivos. ³⁰

En la revisión Cochrane de **Rodrigues, FB. (2019)**, se analizaron 2 ensayos clínicos randomizados con un total de 102 participantes adultos, evaluando el beneficio y la respuesta terapéutica en un periodo de 3 a 6 meses con ECP en el GPI para pacientes con distonía focal y generalizada. Las conclusiones del estudio son que la ECP del GPI reduce la severidad de los síntomas, mejora la condición clínica e incrementa la capacidad funcional de los individuos con distonía focal, segmentaria y generalizada. ³¹

Estado distónico.

También conocido como tormenta distónica o crisis distónica corresponde a una de las pocas urgencias dentro de los trastornos del movimiento. Se considera un fenómeno infradiagnosticado y de reporte infrecuente, de carácter heterogéneo en lo que respecta a su etiología, patogenia, presentación, evolución y desenlace. ³²

Descrito por primera vez por Jankovic y Penn, el estado distónico es una emergencia neurológica infrecuente definida como un empeoramiento agudo de la distonía con necesidad de hospitalización urgente. 10% de los pacientes con distonía presentarán un estado distónico a lo largo de su vida y aproximadamente 70% de los casos ocurre en niños y adolescentes. ³²

El estado distónico aparece gradualmente después de semanas o meses en un paciente con distonía, también puede presentarse en el contexto de una distonía de presentación aguda sin trastorno del movimiento previo. La distonía adquirida tiene mayor propensión al desarrollo de estado distónico, correspondiendo al 38% de los casos. Cualquier forma de distonía tiene el potencial de generar un estado distónico.³⁷

Se identifica un factor desencadenante aproximadamente en 65% de los casos de estado distónico. Entre los **principales desencadenantes** se enumeran las infecciones en 52% de los casos (principalmente gastroenteritis con deshidratación), los ajustes farmacológicos en 30% de los casos, fármacoinducido (pimozida, haloperidol, metoclopramida, clonazepam, clozapina y litio) trauma, procedimientos quirúrgicos en 7% de los casos, anestesia, desequilibrios metabólicos o hidroelectrolíticos reportados en 5% de los casos, estrés, dolor, reflujo gastroesofágico, constipación e inclusive la pubertad puede precipitar un evento de esta severidad. Otros escenarios que se han relacionado son fallas en el hardware del ECP descrito en hasta 5% de los casos, disfunción de bomba intratecal de baclofeno o eventualidades con la infusión de benzodiazepinas. En 30% de los casos no se identifica un factor asociado.³⁷

Se propone el término pre-estado distónico para identificar al cuadro precedente. El reconocimiento y la intervención temprana son los pilares terapéuticos en esta entidad, teniendo como objetivo la prevención de la evolución y a su vez la aparición de complicaciones. No existe un punto de cohorte o marcador para definir el momento en el que el paciente establece un estado distónico.³³

No hay criterios establecidos hasta la fecha para el diagnóstico de estado distónico, sin embargo se ha dado relevancia al **compromiso en la ventilación**.³³

Algunos criterios considerados para definir el estado distónico según **Garone, G. (2019)**, son: severo empeoramiento con respecto a la condición basal del paciente, fracaso en el manejo farmacológico de mantenimiento, necesidad de incremento en las dosis habituales o adición de un nuevo fármaco por falta de respuesta terapéutica

suficiente, por ultimo también se tiene en cuenta la necesidad de ingreso hospitalario, incluyendo la hospitalización en **unidad de cuidados intensivos** (UCI), se sugiere que aproximadamente 30% de los pacientes requieren ingreso a UCI. ³⁶

Las complicaciones incluyen dolor severo, cansancio extremo, insuficiencia respiratoria, alteraciones metabólicas como rabdomiolisis o lesión renal. Puede ser una condición extremadamente difícil de tratar y aún no se cuenta con una descripción satisfactoria de sus características clínicas en la infancia. En la revisión de **Fasano, D. (2012)**, se registraron 89 episodios de estado distónico en 69 pacientes de los cuales 60% eran pacientes menores de 15 años, estos se clasificaron en **estado distónico tónico** (contracciones sostenidas y posturas anormales) y **estado distónico fascico** (contracciones rápidas y repetitivas). La variante tónica es la mas frecuente, se presenta en hasta 60% de los casos. ³⁴

En lo que respecta a las complicaciones se incluye la insuficiencia respiratoria que se asocia a distonía bulbar, espasmo de los músculos respiratorios, distonía diafragmática, fatiga ventilatoria, neumonía por aspiración, y fracaso ventilatorio secundario al manejo farmacológico. Los desequilibrios metabólicos presentes en estado distónico comprenden: incremento en la CPK (5 veces por encima del valor normal o > de 1000 IU/L) el cual se presenta en hasta 25% de los casos siendo el mas frecuente, mioglobinuria, mioglobinemia, alteraciones electrolíticas y desequilibrio ácido-base. La hipertermia también puede asociarse a la tormenta distónica. ³⁵

En cuanto al tratamiento es posible iniciar con las intervenciones terapéuticas antes de establecerse el estado distónico, (pre-estado distónico) con dosis bajas de sedantes que pueden contribuir a abortar el evento, prefiriéndose el uso de benzodiacepinas, gabapentina, clonidina o amitriptilina. ³⁶

La tendencia actual es el tratamiento temprano y agresivo. Cuando el estado distónico esta establecido se recomienda que la atención continúe en UCI, habrá que

vigilar la necesidad de asegurar la vía aérea, proporcionar fluidoterapia óptima, antibioticoterapia, requerimientos nutricionales y antipiréticos.³⁷

Para el manejo del estado distónico se recomienda el uso de benzodiazepinas intravenosas, se prefiere midazolam por su efecto indirecto como relajante muscular y mecanismo rápido de acción, tendrá que ser titulado al ascenso hasta el control de los síntomas. En caso de un cuadro refractario se tendrá que valorar el uso de agentes anestésicos o relajantes musculares polarizantes y no polarizantes. Es necesario recordar que los periodos continuos y regulares de sueño pueden favorecer el control en estado distónico, siendo un recurso útil y seguro.³⁸

El tratamiento se compone de 2 ejes, el **primer eje** es tratar el factor precipitante que como se mencionó previamente en su mayoría corresponde a infecciones y el **segundo eje** es el manejo farmacológico para el estado distónico, esto incluye benzodiazepinas intravenosas como primera línea, esta reportado que en los casos mas severos se puede utilizar sedación con anestésicos como propofol o barbitúricos, también relajantes musculares, baclofeno intratecal e inclusive colocación de ECP.³⁸

Calidad de vida.

En cuanto a la calidad de vida se reconoce que esta notablemente disminuida en los pacientes con distonía. Múltiples factores pueden deteriorar la calidad de vida, especialmente los relacionados a la discapacidad motora. El segundo factor mas importante en relación a este apartado es el dolor, el cual esta presente en 75% de los pacientes. Las formas generalizadas de distonía afectan casi todas las actividades de la vida cotidiana como la marcha y la motricidad fina. La distonía focal relacionada a alguna actividad (profesional) puede impedir especialmente el desarrollo laboral.³⁹

En contraste las comorbilidades psiquiátricas son independientes de la severidad de la distonía, principalmente se presentan en frecuencia ansiedad y depresión, siendo factores de impacto para la calidad de vida y para la respuesta terapéutica.³⁹

4. Planteamiento del problema.

La distonía es una patología relativamente infrecuente, sin embargo, la incidencia y prevalencia de esta enfermedad demuestran que se trata de una entidad en aumento, con mayor índice de diagnóstico en los últimos años a razón de la evolución en los recursos para avanzar en su abordaje. Vale la pena su difusión entre los médicos de primer contacto que tengan posibilidad de valorar niños con trastornos hipercinéticos del movimiento, incluyendo médicos generales, pediatras, neurólogos y otros profesionales de la salud.

