

NEUROLOGIA FUNCIONAL DEL BLEFAROESPASMO

FIDIAS E. LEON-SARMIENTO^{1, 2}, CLAUDIA GUTIERREZ², JAIME BAYONA-PRieto¹⁻³

¹Unidad de Movimientos Anormales y Neuromagnetismo, Sección de Neurología, Departamento de Medicina Interna, Fundación Santa Fe; ²Uniciencia Research Group, Universidad Nacional, Bogotá, Colombia; ³Fundación Universitaria del Area Andina, Bogotá, Colombia

Resumen El blefaroespasma esencial benigno cursa con movimientos repetitivos anormales del cierre de los párpados y espasmo del músculo orbicular de los ojos. Modernas teorías postulan que este trastorno del movimiento se origina por alteraciones en el procesamiento de la información aferente, con posterior desintegración de dicha información a nivel del programa neural sensorimotor que existe en el sistema nervioso central, que se manifiesta luego como movimiento anormal en los individuos genéticamente susceptibles. Diferentes investigaciones que incluyen estudios imagenológicos, genéticos y neurofisiológicos han proporcionado nuevos hallazgos acerca de las áreas neurales involucradas en esta patología y la forma como se genera este trastorno. Dentro de estas investigaciones sobresale el estudio del reflejo del parpadeo obtenido eléctricamente, el cual consta de tres respuestas llamadas no-nociceptiva (R1), nociceptiva (R2) y ultranociceptiva (R3). Dicho reflejo y, principalmente, la respuesta refleja ultranociceptiva (R3) parece ser muy útil para entender más profundamente la fisiopatología de esta distonía focal y realizar la endofenotipificación funcional y seguimiento en la neuro rehabilitación correspondiente de este complejo problema neurológico.

Palabras clave: blefaroespasma, reflejo orbicular de los ojos, endofenotipo, control motor, distonía focal

Abstract *Functional neurology of blepharospasm.* Benign essential blepharospasm is characterized by abnormal repetitive movements of lid closure and spasm of the orbiculari oculi muscles. Modern theories postulate that this movement disorder originates by abnormal processing of afferent information with further disintegration of the sensorimotor neural program at central levels of the nervous system all of which is seen as dystonic movements in genetically susceptible people. Different investigations including neuroimaging, genetic and neurophysiological studies have discovered new findings on what structures are involved and how this abnormal movement is generated. Among these research is noteworthy the study of electrically elicited blink reflex. It consists of three responses called non-nociceptive (R1), nociceptive (R2) and ultranociceptive (R3). Such blink reflexes, mostly the ultranociceptive response (R3), seem to be very useful to understand more deeply the pathophysiology of this focal dystonia, to perform the functional endophenotyping and to do a more appropriate follow-up of this complex neurological problem.

Key words: blepharospasm, orbiculari oculi reflex, endophenotype, motor control, focal dystonia

Los desórdenes del movimiento pueden ser hipo o hiperactivos, caracterizándose estos últimos por contracciones musculares sostenidas e involuntarias, asociadas a movimientos repetitivos o posturas anormales llamadas distonías que, en algunas ocasiones, pueden ser dolorosas; su fisiopatología es una de las menos entendidas de todos los trastornos del movimiento conocidos a la fecha¹. Las distonías se han clasificado de diferentes formas² incluyendo curso clínico, etiología, edad de comienzo, localización corporal o áreas afectadas, enfatizando en este trabajo en esta última, por considerarla

útil, no sólo en términos anatómicos, sino porque posee una relación fisiológica con las estructuras neurales donde, al parecer, se originan las mismas, resumida así: a) Focal: Afecta un solo grupo muscular, como el blefaroespasma, la tortícolis espasmódica, la distonía oromandibular, la distonía laríngea y distonías ocupacionales como el calambre del escribano, la distonía del golfista y del pianista, entre otras; b) Segmentaria: Cuando afecta dos estructuras vecinas como el síndrome de Meige o Brueghel, la distonía braquiocervical, la distonía axial (campocornia) y la distonía crural; c) Multifocal: Cuando afecta dos o más partes, no vecinas, del cuerpo, como la boca y los miembros superiores o la laringe y los miembros inferiores; d) Hemidistonia: Cuando afecta la mitad del cuerpo como el brazo y la pierna del mismo lado; e) Generalizada: Cuando afecta uno o ambos miembros inferiores, el tronco u otro segmento corporal.

Recibido: 1-XI-2007

Aceptado: 27-III-2008

Dirección postal: Dr. Fidas E. León-Sarmiento, Uniciencia Research Group, Calle 74 N° 15- 15 (201), Bogotá, Colombia
Fax: (57) 4006964 e-mail: feleones@gmail.com

De acuerdo a esta clasificación nos concentraremos, en este trabajo, en un tipo de distonía focal de localización supraespinal y distribución universal, con resultados epidemiológicos discordantes debido a las diferentes metodologías empleadas^{3, 4}, que afecta específicamente el parpadeo en los humanos, llamada blefaroespasma esencial benigno (BEBE). Este se define como el movimiento involuntario y repetitivo del cierre de los párpados, que se acompaña de espasmos en el músculo orbicular de los ojos (mOOc); en ocasiones, existe también una alteración en el músculo elevador de los párpados llamada apraxia de la apertura de los ojos, aceptándose a la fecha que las dos condiciones pueden coexistir³.

