

Artículo de investigación científica y tecnológica

TOXINA BOTULÍNICA TIPO A: EXPERIENCIA CON 2.000 APLICACIONES

Leonardo Fabio Hernández R.MD*, Eduardo Palacios S.MD**

Resumen

Los múltiples usos terapéuticos de la toxina botulínica tipo A son una herramienta importante para el abordaje de algunos trastornos del movimiento. Damos a conocer la experiencia, resultados y conclusiones obtenidas en el servicio de neurología del Hospital de San José de Bogotá DC, al completar más de 2.000 aplicaciones en distonías, espasticidad y cefalea. En espasmo hemifacial la mejoría varió entre 60 y 80%, en blefaroespasma 70 y 90%, en distonía cervical con patrones básicos 70-80% y en complejas (dos o más patrones de movimiento) de 50 a 60%. En espasticidad la mejoría se evidenció por aumento en los rangos de movimientos medidos con goniómetro antes y después de la aplicación, siendo variable de acuerdo con el tiempo de evolución, severidad y patrón de la espasticidad, haciendo seguimiento con la escala de sistema de clasificación de la función motora global (GMFCS). En cefalea crónica diaria hubo remisión total del dolor en 60%, disminución marcada en 30% y sin mejoría el 10%. Conclusión: La administración de toxina botulínica es segura y debe ser un proceso dinámico ajustado a cada paciente, el efecto terapéutico se evidencia a partir del segundo día de la aplicación con una expresión máxima a los 14 días, la duración del efecto oscila entre 2 y 6 meses con una media de 2.8. Los efectos adversos desaparecen en los siguientes treinta días de la aplicación.

Palabras clave: toxina botulínica, espasmo hemifacial, blefaroespasma, distonía, espasticidad, cefalea crónica.

Abreviaturas: TxB, toxina botulínica.

BOTULINUM TOXIN TYPE A: AN EXPERIENCE WITH 2.000 INJECTIONS**Abstract**

Botulinum toxin type A is used extensively for the management of motility disorders constituting an important therapeutic tool. This report shows the experience, results and conclusions obtained at the neurology service of Hospital de San José de Bogotá DC, through 2.000 botulinum toxin injections to treat dystonia, spasticity and migraine. Hemifacial spasm improved between 60 and 80%, blepharospasm between 70 and 90%, cervical dystonia between 70 and 80%, and complex dystonia (deterioration of two or more movement patterns) from 50 to 60%. Improvement in spasticity was evidenced by increased range of motion measured with a goniometer before and after the injection. Spasticity improvement varied according to the rate of progression, severity and spasticity pattern. Follow-up was conducted using the gross motor function classification system (GMFCS). Total remission of pain was achieved in 60 % of patients with chronic daily headaches, was significantly reduced in 30 % and did not improve in 10 %. Conclusions: botulinum

Fecha recibido: julio 12 de 2012 - Fecha aceptado: agosto 14 de 2012

* Coordinador del Servicio de Neurología, Hospital de San José. Instructor Asistente Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

** Jefe del Servicio de Neurología, Hospital de San José. Miembro de la Sociedad de Cirugía de Bogotá. Profesor Titular de Neurología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

toxin injection appears to be safe and must be a dynamic process adjusted to each patient needs. Therapeutic effects are evidenced on the second day after injection and maximum expression is seen on day 14. Duration of effect ranges from 2 to 6 months with a media of 2.8. Adverse effects fade about 30 days after injection.

Key words: botulinum toxin, hemifacial spasm, blepharospasm, dystonia, spasticity, chronic migraine

Introducción

Hacia 1820 Justinus Kerner (1786-1862), **médico y poeta** alemán, realizó tal vez la primera descripción en el reino de Württemberg¹ de una condición producida por el envenenamiento por las salsas de carne y embutidos, cuya alta mortalidad llamó su atención y la amplia casuística dada la gran afición de los alemanes por estas salsas (del latín *botulus*, salsa) y salchichas; se caracterizaba por visión doble, midriasis, disminución de las secreciones salivares y lagrimales, problemas de elocución, caída de los párpados y debilidad muscular que evolucionaba rápido a una parálisis que afectaba la totalidad del cuerpo; entre 1793 y 1827 se registraron en Württemberg 234 casos y 400 hasta 1853 con 150 fallecidos.²

En 1897, el Belga Emile Pierre van Ermengem y colaboradores, tras una intoxicación masiva durante una reunión musical en una elegía fúnebre en la villa de Ellezelles, Hainault, Bélgica, lograron aislar de los restos del jamón y del bazo de uno de los cadáveres esporas de un bacilo anaerobio al cual denominaron *Bacillus botulinus*.³