Desafortunadamente la información disponible para revisión sobre esta enfermedad esta limitada en cantidad, con publicaciones estadounidenses y europeas, así como poblaciones de adultos, siendo menos estudiada la población pediátrica la cual presenta notables diferencias en las características fundamentales del padecimiento con respecto a los adultos por lo cual no son equiparables. Es importante mencionar que las series de casos sobre distonía en países latinoamericanos con poblaciones similares a la nuestra son escasas, por lo que no contamos con datos estadísticos relevantes que pueden denotar diferencias clínicas y epidemiológicas con respecto a las razas más estudiadas como la caucásica o la oriental.

Por último, en los países en vías de desarrollo el diagnóstico de la etiología depende principalmente de una buena anamnesis que incluya los datos clínicos imprescindibles, que necesitan ser conocidos por el facultativo, así como de una exploración física completa con especial cuidado en el examen neurológico específico, y estudios relativamente sencillos de gabinete como son por ejemplo: análisis séricos de laboratorio, RM cerebral, punción lumbar o la espectometría de masas en tandem, tomando recientemente mayor relevancia otros estudios complementarios como los paneles genéticos o la SNG cuyo papel es necesario conocer con mayor detalle en la población pediátrica y que ha conseguido acelerar la latencia del diagnóstico de este tipo de padecimientos permitiendo intervenciones oportunas y menor índice de discapacidad al ofrecer estrategias farmacológicas tempranas.

Pregunta de investigación.

¿Cuales son las características clínicas y demográficas de la distonía en los pacientes pediátricos de entre 0 y 18 años del Instituto Nacional de Pediatría ingresados al servicio de neurología pediátrica en el periodo comprendido entre el año 2015 al año 2021?

5. Justificación.

Magnitud: La importancia de realizar este estudio radica en la utilidad clínica, taxonómica y demográfica que representará para el profesional de la salud conocer los datos más frecuentes a presentar en los pacientes con distonía y permitir difundir cuales son las etiologías y presentaciones mas frecuentes en nuestra población infantil. A su vez identificar las características demográficas que reflejan mayor riesgo de complicaciones y peor pronóstico a corto y largo plazo permite un mejor manejo de estos pacientes a raíz de una pronta derivación al nivel correspondiente, así como la implementación de tratamientos apropiados e incluso el reconocimiento de aquellas causas susceptibles a tener un manejo definitivo, esto culminará en una terapéutica multidisciplinaria que sin duda beneficiará al enfermo.

Trascendencia: Reportar el perfil clínico y demográfico en la población mexicana con esta patología representaría un gran recurso diagnóstico y epidemiológico para los médicos, quienes al darse cuenta de la considerable incidencia y prevalencia de la distonía, así como las implicaciones de un diagnóstico y tratamiento oportuno se verán interesados en conocer mas, logrando realizar un interrogatorio apropiado buscando las manifestaciones clínicas clásicas y facilitando el examen físico necesario para un mejor abordaje de la enfermedad.

Otro de los aspectos cruciales se basa en identificar cuales son las etiologías mas frecuentes en nuestra población, puesto que aporta información valiosa en lo que se refiere al pronóstico, ofreciendo también en algunos casos un recurso terapeutico

definitivo. Es de interés mencionar que con base a los datos clínicos y a la etiología algunos pacientes pueden ser candidatos a tratamientos vanguardistas como la ECP, esta última intervención terapéutica por su alto costo y baja disponibilidad requiere de una gran destreza en el proceso de selección de los pacientes aptos para su aplicación, por este motivo este estudio puede servir como un recurso útil para compartir nuestra experiencia y facilitar la selección de candidatos al procedimiento.

Vulnerabilidad: Las causas que ponen en riesgo dar respuesta a la pregunta de investigación incluyen las siguientes.

- **Complejidad nosológica.** Debido a que múltiples términos se han usado de manera indistinta para denominar a la misma patología puede complicarse la búsqueda de aquellos pacientes con distonía, especialmente las que han sido erróneamente diagnosticados o se encuentren clasificados con respecto a una patología secundaria. Para la búsqueda de los pacientes en el archivo del Instituto Nacional de Pediatría se usó el código G24, correspondiente al diagnóstico de distonía, sin embargo existen 12 diagnósticos derivados del principal con códigos similares, así como una amplia gama de patologías que tienen a la distonía como uno de sus principales signos clínicos.

- **Falta de información registrada en expedientes.** La posibilidad de existir sesgo de información en los expedientes puede impactar de manera considerable en el estudio, puesto que generará complicaciones para el registro de las variables, así como en la posterior interpretación de los resultados en el análisis estadístico. Es importante mencionar que no todos los pacientes fueron evaluados siguiendo las recomendaciones de la MDS con los 2 ejes diagnósticos de distonía lo cual representa un obstáculo para la adecuada clasificación.

Factibilidad: El Instituto Nacional de Pediatría es un hospital de tercer nivel el cual es centro de referencia para todo el país, lo que permite aportar una muestra suficiente para realizar el estudio que se pretende.

A su vez el hospital cuenta con un servicio de neurología infantil, con médicos acreditados capaces de realizar el diagnóstico de distonía así como la actualización necesaria para clasificar apropiadamente este padecimiento en acuerdo con las especificaciones de la MDS en el 2013. Por último, el Instituto tiene también el equipo multidisciplinario necesario para la evaluación adecuada de estos pacientes, así como los auxiliares diagnósticos de laboratorio y gabinete indispensables para el abordaje así como experiencia en los tratamientos de vanguardia como por ejemplo ECP.

6. Objetivo general.

Describir las características clínicas y demográficas de la distonía en los pacientes pediátricos de entre 0 y 18 años del Instituto Nacional de Pediatría ingresados al servicio de neurología pediátrica en el periodo comprendido entre el año 2015 al año 2021.

Objetivos específicos.

- Conocer cuales son las características clínicas relacionadas al eje 1 de distonía (edad de inicio, distribución, patrón temporal, variabilidad y características asociadas) presentes en los pacientes pediátricos de entre 0 y 18 años del Instituto Nacional de Pediatría ingresados al servicio de neurología pediátrica en el periodo comprendido entre el año 2015 al año 2021.

- Revisar cuales son las causas relacionadas al eje 2 de distonía (patología en SNC y etiología) presente en los pacientes pediátricos de entre 0 y 18 años del Instituto Nacional de Pediatría ingresados al servicio de neurología pediátrica en el periodo comprendido entre el año 2015 al año 2021.

7. Hipótesis.

No aplica por tratarse de un estudio descriptivo.

8. Material y métodos.

Diseño del estudio.

Estudio observacional, retrospectivo, transversal, retrolectivo, descriptivo, homodémico, no probabilístico, histórico y documental.

Población objetivo.

Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de distonía en el Instituto Nacional de Pediatría ingresados al servicio de neurología pediátrica en el periodo comprendido entre el año 2015 al año 2021.

Criterios de inclusión.