Neuroanatomía palpebral

El mOOc se relaciona con el núcleo facial de manera unilateral, mientras que el músculo elevador de los párpados está inervado bilateralmente por la subdivisión centrocaudal del nervio oculomotor⁵. Las vías aferentes sensitivas primarias palpebrales terminan de manera densa en el núcleo espinal trigeminal medular y, hacia la parte caudal de este núcleo, emite conexiones excitatorias a las motoneuronas del mOOc, ipsilateralmente³. A su vez, el núcleo principal del trigémino envía proyecciones excitatorias que se conectan con las motoneuronas del mOOc e inhibitorias a las motoneuronas del músculo elevador de los párpados, de manera bilateral⁶. Desde el punto de vista cortical se consideró, hasta hace poco tiempo, que la inervación de los párpados era bilateral y que provenía enteramente de la corteza motora. En contraposición a este concepto se ha encontrado, al usar trazadores fluorescentes anterógrados, que los párpados reciben inervación, principalmente, de una región cortical relacionada con el cíngulo llamada M3⁷. Estos hallazgos han sido corroborados por nuestro grupo, usando estimulación magnética transcraneal⁸.

Neurofisiología del parpadeo

El parpadeo puede ser a) espontáneo, con una frecuencia de 12 a 20 por minuto⁹, b) voluntario, el cual resulta del deseo consciente de abrir o cerrar los párpados, c) involuntario o patológico, resultado de alteraciones en la programación sensorimotora, y d) reflejo, que se caracteriza por ser rápido, de corta duración y se produce como una respuesta a estímulos internos o externos y que, en general, se acompaña de un cierre fuerte de los párpados. Estímulos táctiles, químicos, sensoriales, eléctricos y magnéticos originan este tipo de reflejo.

El 80% del parpadeo humano es completo, con el párpado superior cubriendo más de los dos tercios de la cornea; el 18% es incompleto, es decir que el párpado superior cubre, al descender, menos de los dos tercios

de la cornea y, menos del 2% del parpadeo es ligero o tremolar^{10, 11}. Cabe resaltar que el parpadeo normal, aunque bilateral, nunca es sincrónico¹².

La función principal del parpadeo es la de proteger al ojo y mantener húmeda la córnea¹³, estudiándose este mecanismo principalmente, por medio del reflejo del parpadeo (RP). Este reflejo fue descrito inicialmente por Overend en 1896, y Kugelberg en 1952 fue quien registró los primeros trazados electrofisiológicos del mismo¹⁴. El RP obtenido eléctricamente consiste de tres respuestas denominadas no nociceptivas (R1), nociceptivas (R2) y ultranociceptivas (R3), que aparecen antes de la activación voluntaria muscular facial¹⁵⁻¹⁸.

Las ramas aferentes y eferentes de este RP son el nervio trigémino y facial respectivamente, viajando las aferencias a través del campo medial del tegmento hacia el núcleo espinal trigeminal³. La primera rama del trigémino es la que se utiliza normalmente en los diferentes protocolos validados internacionalmente, para estudiar la integración neurofisiológica de dicho reflejo. Estructuras suprasegmentales como la corteza cerebral y los ganglios basales o, aun, el cerebelo modulan el comportamiento del RP^{16, 17, 19, 20}.

La respuesta inicial del RP llamada R1, es unilateral e ipsilateral al sitio facial estimulado, con una latencia de 10 a 15 milisegundos y sirve como preparación para el inicio del parpadeo; se genera en una vía oligosináptica formada por dos o tres interneuronas, localizadas cerca al núcleo principal sensorial del trigémino; los impulsos que llegan a estas interneuronas viajan por fibras A beta y de allí alcanzan las motoneuronas alfa, utilizando el subnúcleo intermediario del núcleo del nervio facial^{3, 18}.

La segunda respuesta del RP se llama R2, es bilateral y se genera justo al inicio del parpadeo mismo. Para la conducción de los impulsos aferentes responsables de la generación de la R2 hay aún discusión acerca de si son las fibras A beta²¹ o las fibras A delta²² las involucradas en la producción de dicha respuesta. De cualquier forma, los impulsos neurales alcanzan el puente a través del tracto espinal, así como la región dorsolateral de la médula oblongada antes de alcanzar el núcleo caudal espinal. De allí, dichos impulsos hacen un relevo por la vía ascendente ipsilateral y contralateral medular, terminando unos 25-30 milisegundos luego de ocurrido el estímulo neural^{3, 15-18}.