Después se descubrieron siete serotipos de toxinas distintas desde el punto de vista antígeno (A, B, C₁ y C₂, D, E, F y G) producidas por las diferentes cepas de *Clostridium botulinum*.⁴ Con la excepción de la C₂, todas son neurotóxicas. El botulismo humano está asociado en especial con los serotipos A, B y E y rara vez con los C y F. Estas toxinas actúan en la unión neuromuscular bloqueando la exocitosis de la acetilcolina, actuando sobre las proteínas presinápticas SNAP-25 (Synaptosomal Associated Protein 25 kDa), la syntaxina y una proteína de la pared de la vesícula: la sinaptobrevina o VAMP (Vesicular Associated Membrane Protein). A esas proteínas se les conoce bajo el nombre de SNARE (SNAP-Receptor).⁵

En 1946 Edward Schantz aisló y purificó la TxB de tipo A. Su trabajo atrajo la atención de Alan Scott quien buscaba un método no quirúrgico para tratar el estrabismo, debilitando así los músculos oculomotores responsables después de la aplicación de la toxina en pacientes voluntarios, previo ensayos en monos *Rhesus*.⁶

Desde entonces su uso se ha ampliado a múltiples patologías, dentro de las cuales se incluyen con mayor relevancia los trastornos del movimiento que se caracterizan por contracciones musculares sostenidas que causan movimientos de torsión repetitivos que llevan a posturas anómalas y que pueden generar dolor⁷, dentro de los que se destacan las distonías cervicales en todas sus presentaciones, el espasmo hemifacial, el blefaroespasm, el síndrome de Meige y más reciente en espasticidad, hiperhidrosis, cefalea y dolor entre otras aplicaciones terapéuticas, por no mencionar los múltiples beneficios cosméticos que esta puede ofrecer (Figura 1).

El propósito de este artículo es dar a conocer la experiencia, resultados y conclusiones obtenidas en el servicio de neurología del Hospital de San José de Bogotá DC, tras algo más de dos mil aplicaciones en las entidades más frecuentes de nuestra población. Se

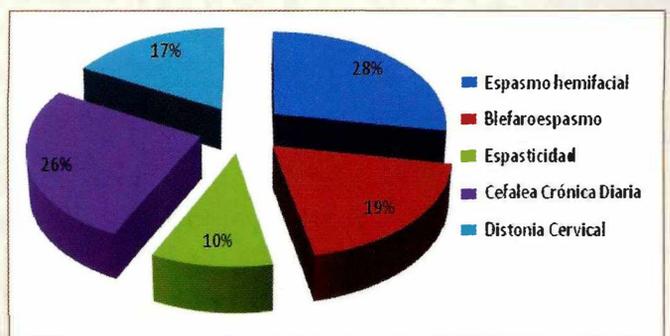


Figura 1. Distribución porcentual de las patologías tratadas con toxina botulínica.

han utilizado tres diferentes marcas de TxB sin evidenciar diferencias relevantes entre ellas. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con el número de músculos comprometidos y las expectativas del paciente.

Espasmo hemifacial

Consiste en la contracción tónica o clónica involuntaria y unilateral por lo regular de los músculos de la expresión facial inervados por el VII par ipsilateral, que no tiene una frecuencia establecida y cuya intensidad puede variar de acuerdo con el estado anímico del paciente, siendo más activo e intenso en situaciones de estrés que en reposo, aunque se puede presentar durante el sueño y despertarlo. Su correlación con una condición de base casi siempre se asocia con reinnervación anómala del nervio tras una parálisis facial periférica idiopática, recurrente o traumática, malformaciones o compresiones vasculares a menudo de la arteria basilar o de sus ramas, o bien lesiones ocupando espacio en el ángulo pontocerebeloso. Sin embargo, la gran mayoría son de etiología desconocida pero aun no descartamos la posibilidad de microinfartos del nervio como ocurre en diabéticos e hipertensos, según la observación realizada por nosotros en los últimos años.

Hemos evidenciado que la hemicara izquierda es la que se compromete con mayor frecuencia, su prevalencia es un poco mayor en mujeres y suele ocurrir en la edad adulta media. Los músculos más comprometidos en orden de frecuencia son: *orbicularis oculi*, *corrugator*, *zigomaticus major*, *orbicularis oris*, *risorius*, *mentalis* y *platysma*, siendo menos frecuentes el *nasalis*, *zigomaticus minor*, *frontalis*, *depressor anguli oris*, *depressor labii inferioris* y *levator anguli oris*, similar a lo descrito en la literatura⁸ (Figura 2). Los músculos afectados se pueden identificar por palpación o con aguja de electromiografía.