1. Pacientes de 0 a 18 años de edad.
2. Pacientes de cualquier sexo.
3. Pacientes con distonía focal, segmentaria, multifocal o generalizada.
4. Pacientes con distonía aislada o distonía combinada.
5. Pacientes con distonía genética o adquirida.
6. Pacientes que fueron ingresados en el servicio de neurología pediátrica con diagnóstico de distonía en el periodo establecido para el análisis.

Criterios de exclusión.

- Expedientes que no incluyan historia clínica.
- Expedientes que no incluyan nota de egreso.
- Expedientes que no incluyan información necesaria para el registro de variables.

Descripción general del estudio.

Los expedientes elegibles con diagnóstico de distonía código **CIE10-G24** se captarán a través del departamento de informática médica de entre los pacientes ingresados en el servicio de neurología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría. Se evaluarán los expedientes en los pacientes que se cumplan con los criterios de

inclusión y se realizará la recolección de datos en el formato anexo en el texto. Completada la recolección de los datos, se procederá a realizar el análisis estadístico correspondiente a cada variable, realizando estadística descriptiva, enfocado en medidas de tendencia central y posteriormente se publicarán los datos obtenidos.

Operacionalización de variables.

EJE 1 “Características clínicas”				
Número	Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Medición
1	Edad de inicio	Número entero en años desde el nacimiento del paciente hasta el día del diagnóstico hospitalario	Cualitativa nominal policotómica Categoría	Lactancia Niñez Adolescencia
2	Distribución	Sitio anatómicamente comprometido el cual presenta la manifestación clínica de la enfermedad	Cualitativa nominal policotómica Categoría	Focal Segmentaria Multifocal Generalizada
3	Patrón temporal	Carácter evolutivo de la patología a lo largo de un periodo de tiempo	Cualitativa nominal dicotómica Categoría	Estática Progresiva
3.1	Variabilidad	Característica propia del padecimiento determinada por su comportamiento	Cualitativa nominal policotómica Categoría	Persistente Acción dependiente Fluctuación diurna Paroxística
4	Características asociadas	Padecimientos asociados que pueden aparecer o estar ausentes en el contexto de una enfermedad principal	Cualitativa nominal dicotómica Categoría	Aislada Combinada
EJE 2 “Etiología”				
Número	Variable	Definición	Dimensión	Medición
5	Patología en SNC	Evidencia de degeneración relacionada a patología estructural que sugiera compromiso neuronal	Cualitativa nominal policotómica Categoría	Neurodegenerativo Con lesión estructural Sin lesión estructural
6	Etiología	Juicio clínico sobre el estado definitivo de un paciente identificando una enfermedad o entidad nosológica	Cualitativa nominal policotómica Categoría	Genético Adquirido Idiopático

9. Tamaño de la muestra.

Se analizarán todos los expedientes que cumplan con los criterios de inclusión en los registros del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido del año 2015 al año 2021, no se hará cálculo del tamaño de la muestra, se realizará a conveniencia.

10. Análisis estadístico.

Se realizará un análisis descriptivo de las variables continuas mostrando medidas de tendencia central y de dispersión. Se presentarán frecuencias y proporciones de las variables categóricas.

11. Presupuesto.

Estudio sin subvención.

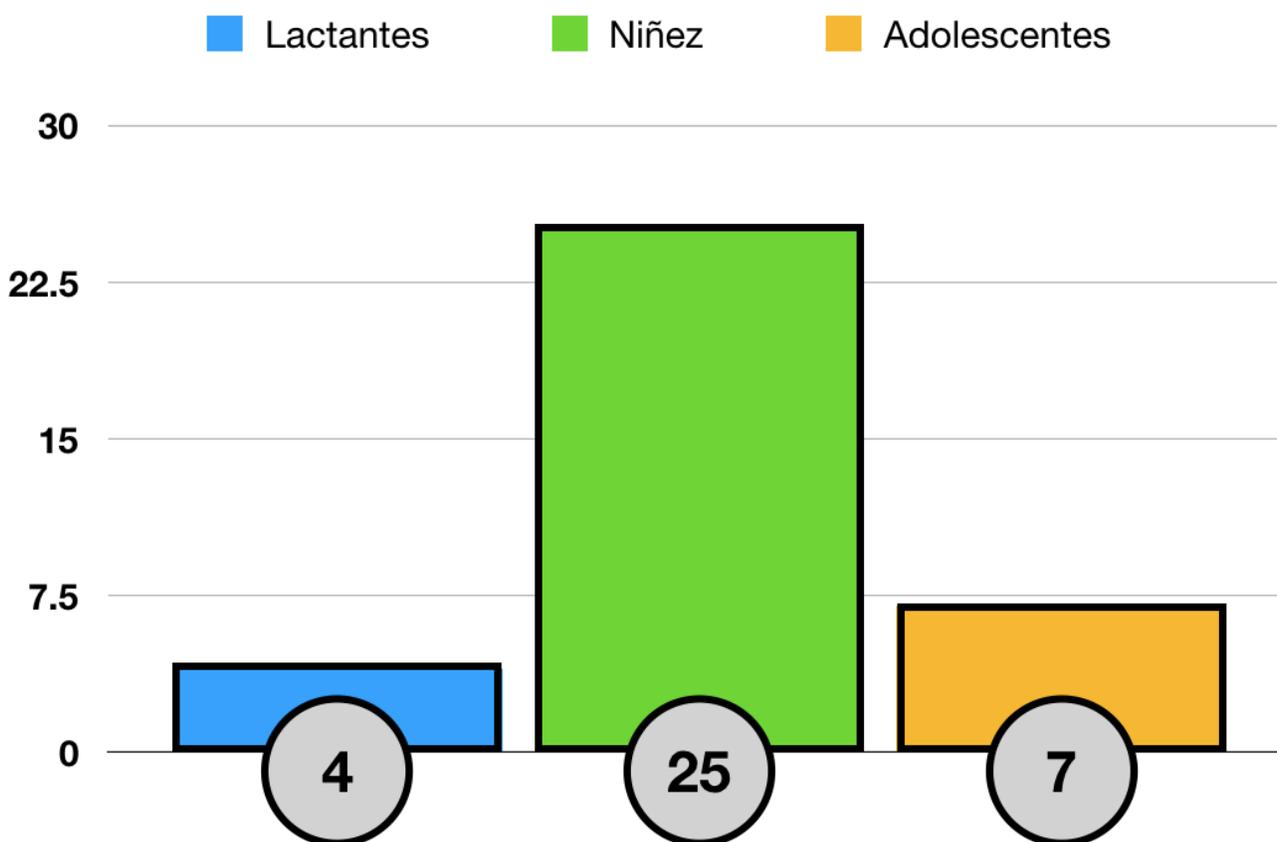
12. Consideraciones éticas.

Este estudio se llevará a cabo con estricta observación de los principios científicos reconocidos y manejando de forma anónima y confidencial, los datos obtenidos en acuerdo con los principios y las directrices que establecen las buenas practicas clínicas de conformidad con los principios enunciados en la declaración de Helsinki en 1964 y con el apoyo previsto en la Ley General en Salud en su reglamento en materia de prestación de servicios de atención medica. Se reviso la normatividad ética vigente para estudios de investigación clínicos. De acuerdo a la ley general de salud, este estudio corresponde a riesgo menor al mínimo según lo mencionado en el Artículo 14 y 17 (nivel 1); únicamente se revisarán expedientes clínicos sin intervención en el paciente y no se realizará consentimiento informado en acuerdo con el Artículo 23.