Igualmente, de forma bilateral aparece una tercera respuesta del RP llamada R3. Esta es una respuesta netamente ultranociceptiva y, al parecer, regula la integración entre las motoneuronas alfa y gama a nivel del tallo cerebral; además, sirve como un mecanismo de defensa ante agresiones dolorosas profundas que ameritan mantener los párpados cerrados²⁰. Aunque se desconocen aún algunos aspectos de la neurobiología de esta respuesta, es claro que ésta es el resultado de la estimulación de aferentes cutáneas de alto umbral, al-

canza vías medulares superiores y cuenta con la participación del cerebelo^{3, 16, 23}. Esta respuesta tiene una latencia de 60 milisegundos o más luego de aplicarse la estimulación eléctrica trigeminal y mucho antes de que se produzca una contracción muscular facial voluntaria¹⁷. Capsaicina, shonousui, topiramato y zolmitriptan²⁴⁻²⁷ modifican esta respuesta, debido a las propiedades antinociceptivas que poseen estas sustancias y sus efectos moduladores sobre las fibras C y sus correspondientes neurotransmisores, en los humanos. Así mismo, la R3 desaparece completamente con la inspiración profunda, método este que brinda nuevas formas de evaluación del sistema nervioso autónomo^{28,29} (Fig. 1).

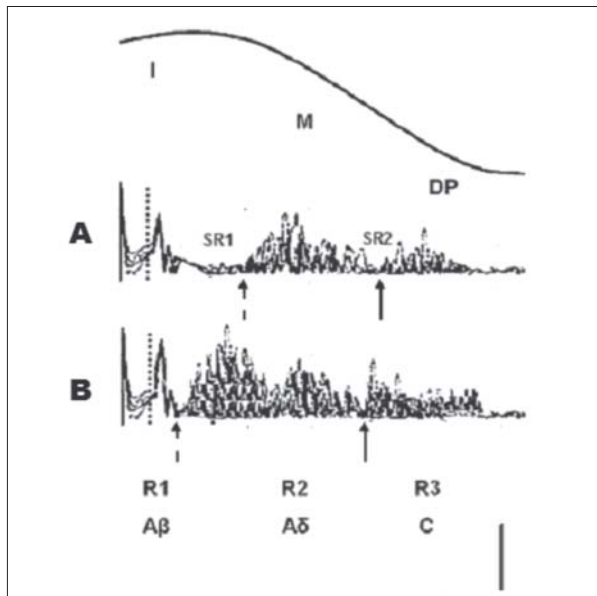


Fig. 1.— Representación esquemática del reflejo del parpadeo obtenido por estimulación eléctrica del nervio supraorbital derecho, en un individuo normal (A) y en un paciente con blefaroespasma (B). Cuatro estímulos cuadrangulares de 0.2 segundos de duración y 6 veces el umbral doloroso, se aplicaron con intervalos de 45 segundos, mientras los sujetos estaban con los ojos cerrados. Las latencias de las respuestas R1, R2 y R3 que viajan por fibras AB, A δ y C, respectivamente, señaladas por la línea punteada vertical, la flecha a trazos y la flecha normal, en los cuatro trazos tomados, superimpuestos y rectificadas fueron de 10, 30 y 79 milisegundos en A y 10, 19 y 74 milisegundos en B. Note, además, cómo los silencios electromiográficos SR1 y SR2 obtenidos en A, desaparecen en B. En este último caso se aprecia cómo, de manera sutil, la respuesta R2 pareciera que se continúa con la R3, dando la falsa apariencia de ser una respuesta R2 "prolongada". I: inicio; M; mantenimiento, y contracción sostenida de los músculos involucrados en el parpadeo generado este último, usualmente, por estímulos dolorosos profundos (DP). Horizontal: 50 milisegundos; vertical: 500 microvoltios

Morfofisiología lacrimal

La película lacrimal es de, aproximadamente, 7 a 10 micras de espesor³⁰, influye en el índice de refracción del ojo³¹, cubre el epitelio corneal y conjuntival, evita el daño de las células epiteliales y tiene acción antimicrobiana³⁰. Esta película aumenta su espesor con un parpadeo más fuerte de lo normal³², mientras que si éste es incompleto, disminuye su redistribución ocular principalmente en la parte inferior de la córnea, justo el punto donde el parpado superior desciende más débilmente³³. Dicha película lacrimal está compuesta por tres capas a saber: 1) Profunda. Es la más interna y está en contacto directo con el epitelio corneal; contiene principalmente mucina, mucopolisacáridos y glucoproteínas y se produce en las células calciformes de la córnea y conjuntiva; 2) Intermedia. Es acuosa y constituye la lágrima propiamente dicha; contiene agua, electrolitos, proteínas, glucosa y urea y es responsable de suplir de oxígeno a la córnea. Se genera en las glándulas lagrimales y accesorias de Krauss y Wolfring, y 3) Superficial. Es lipídica, compuesta por ésteres y colesterol, dándole un carácter expansivo y viscoso a la lágrima. Evita la evaporación de la capa acuosa lagrimal y mantiene la superficie ocular lisa; se genera en las glándulas de Meibomio y de las cebáceas de Zess y Moll³⁴. Cambios de temperatura ambiental, deficiencia en alguno de los componentes de la película lagrimal, disfunción glandular ocular, hormonas, alergias o uso de lentes de contacto, entre otras causas, generan inestabilidad en dicha película³⁵.