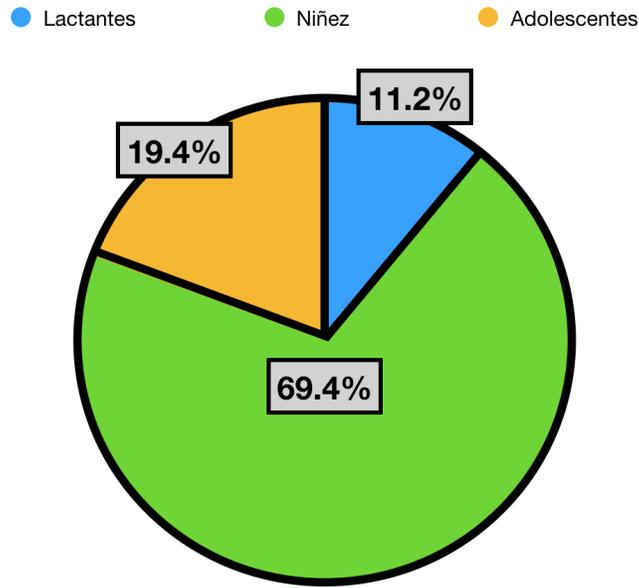
13. Resultados.

El presente estudio incluyó la información de 36 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión quienes recibieron atención en el servicio de neurología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre los años 2015 a 2021.

Se encontró que la patología se presentó con **edad media** de los pacientes de **7.14 años** con una **desviación estándar** de **4.75 años** reportando un **rango de edad** de **1 a 17 años**. El grupo de edad mas prevalente acorde a lo propuesto por la clasificación de los ejes de distonía de MDS en 2013 fue el de la niñez (3 - 12 años) con 25 casos que correspondieron al **69.4%** de la población.

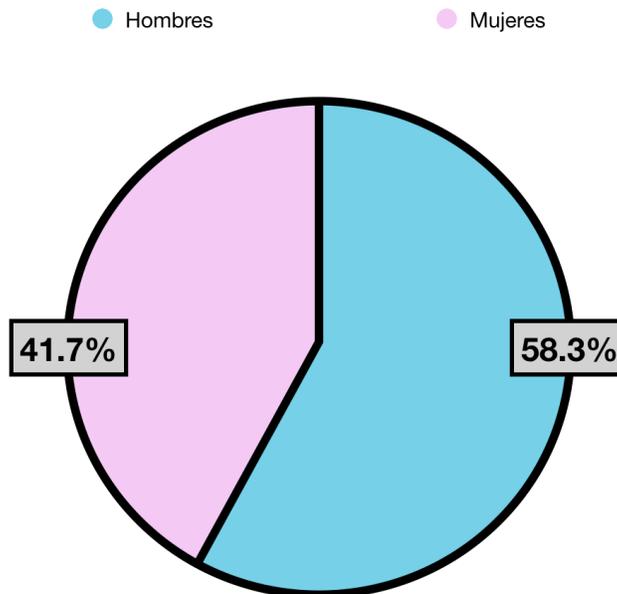


Gráfica 1. Distribución de los pacientes por grupo etario.



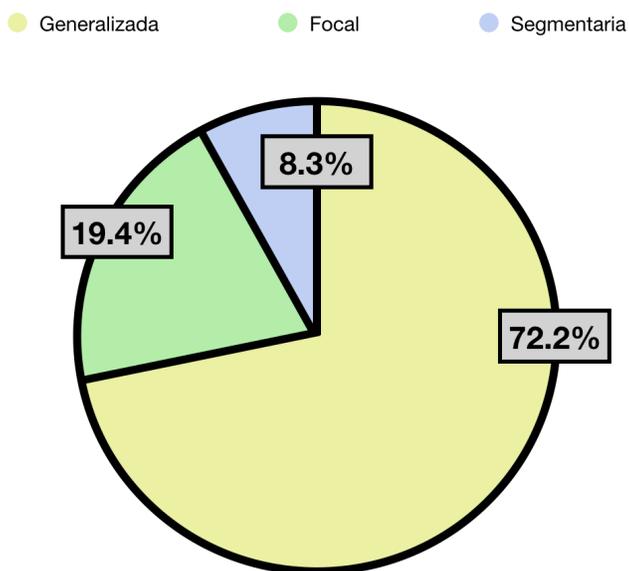
Gráfica 2. Distribución de los pacientes por grupo etario.

La patología estudiada se presentó en **proporción** de 1.4:1 en hombres y mujeres, el **58.3%** (21 pacientes) correspondió al **sexo masculino** y el restante **41.7%** (15 pacientes) al **sexo femenino**. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre sexos ni grupos de edad con respecto a las características clínicas.

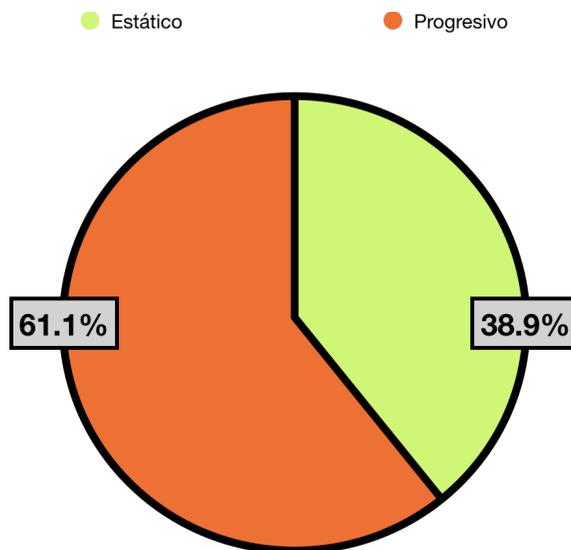


Gráfica 3. Presentación de distonía con respecto al sexo del paciente.

La **distribución** mas frecuente en cuanto a la región o regiones comprometidas fue la presentación **generalizada** en 26 de los pacientes correspondientes al **72.2%** seguida de la distribución **focal** presente en 7 pacientes representando un **19.4%** de la totalidad y por último 3 pacientes manifestaron una distribución **segmentaria** correspondiente al **8.3%** restante. Ningún paciente de este estudio fue clasificado con una distribución multifocal.



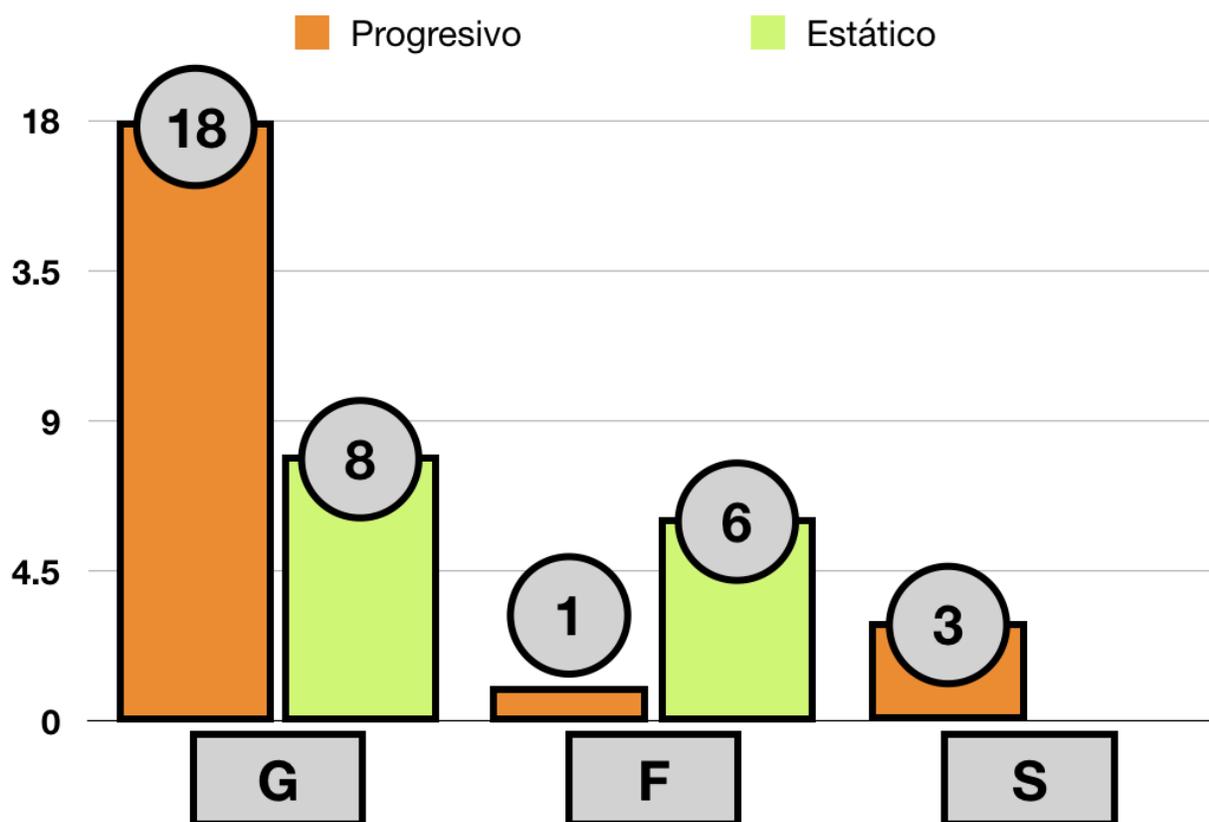
Gráfica 4. Presentación de distonía con respecto a distribución.



Gráfica 5. Presentación de distonía con respecto a patrón temporal.

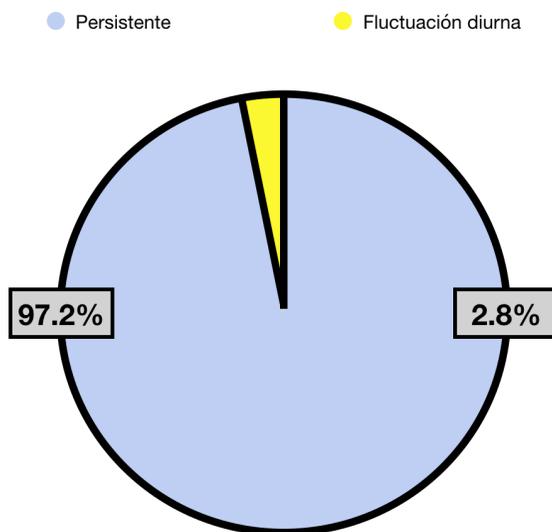
La **distribución** tuvo una asociación estadísticamente significativa con el **patrón temporal**. Se encontró que el **87.5%** (6 pacientes) con **distonía focal** tuvo un **patrón temporal estático** mientras que en los pacientes con **distonía generalizada** solo el **30.8%** (8 pacientes) presentó **patrón estático**, el restante **69.2%** (18 pacientes) manifestó el **patrón temporal progresivo**, por su parte todos los pacientes con distribución segmentaria presentaron **distonía progresiva**.

(Prueba de chi cuadrada $P=0.011$).



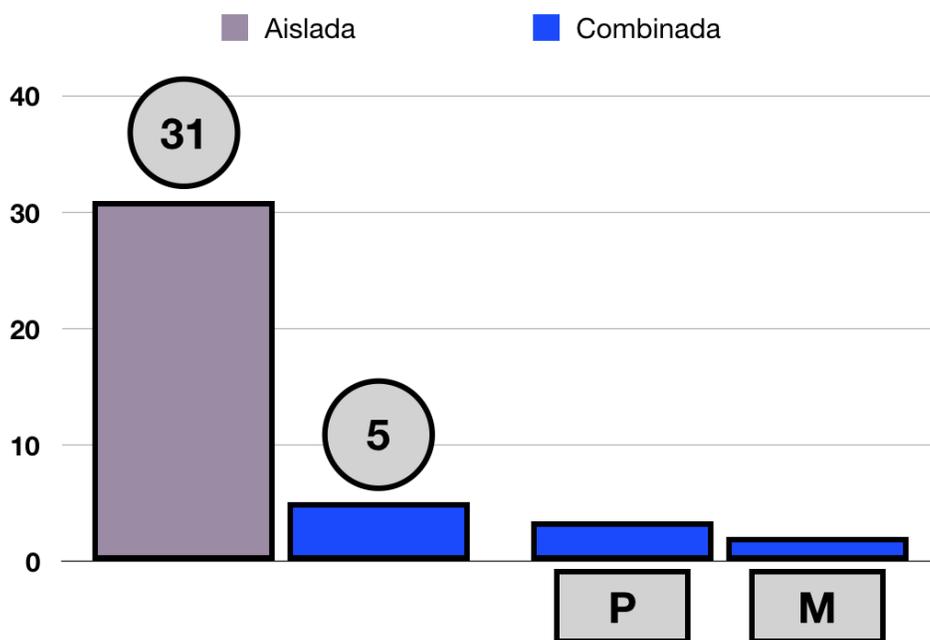
Gráfica 6. Relación entre distribución y patrón temporal en pacientes con distonía.

En el **97.2%** (35 pacientes) la distonía fue de carácter **persistente**, mientras que solo en 1 paciente que representa al restante **2.8%** se detectó el fenómeno de **fluctuación diurna**. En nuestra población no se reportaron casos de **distonía acción dependiente** ni de **distonía paroxística**.