Morfofisiopatología lacrimal

Alteraciones en la calidad de la película lacrimal presentes, usualmente, en la post-menopausia originan, en ocasiones, el así llamado ojo seco³³, asociado éste con diversas enfermedades, principalmente con el BEBE³⁶⁻³⁸, posiblemente como compensación ante la existencia de una película lagrimal deficiente^{36, 37}. De otro lado, el BEBE primario, al aumentar la frecuencia de parpadeo altera la película lacrimal, causando también ojo seco³⁸, siendo claro que estas dos entidades, aunque independientes, ocurren de forma simultánea³⁹. De manera interesante, un estudio reciente hecho en la familia más grande descrita a la fecha con BEBE, demostró que estos pacientes tenían también una alta prevalencia de ojo seco durante la infancia, confirmándose así que esta condición no es exclusiva del BEBE esporádico, de más frecuente aparición en la edad adulta⁴⁰. Curiosamente, individuos tanto con ojo normal o seco, parpadean algunos milisegundos antes de perder la estabilidad de la película lacrimal, aunque la frecuencia de parpadeo está aumentada en estos últimos⁴¹.

Neurofisiopatología del BEBE

Hasta hace poco, numerosas alteraciones caracterizadas por desintegración sensorimotora principalmente a nivel craneofacial, se consideraban desórdenes somatiformes, siendo los estudios de neurofisiología clínica los que han ayudado a descifrar en gran parte estos enigmáticos y, en ocasiones, complejos mecanismos⁴². Por ello, el conocimiento acerca de la forma como se origina, produce y mantiene el movimiento facial es aun incipiente desarrollándose, a la fecha, diferentes modelos neurobiológicos para poder entender algunos de los mecanismos relacionados con la integración y desintegración sensoriomotora en los humanos⁴³, incluyendo el procesamiento supraespinal. Dicha desintegración sensorimotora palpebral se puede presentar, entre muchas formas, principalmente como: a) hipofunción del sistema de apertura, como sucede en la ptosis palpebral; b) hipofunción del sistema de cierre, como ocurre en el lagofthalmos; c) hiperfunción del sistema de apertura, como en el caso de retracciones musculares y d) por hiperfunción del sistema de cierre, como en la distonía focal que incluye el BEBE.

Tal funcionamiento anómalo en las distonías sugiere, de un lado, anomalías en los mecanismos inhibitorios del tallo cerebral y la medula espinal, con alteración de los comandos centrales supraespinales; otros estudios asumen que la anomalía primaria está en los ganglios basales, quienes alteran la información aferente que va del tálamo a la corteza motora; así mismo, se ha propuesto la existencia de una salida excesiva de información del tálamo a la corteza motora y premotora que produce una excesiva activación muscular⁴⁴.

Modernas teorías, de otro lado, postulan que los trastornos del movimiento en los humanos se originan por alteraciones en el procesamiento de la información aferente⁴⁵, que afectan a individuos genéticamente susceptibles. En este sentido, llama la atención que casos esporádicos de BEBE y otras distonías focales⁴⁶ presentan alteraciones sensorio-perceptuales, utilizando evaluaciones psicofísicas, que mejoran con el entrenamiento y neurorehabilitación de los problemas motores de dichos pacientes⁴⁷. Estos últimos hechos estarían acordes con algunos modelos animales en donde por un lado, la estimulación sensorial repetitiva periférica produce un remapeo de los campos receptivos hiperestimulados, y un posterior desorden del movimiento y, por el otro, roedores repletados de dopamina estriatal, a quienes se les ocasionó una leve debilidad iatrogénica del mOOc, desarrollaron un cuadro clínico similar al BEBE⁴⁸, correlacionado con el estudio del RP.

Este RP obtenido por estimulación eléctrica sencilla del nervio supraorbital, en pacientes con distonía focal incluyendo BEBE, se informa usualmente –de manera errónea– con una respuesta R2 de duración "prolonga-

da" ¹⁶ (Fig. 1). Y las curvas de recuperación que se obtienen con estimulación pareada, aplicada entre 50 y 2000 milisegundos, presentan una "mayor" recuperación de la R2⁴⁹⁻⁵² debida, realmente, a la unión de dicha R2 con la respuesta ultranociceptiva R3^{16, 53}. Errores sistemáticos que no diferencian la respuesta R2 de la R3, también han ocurrido en estudios de inhibición de estas respuestas generada por pre-pulsos y "trucos sensoriales", oscureciendo estos errores las diferentes explicaciones fisiopatológicas descritas a la fecha^{54, 55}. De otro lado, estudios recientes hechos en nuestro laboratorio, permitieron observar de manera clara la presencia no sólo de las tres respuestas del RP antes mencionadas, sino además de tres periodos silentes llamados SR1, SR2 y SR3⁵⁶. Estos periodos silentes se encuentran alterados en pacientes con BEBE, al parecer por un aumento de la actividad oscilatoria electrotónica subcortical^{57, 58} mediada por canalopatías poco definidas a la fecha⁵⁰, algunas de las cuales se han asociado con el así llamado ojo seco, un trastorno sensorial aferente y de aparición frecuente en mujeres postmenopáusicas, época de alta prevalencia de BEBE^{48, 58}. Así entonces, un estímulo repetitivo sensorial como el ojo seco, modificaría sus correspondientes áreas de representación muscular ocular a nivel cortical, posiblemente mediadas por una reducción de la inhibición circundante o remota^{59, 60}, la que se acompaña de una plasticidad aberrante que, en individuos predispuestos, podría llevar al establecimiento clínico de la distonía. Dicha plasticidad aberrante involucraría una hiperexcitabilidad nuclear facial bilateral, la cual se sustenta en estudios que demuestran una clara asociación entre parálisis facial y posterior aparición de BEBE debido, muy posiblemente, al hecho de que el lado sano de los pacientes con parálisis facial no es realmente sano^{23, 61}, y porque el RP registra con frecuencia una respuesta plástica y anómala, de corta latencia y contralateral al sitio de estimulación, llamada R1k^{56, 62}. Más aún, dicha anomalía plástica central parece tener su asiento en la incapacidad que tienen los sistemas neurales involucrados, para establecer una adecuada potenciación a largo plazo, modificable, entre otras cosas, por la toxina botulínica^{16, 63}.

Neuroimágenes del BEBE

Estos estudios apoyan el concepto de que las estructuras relacionadas con las distonías son los ganglios basales y sus circuitos, tanto en sueño como en vigilia, y afectan neurotransmisores como el N-acetilaspártato³; desafortunadamente, diferencias en los tamaños de muestras investigadas y las metodologías empleadas no permiten sacar conclusiones definitivas. Por ejemplo, un estudio utilizó resonancia magnética y encontró un aumento aproximadamente del 10% del putamen en personas con distonía facial⁶⁴, el que se ha visto alterado de

manera bilateral usando morfometría basada en voxels⁶⁵. Otros estudios, hechos en vigilia, muestran aumento del metabolismo de la glucosa tanto en el puente como en el cerebelo, estriado y tálamo sugiriendo que dichas estructuras pueden estar censando la información aferente producida por el movimiento de los párpados⁶⁶. Y otros más, han mostrado reducción del flujo sanguíneo en la corteza sensorimotora y en el área suplementaria motora inducido por diferentes maniobras de vibración⁶⁷. De cualquier forma, estos hallazgos demuestran que existen anomalías que podrían ser, bien primarias o secundarias, a la desintegración sensorimotora existente, y ameritan ser estudiadas más a fondo en un futuro cercano.

Neurogenética del BEBE

Estudios genéticos hechos en pacientes con distonía focal han encontrado mutaciones en diferentes locus incluyendo DYT1, DYT7 y el receptor D2 de la dopamina en distonía cervical, entre otros trastornos del movimiento⁶⁸; sin embargo, en BEBE la situación es más compleja y los esfuerzos por conseguir una alteración genética consistente no son exitosos a la fecha³. Diversos estudios sobre BEBE sugieren que este es un trastorno de tipo autosómico dominante con penetrancia reducida, de cerca del 5%, siendo claro que esta no es una forma frustrada de distonía generalizada que resulta de un defecto genético en el sitio DYT1^{69,70}. Los estudios genéticos realizados a la fecha, sólo han contado con máximo cuatro miembros de la misma familia, siendo por esto muy difícil hallar el gen responsable de este trastorno³. En este sentido, es entonces afortunado para nosotros, haber encontrado en una familia colombiana con 32 miembros afectados de BEBE, quienes mostraron una clara alteración en el cromosoma 3 (León-Sarmiento et al. Manuscrito en preparación) proponiéndose, por lo tanto, una amplia endofenotipificación de esta familia, lo cual será informado más adelante.

Endofenotipificación: ¿el siguiente paso?

Los genotipos se usan con frecuencia como predictores útiles y valiosos de múltiples trastornos orgánicos, y pueden ser medidos con técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa; en contraste, un fenotipo representa las características observables de un organismo resultado del genotipo y las influencias ambientales⁷¹. Por otra parte, el endofenotipo no se basa en los aspectos observables a simple vista y se ha llamado también "fenotipo intermedio" "marcador biológico" o "marcador de vulnerabilidad" entre otros términos puede ayudar a aclarar mucho más todos estos problemas, dado que la cantidad de alteraciones genéticas para producir los ras-

gos clínicos evidentes en diversos trastornos, incluyendo los distónicos, suelen ser más pequeños que los conocidos a la fecha. Tal fue el caso de la identificación de múltiples genes que causan el síndrome del QT prolongado, la que se logró luego de endofenotipificar numerosos pacientes con dicho síndrome, y correspondientes familias, aunque no todos presentaban los hallazgos típicos de síncope, arritmia y muerte súbita⁷². Se han logrado resultados exitosos similares en la hemocromatosis, la poliposis adenomatosa familiar o algunos desórdenes esquizotípicos⁷³.

La endofenotipificación se considera ahora un método viable y útil para estudiar también diversos trastornos como las distonías⁷³, incluyendo el BEBE, la que permitiría descubrir aspectos importantes que otras disciplinas y metodologías no lograrían detectar, a la fecha, por medio científico alguno. Para ello, se podría contar de aquí en adelante con el estudio del RP y más específicamente con el de la respuesta ultranociceptiva R3 y correspondiente actividad oscilatoria^{16, 53-56} por métodos convencionales u otros más novedosos y sofisticados como el análisis fractal⁷⁴. Dicho RP está inversamente relacionado con la excitabilidad cortical motora medida con estimulación magnética transcraneal⁷⁵ que, entre otras cosas, resultó alterada en pacientes con distonía focal, incluyendo el BEBE, y familiares asintomáticos⁷⁶. Esto sugiere que dicha actividad oscilatoria subcortical, detectada en dicho RP, podría utilizarse en la endofenotipificación neural y ofrecería claves muy importantes para entender la desintegración sensorimotora supraespinal, no sólo del BEBE sino de otras distonías, dadas su accesibilidad, poco consumo de tiempo en la realización de estos estudios, y costo más bajo de los equipos empleados en la ejecución de los mismos.