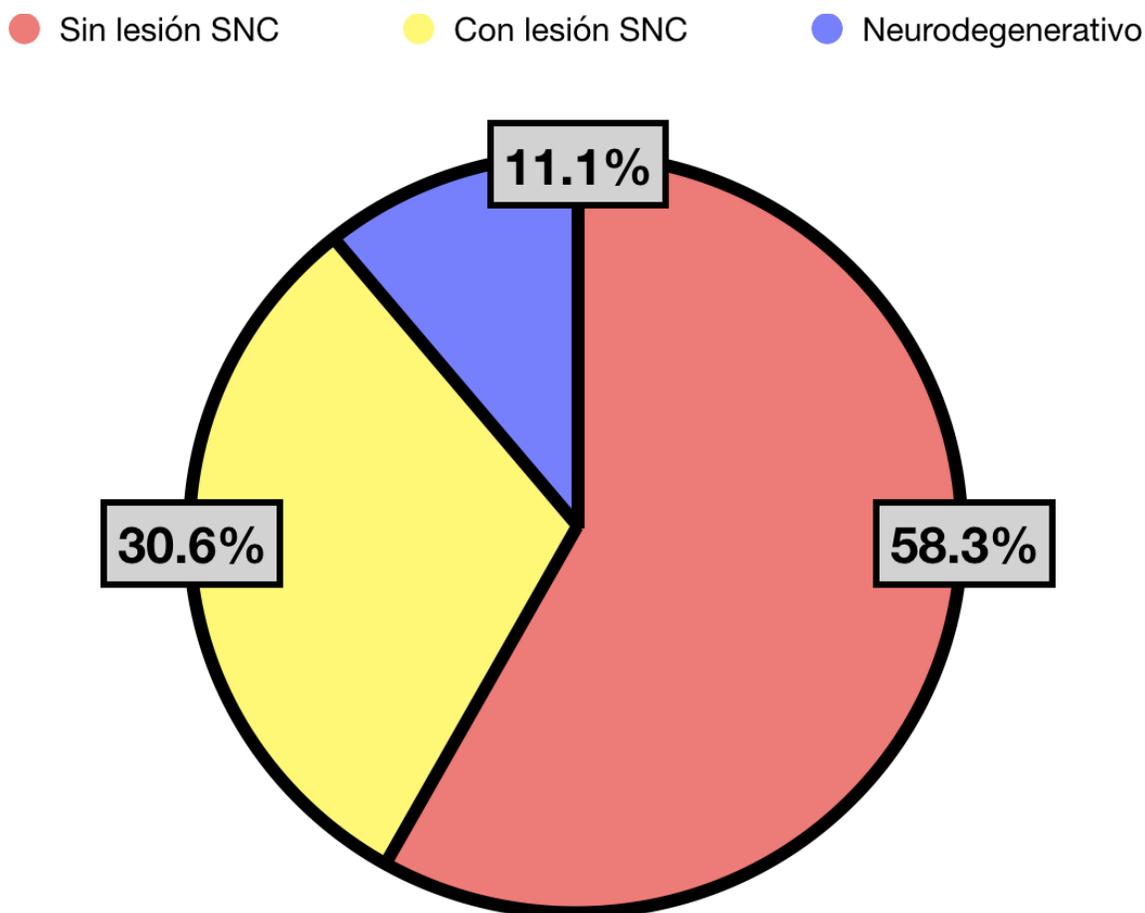
Gráfica 7. Variabilidad de presentación en pacientes con distonía.

En lo referente a las **características asociadas** el **86.1%** (31 pacientes) presentó la variante **aislada** de distonía mientras que el restante **13.9%** (5 pacientes) manifestó la presentación de **distonía combinada** también llamada “distonía plus”, de los sujetos con **distonía combinada** 3 de ellos (**60%**) presentaron distonía con **parkinsonismo** y 2 sujetos (**40%**) distonía con **mioclonías**.



Gráfica 8. Características asociadas en pacientes con distonía (Distonía plus).

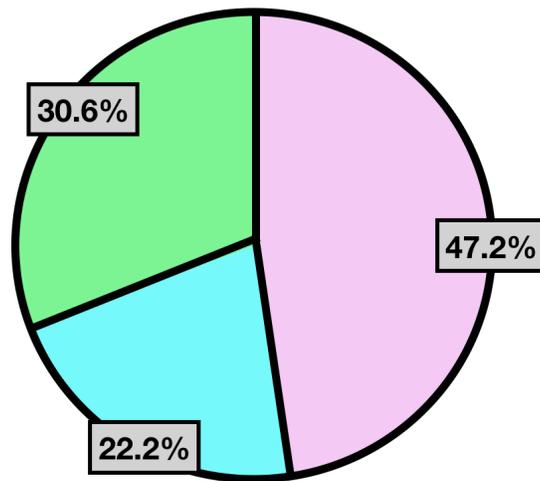
En cuanto a la presencia de **patología en sistema nervioso central**, en esta población se encontró que en la mayoría de los casos no existía **lesión estructural**, situación documentada en el **58.3%** (21 pacientes). Se reportó en **30.6%** (11 pacientes) **lesión estructural** y el restante **11.1%** (4 pacientes) pertenece al grupo con **patología neurodegenerativa**.



Gráfica 9. Presencia de patología en SNC en pacientes con distonía.

En esta serie de casos la **etiología** más frecuente de acuerdo a lo referido en el eje 2 de la MDS fue la **adquirida** en **47.2%** (17 pacientes) seguida por la etiología **genética** que se presentó en **22.2%** (8 pacientes) y el restante **30.6%** (11 pacientes) pertenece al grupo de etiología **idiopática**.

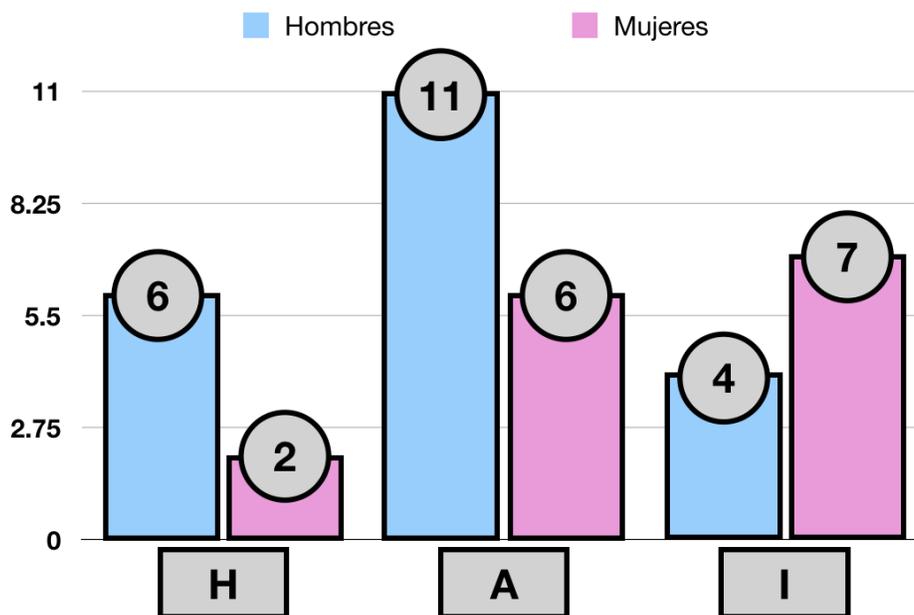
● Adquirido ● Genético ● Idiopático



Gráfica 10. Presencia de patología en SNC en pacientes con distonía.

Al analizar la distribución por sexo de acuerdo a la etiología, se reportó una mayor prevalencia de pacientes masculinos en los casos de etiología genética y adquirida, mientras que los pacientes femeninos presentan mayor prevalencia en etiología idiopática, estas diferencias no son estadísticamente significativas

(Prueba de chi cuadrada $P=0.184$).



Gráfica 10. Relación entre sexo y etiología en pacientes con distonía.

14. Discusión.

En el presente estudio se reportan las características clínicas y demográficas de 36 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión quienes acudieron al servicio de neurología del Instituto Nacional de Pediatría entre los años 2015 a 2021.

La edad media del inicio de los síntomas fue de 7 años con una desviación estándar de 5 años. De acuerdo a la edad el grupo de la niñez (3 a 12 años) exhibió mayor presencia de distonía representando el **69.4%** (25 pacientes) de la muestra, lo cual concuerda con lo reportado por la literatura internacional. **Quyén, N. (2017)**.

La relación por sexo se reporto de 1.4:1 para hombres y mujeres, esta población se compone de **58.3%** hombres (21 pacientes), no se encontraron diferencias estadísticas significativas entre sexo ni edad con respecto a las variables clínicas.

La distonía generalizada representa el **72.2%** (26 pacientes), frecuentemente se asocia con la distonía genética, mientras que los adultos suelen presentar distonía focal. **Standaert, D. (2011)**. El **19.4%** (7 pacientes) presentó distonía focal y el 8.3% (3 pacientes) distonía segmentaria. No se identifico ningún paciente con distonía multifocal, posiblemente secundario a confusión en el reconocimiento de los patrones de distribución, que con una mayor difusión de la clasificación podría adecuar y facilitar su uso para así reflejar de manera mas fidedigna lo descrito en la literatura. **Albanese, A. (2013)**.

La distribución presentó una asociación estadísticamente significativa ($P=0.011$) con el patrón temporal encontrando que el **87.5%** (6 pacientes) con distonía focal presentaron a su vez una evolución estacionaria lo cual es reflejo de la correlación existente entre las lesiones estructurales con compromiso a nivel de ganglios de la base (etiología adquirida) **Lumsden, E. (2016)**.

En esta serie de casos las etiologías mas frecuentes fueron las secuelas de encefalopatía hipoxico isquémica y la enfermedad cerebral vascular, no se identifico ningún paciente con secuelas de encefalopatía bilirrubinica, esto último pudiera explicarse por varios motivos, es posible que dichos pacientes no se hayan registrado en los expedientes con diagnóstico de distonía (G24) o que se confunda el padecimiento con otros trastornos paroxísticos del movimiento como por ejemplo epilepsia o espasticidad. En los pacientes con distonía generalizada **69.2%** (18 pacientes) presentaron un patrón temporal progresivo lo que tiene un correlato con las etiologías genética e idiopática. Estos datos también son consistentes con lo reportado en las otras series de casos y en estudios epidemiológicos **Williams, L. (2017)**. Por último todos los pacientes con distonía segmentaria presentaron el patrón progresivo.

En los pacientes adultos la distonía mas frecuente es la focal cervical y en ella hay una relación de 2:1 a favor de las mujeres según lo descrito por **Balint, B. (2014)**, en la población estudiada predomina la distonía generalizada y no se observa una diferencia entre sexos, hallazgo que contrasta con los adultos.

La distonía persistente se presentó en el **97.2%** (35 pacientes), solamente 1 paciente presentó fenómeno de fluctuación diurna lo cual es altamente sugestivo de una distonía genética. **Muller, J. (2002)**. No se detecto ningún paciente con distonía acción dependiente o distonía paroxística siendo estas entidades mas frecuentes en adolescentes y adultos. **Meijer, IA. (2018)**.

Por sus características asociadas el **86.1%** (31 pacientes) presentó distonía aislada; el resto distonía combinada, anteriormente llamada "distonía plus", la manifestación mas frecuente fue el parkinsonismo en el **60%** (3 pacientes) el resto tenía distonía combinada con mioclonías. En este estudio la presencia de mioclonias fue un dato pivote para poder alcanzar el diagnóstico de distonía genética, específicamente DYT11. El interrogar por los síntomas acompañantes resulta indispensable ya que orienta al diagnóstico.

No se encontró lesión estructural en **58.3%** (21 pacientes); esta condición correlaciona con la literatura disponible puesto que la causa mas frecuente de distonía en la infancia es la distonía genética **Kumar, K. (2019)**.

Encontramos que **30.6%** (11 pacientes) presentaron lesión estructural siendo los trastornos asociados mas frecuentes secuelas de encefalopatía hipoxico isquémica, enfermedad cerebral vascular y errores innatos del metabolismo como por ejemplo citopatía mitocondrial. El resto presentó etiología neurodegenerativa.

La principal etiología relacionada con distonía fue la adquirida en **42.7%** (17 pacientes), seguida de la etiología idiopática en **30.6%** (11 pacientes) y por último la etiología genética en **22.2%** (8 pacientes). Este resultado es similar a la literatura; la distonía adquirida es las mas frecuente en la infancia siendo prevalente la encefalopatía estática, secuelas de encefalopatía hipoxico isquémica, secuelas de encefalopatía bilirrubinica, enfermedad cerebral vascular, errores innatos del metabolismo y otros trastornos neurodegenerativos. **Arzimanoglou, A. (2018)**.

Es primordial señalar que con el advenimiento de los estudios genéticos, en especial SNG y los paneles genéticos se ha podido incrementar la cantidad de diagnósticos en distonía genética, algunos de los pacientes presentados en esta serie de casos fueron valorados cuando estos no se encontraban disponibles, es importante realizar un estudio de extensión para este proyecto puesto que es posible que los resultados sean diferentes en los años venideros por la mayor disponibilidad para alcanzar diagnósticos que antes parecían inaccesibles.

Este estudio enfrenta los sesgos relacionados a información por su naturaleza retrospectiva así como la limitación relacionada a la falta de estandarización del uso de la clasificación de distonía puesto que algunos datos necesarios y útiles para su completa aplicación no se interrogaron de manera dirigida.

15. Conclusión.

Hasta nuestro conocimiento este es el primer reporte de las características clínicas y demográficas de distonía en pacientes pediátricos mexicanos; el presente estudio representa una visión general cercana a la realidad de la población que asiste al Instituto Nacional de Pediatría, reportando características similares a lo descrito en la literatura mundial.

La edad más prevalente fue de los 3 a 12 años por lo tanto es de suma importancia que los médicos que estén en posibilidad de atender niños con trastornos hipercinéticos del movimiento conozcan la clasificación usada en el presente estudio y puedan aplicarla de manera adecuada incrementado así la probabilidad diagnóstica y reduciendo la latencia entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de distonía.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presentación clínica de los pacientes de acuerdo a sexo o grupo de edad. La distribución más frecuente fue la generalizada con patrón progresivo, existiendo una asociación estadísticamente significativa entre la distribución focal y el patrón temporal estático lo que sugiere una lesión estructural de inicio temprano. Las presentaciones más frecuentes fueron la distonía aislada de temporalidad progresiva.

Predominaron los pacientes sin lesión estructural evidente en el sistema nervioso central sin embargo este hallazgo es contrastante con la etiología adquirida que fue la más frecuente, esto sugiere que la mayoría de los pacientes no alcanzaron un diagnóstico definitivo. Es conveniente destacar el papel fundamental de la adecuada clasificación de los pacientes con distonía, siguiendo las directrices propuestas por la MDS así como la necesidad constante de actualización.

Para los pacientes con distonía genética existen nuevas opciones terapéuticas como la ECP, este procedimiento tiene un elevado costo así como la necesidad de una intervención quirúrgica de alto grado de complejidad sin embargo la respuesta con esta intervención ha logrado mejorar su calidad de vida, es crucial hacer una correcta y completa semiología de la distonía con intención de poder seleccionar de manera precisa los candidatos a este tipo de tratamientos.

Solo el **5.5%** (2 pacientes) fueron intervenidos con ECP sin embargo existe la sospecha clínica de que hasta el **47%** (17 pacientes) en este estudio (distonía de origen genético e idiopático) podrían beneficiarse con este tratamiento por lo que consideramos importante en retrospectiva y si los interesados lo desean extender el abordaje a aquellos pacientes con distonía genética o idiopática con intención de poder concretar un diagnóstico definitivo cuando sea posible.