Así entonces, la búsqueda de endofenotipos ayudaría, no sólo a obtener un mejor y más prematuro diagnóstico, sino propiciaría clasificaciones más apropiadas y completas que las existentes a la fecha. A su vez, podría ayudar a entender mejor la fisiopatología de muchos de estos particulares procesos neurobiológicos caracterizados por alteración en el control y la homeostasis sensorimotora humana. Aunque esta área de investigación en las ciencias biomédicas es relativamente joven, hay razones suficientes para ser optimistas en que se podrá descubrir, en un futuro cercano, endofenotipos neurobiológicos útiles para lograr una mejor caracterización de individuos y familias afectadas con BEBE, usando nuevos –y antiguos– métodos de evaluación clínica y paraclínica, incluyendo el uso adecuado del RP⁷⁷.

Agradecimientos: A Víctor A. Contreras por sus aportes y comentarios a una versión previa del manuscrito

Conflicto de intereses: Ninguno

Bibliografía

1. Aramideh M, Koelman JH, Speelman JD, Ongerboer de Visser B. Eyelid movement disorders and electromyography. *Lancet* 2001; 357: 805-6.
2. Tarsy D, Simon DK. Dystonia. *N Engl J Med* 2006; 355: 818-29.
3. Hallett M. Blepharospasm: recent advances. *Neurology* 2002; 59:1306-12.
4. Pradilla AG, Vesga BE, León-Sarmiento FE, GENECO. Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano. *Rev Panam Salud Pública* 2003; 14: 104-11.
5. Delgado-García JM, Gruart A, Trigo JA. Physiology of the eyelid motor system. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1004:1-9.
6. Trigo Núñez JA, Gruart Massó A. Fisiología del sistema motor del párpado. *Rev Neurol* 2001; 32: 755-61.
7. Jenny AB, Saper CB. Organization of the facial nucleus and corticofacial projection in the monkey: a reconsideration of the upper motor neuron facial palsy. *Neurology* 1987; 37: 930-9.
8. Sonh YH, Voller B, Dimyan M, St Clair Gibson A, Hanakawa T, León-Sarmiento FE, et al. Cortical control of voluntary blinking: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 341-47.
9. León-Sarmiento FE, Bayona-Prieto J, León-S ME. Capsaicin effects on blinking. *Arq Neuropsiquiat* 2005; 63: 745-7.
10. Abelson MB, Holly FJ. A tentative mechanism for inferior punctate keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1977; 83: 866-9.
11. Collins M, Seeto R, Campbell L, Roos M. Blinking and corneal sensitivity. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1989; 67: 525-31.
12. Kassem IS, Evinger C. Asymmetry of blinking. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 195-201.
13. Evinger C, Manning KA. Pattern of extraocular muscle activation during reflex blinking. *Exp Brain Res* 1993; 92: 502-6.
14. León-S FE, Suwazono S, Takenaga S, Arimura K, Osame M. The effects of tobacco smoking on the short, middle, and long latency responses of the blink reflex in humans. *J Clin Neurophysiol* 1997; 14: 144-9.
15. León-Sarmiento FE, Bayona-Prieto J, Bayona EA. Cranial reflexes: Basic concepts and clinical applications. In: Pinto LC (ed). *Clinical Neurophysiology*. São Paulo: Atheneo, 2006, p 621-30.
16. León-S FE, Arimura K, Osame M. Una re-evaluación de las vías aferentes y períodos silentes del reflejo orbicular de los ojos en los humanos. *Medicas-UIS* 1996; 10: 156-8.
17. León-Sarmiento FE, Bayona-Prieto J, Gómez J. Neurophysiology of blepharospasm and multiple system atrophy: clues to its pathophysiology. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 199-201.
18. Cruccu G, Ferracuti S, Leardi MG, Fabbri A, Manfredi M. Nociceptive quality of the orbicularis oculi reflexes as evaluated by distinct opiate –and benzodiazepine– induced changes in man. *Brain Res* 1991; 556: 209-17.
19. Hazeltine E, Ivry RB. Neuroscience: Can we teach the cerebellum new tricks? *Science* 2002; 296: 1979-80.
20. León-S FE, Chávez AM. Selective inhibition of ipsilateral and contralateral R3 of the blink reflex by capsaicin. *Muscle Nerve* 1997; 20:1606-7.
21. Cruccu G, Iannetti GD, Marx JJ, Thoemke F, Truini A, Fitzek S, et al. Brainstem reflex circuits revisited. *Brain* 2005; 128: 386-94.
22. Kaube H, Katsarava Z, Kaufer T, Diener H, Ellrich J. A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 413-16.
23. León-Sarmiento FE. Blink reflex and discomplete facial nerve palsy. *Arch Med Res* 2002; 33: 85-7.
24. León-S FE, Chávez AM. Selective inhibition of ipsilateral and contralateral R3 of the blink reflex by capsaicin. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1606-7.
25. León-S FE, Arimura K, Suwazono S, Arimura Y, Osame M. The effects of shounousui on the three responses of the blink reflex in man. *Muscle Nerve* 1997; 20: 110-2.
26. D'Aleo G, Sessa E, Di Bella P, Rifici C, Restivo DA, Bramanti P. Topiramate modulation of R3 nociceptive reflex in multiple sclerosis patients suffering paroxysmal symptoms. *J Neurol* 2001; 248: 996-9.
27. de Tommaso M, Guido M, Libro G, Siruicchio V, Puca F. Zolmitriptan reverses blink reflex changes induced during the migraine attack in humans. *Neurosci Lett* 2000; 289: 57-60.
28. León-S FE, Bayona-Prieto J, Bayona E. Un nuevo test autonómico, Parte I. *Salud UIS* 1999; 32: 71-3.
29. León-Sarmiento FE, Martín-Torres MD. Orbicular eye reflex (R3) and the Valsalva manoeuvre. *Rev Neurol* 2001; 32: 1020-2.
30. Vaughan D, Asbury T. *Oftalmología General*. México: Manual Moderno, 11 ed; 1987.
31. Montes-Mico R, Alio JL, Charman WN. Dynamic changes in the film in dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 1615-9.
32. Korb DR, Baron DF, Herman JP, et al. Tear film lipid layer thickness as a function of blinking. *Cornea* 1994; 13: 354-9.
33. Rengstorff RH. The precorneal tear film: breakup time and location in normal subjects. *Am J Optom Physiol Opt* 1974; 51: 765-9.
34. Ortega E. Ojo seco entidad común en nuestros tiempos. *Rev Optometría* 2001; 15: 26: 18- 22.
35. Editorial. Síndrome de Sjogren. *Franja Ocular* 2006; 8: 6-12.
36. Price J, O'Day J. A comparative study of tear secretion in blepharospasm and hemifacial spasm patients treated with botulinum toxin. *J Clin Neuroophthalmol* 1993; 13: 67-71.
37. Shorr N, Seiff SR, Kopelman J. The use of botulinum toxin in blepharospasm. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 542-6.
38. Doane MG. Blinking and the mechanics of the lacrimal drainage system. *Ophthalmology* 1981; 88: 844-51.
39. Horwarth-Winter J, Bergloeff J, Floegel I, Maller-Scholar EM, Schumut O. Botulinum toxin A treatment in patients suffering from blepharospasm and dry eye. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 54-6.
40. León-Sarmiento FE, Vera-Cala LM, Santos GA, Bayona-Prieto J, Bayona EA. La familia con blefaroespasma más grande descrita en el mundo: Aspectos clínicos y demográficos. *Acta Neurol Col* 2003; 19: 119.
41. Artal P, Guirao A, Berrio E, Williams DR. Compensation of corneal aberrations by the internal optics in the human eye. *J Vis* 2001;1:1-8.
42. Marsden CD. Blepharospasm-omandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 1204-9.
43. Kaji R. Sensory-motor disintegration in the basal ganglia disorders. *Rinsho Shinkeigaku* 2001; 41: 1076-8.
44. Romanelli P, Espósito V, Schaal DW, Heit G. Somatotopy in the basal ganglia: experimental and clinical evidence for segregated sensorimotor channels. *Brain Res Brain Res Rev* 2005; 48: 112-28.
45. Hallett M. Is dystonia a sensory disorder? *Ann Neurol* 1995; 38:139-40.
46. Molloy FM, Carr TD, Zeuner KE, Dambrosia JM, Hallett M. Abnormalities of spatial discrimination in focal and generalized dystonia. *Brain* 2003; 126: 2175-82.