Por último consideramos es necesario realizar estudios prospectivos sobre los pacientes pediátricos con distonía, sugerimos continuar recopilando información para acrecentar el conocimiento de esta entidad y de esa manera también concientizar a la población médica de la posibilidad latente de enfrentarse con un caso de distonía y los beneficios que la clasificación diagnóstico y tratamiento oportunos representan para la niñez a corto, mediano y largo plazo.

16. Bibliografía.

- 1. Balint B, Mencacci NE, Valente EM, Pisani A, et al. Distonía. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-018-0023-6>
- 2. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov Disord.2013;28(7):863-73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.254753>.
- 3. Williams L, McGovern E, Kimmich O, et al. Epidemiological, clinical and genetic aspects of adult onset isolated focal dystonia in Ireland. Eur J Neurol. 2017;24(1):73–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ene.13133>
- 4. Steeves TD, Day L, Dykeman J, et al. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis: Prevalence of Dystonia. Mov Disord. 2012;27(14):1789–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25244>
- 5. Asgeirsson H, Jakobsson F, Hjaltason H, et al. Prevalence study of primary dystonia in Iceland: Prevalence of Primary Dystonia in Iceland. Mov Disord. 2006;21(3):293–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.20674>
- 6. Müller J, Kiechl S, Wenning GK, et al. The prevalence of primary dystonia in the general community. Neurology. 2002;59(6):941–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000026474.12594.0d>
- 7. Valente EM, Warner TT, Jarman PR, et al. The role of DYT1 in primary torsion dystonia in Europe. Brain. 1998;121 (Pt 12):2335–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/121.12.2335>

- **8.** Lee W-W, Ahn T-B, Chung SJ, et al. Phenotypic differences in Dyt1 between ethnic groups. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012;12(4):341–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-012-0285-4>
- **9.** Standaert DG. Update on the pathology of dystonia. *Neurobiol Dis.* 2011;42(2): 148–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2011.01.012>
- **10.** Paudel R, Li A, Hardy J, et al. DYT6 dystonia: A neuropathological study. *Neurodegener Dis.* 2016;16(3–4):273–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000440863>
- **11.** Jinnah HA, Neychev V, Hess EJ. The anatomical basis for dystonia: The motor network model. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2017;7:506. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7916/D8V69X3S>
- **12.** Naumann M, Magyar-Lehmann S, Reiners K, et al. Sensory tricks in cervical dystonia: perceptual dysbalance of parietal cortex modulates frontal motor programming. *Ann Neurol.* 2000;47(3):322–8. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249\(200003\)47:3<322::aid-ana7>3.0.co;2-e](http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249(200003)47:3<322::aid-ana7>3.0.co;2-e)
- **13.** Perlmutter JS, Mink JW. Dysfunction of dopaminergic pathways in dystonia. *Adv Neurol.* 2004;94:163–70.
- **14.** Patel N, Hanfelt J, Marsh L, et al. Members of the Dystonia Coalition. Alleviating manoeuvres (sensory tricks) in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(8):882–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2013-307316>
- **15.** Bressman SB, Sabatti C, Raymond D, et al. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing. *Neurology.* 2000;54(9):1746–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.54.9.1746>

- **16.** Balint B, Bhatia KP. Dystonia: an update on phenomenology, classification, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol.* 2014;27(4):468–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0000000000000114>
- **17.** Pirio Richardson S, Wegele AR, Skipper B, et al. Dystonia Coalition Investigators. Dystonia treatment: Patterns of medication use in an international cohort. *Neurology.* 2017;88(6):543–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000003596>
- **18.** Hallett M, Albanese A, Dressler D, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. *Toxicon.* 2013;67:94–114. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.12.004>
- **19.** Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: a double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology.* 1986;36(2):160–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.36.2.160>
- **20.** Lumsden DE, Kaminska M, Tomlin S, et al. Medication use in childhood dystonia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016;20(4):625–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.02.003>
- **21.** Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia—clinical and genetic heterogeneity. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(7):414–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2015.86>
- **22.** Jankovic J. Dopamine depleters in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(18):2461–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2016.1258063>

- **23.** Monbaliu E, Himmelmann K, Lin J-P, Ortibus E, et al. Clinical presentation and management of dyskinetic cerebral palsy. *Lancet Neurol.* 2017;16(9):741–9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30252-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30252-1)
- **24.** Moro E, LeReun C, Krauss JK, et al. Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2017;24(4):552–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ene.13255>
- **25.** Berman BD, Junker J, Shelton E, et al. Psychiatric associations of adult-onset focal dystonia phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(7):595–602. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2016-315461>
- **26.** Boltshauser E. Aicardi's diseases of the nervous system in childhood. *Neuropediatrics.* 2019;50(3):207. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1683412>
- **27.** Lucía C, López M. Diagnóstico y clasificación de la distonía, *Acta Neurol Colomb. Neurológica A. Org.co.* Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v33s1/0120-8748-anco-33-s1-2.pdf>
- **28.** Steel D, Kurian MA. Recent genetic advances in early-onset dystonia. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(4):500–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0000000000000831>
- **29.** Garone G, Graziola F, Nicita F, et al. Prestatus and status dystonicus in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(6):742–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.14425>
- **30.** Smith M, Albanese A, Benson M, et al. Dystonia management: What to expect from the future? The perspectives of patients and clinicians within

- DystoniaNet Europe. *Front Neurol.* 2021;12:646841. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.646841>
- **31.** Gonzalez-Alegre P. Advances in molecular and cell biology of dystonia: Focus on torsinA. *Neurobiol Dis.* 2019;127:233–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2019.03.007>
 - **32.** Coenen MA, Eggink H, Tijssen MA, et al. Cognition in childhood dystonia: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(3):244–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.13632>
 - **33.** Rodrigues FB, Duarte GS, Prescott D, et al. Deep brain stimulation for dystonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1(10):CD012405. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012405.pub2>
 - **34.** Frizon LA, Francisco AN. Deep brain stimulation for dystonia: beyond motor improvement. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(8):886. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.14567>
 - **35.** Owen T, Gimeno H, Selway R, et al. Cognitive function in children with primary dystonia before and after deep brain stimulation. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2015;19(1):48–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.09.004>
 - **36.** Aravamuthan BR, Waugh JL, Stone SS. Deep brain stimulation for monogenic dystonia. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(6):691–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0000000000000548>
 - **37.** Powis Z, Towne MC, Hagman KDF, et al. Clinical diagnostic exome sequencing in dystonia: Genetic testing challenges for complex conditions. *Clin Genet.* 2020;97(2):305–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/cge.13657>

- **38.** Allen NM, Lin J-P, Lynch T, et al. Status dystonicus: a practice guide. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(2):105–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.12339>
- **39.** Luc QN, Querubin J. Clinical management of dystonia in childhood. *Paediatr Drugs.* 2017;19(5):447–61. Disponible en: https://healthdocbox.com/Chronic_Pain/127967844-Clinical-management-of-dystonia-in-childhood.html
- **40** Meijer IA, Pearson TS. The twists of pediatric dystonia: Phenomenology, classification, and genetics. *Semin Pediatr Neurol.* 2018;25:65–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2018.02.001>
- **41** Kanovsky P, Bhatia KP, Rosales RL, editores. *Dystonia and Dystonic Syndromes.* Vienna: Springer Vienna; 2015.