47. Zeuner KE, Hallett M. Sensory training as treatment for focal hand dystonia: a 1-year follow-up. *Mov Disord* 2003; 18: 1044-7.
48. Schicatanó EJ, Basso MA, Evinger C. Animal model explains the origins of the cranial dystonia benign essential blepharospasm. *J Neurophysiol* 1997; 77: 2842-6.
49. Berardelli A, Curra A. Pathophysiology and treatment of cranial dystonia. *Mov Disord* 2002; 17: S70-4.
50. Sommer M, Ferbert A. The stimulus intensity modifies the blink reflex recovery cycle in healthy subjects and in blepharospasm. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 2293-9.
51. Syed NA, Delgado A, Sandbrink F, Schulman AE, Hallett M, Floeter MK. Blink reflex recovery in facial weakness: an electrophysiologic study of adaptive changes. *Neurology* 1999; 52: 834-8.
52. Aramideh M, Eekhof JL, Bour LJ, Koelman JN, Speelman JD, Ongerboer de Visser BW. Electromyography and recovery of the blink reflex in voluntary eyelid closure: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995; 58: 692-8.
53. de Tommaso M, Scirucchio V, Spinelli A, et al. Features of the blink reflex in individuals at risk for Huntington's disease. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1520-5.
54. Gómez-Wong E, Martí MJ, Cossu G, Fabregat N, Tolosa ES, Valls-Sole J. The 'geste antagonistique' induces transient modulation of the blink reflex in human patients with blepharospasm. *Neurosci Lett* 1998; 251: 125-8.
55. Gómez-Wong E, Martí MJ, Tolosa E, Valls-Sole J. Sensory modulation of the blink reflex in patients with blepharospasm. *Arch Neurol* 1998; 55: 1233-7.
56. León-Sarmiento FE, Arimura K, Osame M. Three silent periods in the orbiculari oculi muscles of man: normal findings and some clinical vignettes. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2001; 41: 393-400.
57. Prada D, León-S FE. Canalopatías, enfermedades neuromusculares y más: nuevos conceptos de antiguos problemas. *Acta Neurol Col* 2001; 17: 140-50.
58. Evinger C, Bao JB, Powers AS, et al. Dry eye, blinking, and blepharospasm. *Mov Disord* 2002; 17: S75-8.
59. Sonh YH, Hallett M. Surround inhibition in human motor system. *Exp Brain Res* 2004; 158: 397-404.
60. León-Sarmiento FE, Bara-Jiménez W, Wassermann EM. Visual deprivation effects on human motor cortex excitability. *Neurosci Lett* 2005; 389: 17-20.
61. Miwa H, Kondo T, Mizuno Y. Bell's palsy-induced blepharospasm. *J Neurol* 2002; 249: 452-4.
62. Rubin M, Root JD. Electrophysiologic investigation of benign eyelid twitching. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1991; 31: 377-81.
63. Quartarone A, Sant'Angelo A, Battaglia F, et al. Enhanced long-term potentiation-like plasticity of the trigeminal blink reflex circuit in blepharospasm. *J Neurosci* 2006; 26: 716-21.
64. Black KJ, Ongur D, Perlmuter JS. Putamen volume in idiopathic focal dystonia. *Neurology* 1998; 51: 819-24.
65. Etgen T, Muhlau M, Gaser C, Sander D. Bilateral grey-matter increase in the putamen in primary blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2006; 77: 1017-20.
66. Eidelberg D, Moeller JR, Antonini A, et al. Functional brain networks in DYT1 dystonia. *Ann Neurol* 1998; 44: 303-12.
67. Feiwell RJ, Black KJ, McGee-Minnich LA, Snyder AZ, MacLeod AM, Perlmuter JS. Diminished regional cerebral blood flow response to vibration in patients with blepharospasm. *Neurology* 1999; 52: 291-7.
68. González-Alegre P, Miller VM, Davidson BL, Paulson HL. Toward therapy for DYT1 dystonia: allele-specific silencing of mutant TorsinA. *Ann Neurol* 2003; 53: 781-7.
69. Naiya T, Biswas A, Neogi R, et al. Clinical characterization and evaluation of DYT1 gene in Indian primary dystonia patients. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 210-5.
70. Defazio G, Brancati F, Valente EM, et al. Familial blepharospasm is inherited as an autosomal dominant trait and relates to a novel unassigned gene. *Mov Disord* 2003; 18: 207-12.
71. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatr* 2003; 160: 636-45.
72. Kass RS, Moss AJ. Long QT syndrome: novel insights into the mechanisms of cardiac arrhythmias. *J Clin Invest* 2003; 112: 810-5.
73. Meunier S, Hallett M. Endophenotyping: a window to the pathophysiology of dystonia. *Neurology* 2005; 65: 792-3.
74. León-Sarmiento FE, Contreras VA, León-Ariza JS, León-Ariza DS, Bayona-Prieto J. Fractal neurophysiological meta-analysis of the blink reflex in tourette syndrome. *Biol Psychiatr* 2007; 61 (suppl 1): 237.
75. Sommer M, IESE A, Tergau F, Paulus W. Inverse correlation of intracortical inhibition and brain-stem inhibition in humans. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 120-3.
76. Bohlhalter S, León-Sarmiento FE, Hallett M. Abnormality of motor cortex excitability in peripherally induced dystonia. *Mov Dis* 2007; 22: 1186-9.
77. León-Sarmiento FE, Bayona-Prieto J, Bayona EA. Cranial Reflexes: Basic concepts.

Un paciente en disminución

El señor Ga había sido tan asiduo, dócil y prolongado paciente del doctor Terapéutica que ahora ya era sólo un pie. Extirpados sucesivamente los dientes, las amígdalas, el estómago, un riñón, un pulmón, el bazo, el colon, ahora llegaba el valet del señor G a llamar al Dr. Terapéutica para que atendiera el pie del señor Ga, que lo mandaba llamar.

El doctor Terapéutica examinó detenidamente el pie y "meneando con grave modo" la cabeza resolvió, "Hay demasiado pie, con razón se siente mal: le trazaré el corte necesario, a un cirujano".

Macedonio Fernández (1874-1952)

Un paciente en disminución. (II-Continuación de la nada). En: Papeles de Recienvenido. Relatos, cuentos, miscelánea. Buenos Aires: Centro Editor de América Latina, 2da. Edición, 1966, p 129