La dosis promedio eficaz es de 1 a 5 unidades en la presentación de 100 unidades (*Botox*, *Lantox*) o de 3 a 15 en la de 500 unidades por punto de aplicación. Es relevante la aplicación de puntos de compensación en la hemicara sana para disminuir el impacto estético, pues al generar paresia de los músculos hay asimetría

facial que puede repercutir sobre la calidad de vida. Hemos encontrado que las dosis en estos puntos deben ser iguales para el compromiso de los *orbicularis oculi* y *mentalis*, y la mitad o menos para el resto según respuesta clínica; las agujas de preferencia deben ser calibre 27 a 30 G con una longitud de 0.5".⁹

Dentro de las principales complicaciones se encuentran en orden de aparición el lagrimeo por ojo seco, asimetría facial por caída del labio superior, equímosis en el sitio de aplicación y ptosis palpebral por difusión local de la toxina; más raros son ectropión del párpado inferior y lagofthalmos^{10,11}, que no ocurrieron en nuestra experiencia.

Estos efectos adversos suelen resolverse en los treinta días después de la aplicación y el efecto terapéutico general se comienza a observar al segundo día y alcanza su máximo hacia los catorce¹¹, con un promedio de duración del efecto de 2.8 meses¹⁰, aunque hemos visto variaciones. La mejoría la definimos como el cese o disminución de la actividad muscular involuntaria de la hemicara comprometida, medida por escala análoga

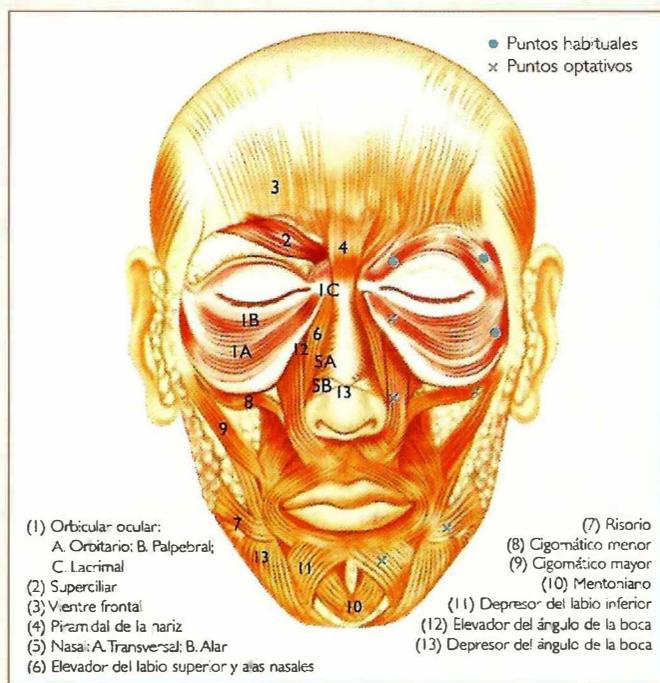


Figura 2. Músculos con mayor compromiso en espasmo hemifacial (autorizado por Laboratorios BIOPAS, Colombia, Dr. Alfredo Meza).

visual modificada, encontrando que esta oscila entre 60 y 80% en todos los casos.

Blefaroespasmó

Se caracteriza por contracciones involuntarias de los músculos perioculares de intensidad variable producida al parecer por una alteración en el ciclo de recuperación del componente R2 del reflejo de parpadeo, al estar aumentado probablemente por falta de inhibición interneuronal del tallo cerebral^{12,13}, que va desde el parpadeo frecuente hasta el cierre forzoso de los párpados causando ceguera funcional.¹⁴ Cuando se acompañan de movimientos involuntarios oromandibulares conforma el denominado síndrome de Meige. Esta afectación suele ser primaria y raras veces es secundaria a lesiones cerebrales o inducida por drogas.¹⁵

El músculo más afectado es el orbicular de los párpados que consta de sus partes orbital, preseptal y pretarsal. La contracción de las dos primeras produce el cierre forzado de los párpados con descenso de las cejas y ascenso de los pómulos.¹⁶

La actividad anormal del orbicular junto con la región pretarsal produce un aumento anormal del parpadeo acompañado de un cierre prolongado de los párpados que no frunce el ceño. Otros músculos que pueden afectarse son el corrugador, procerus y frontalis (**Figura 3**).

La dosis promedio eficaz es de una a diez unidades en la presentación de 100 unidades (*Botox, Lantox*) o de tres a treinta en la de 500 unidades por punto de aplicación. Las agujas de preferencia son de calibre 27 a 30 G con una longitud de 0.5".⁹

Dentro de las principales complicaciones se incluyen ptosis palpebral, diplopía, sequedad en los ojos, epífora, queratitis, edema palpebral, entropión/ectropión, lagofthalmos y debilidad facial.¹⁷ Cabe anotar que no se han presentado en nuestra experiencia. Estos efectos adversos suelen resolverse en los treinta días siguientes a la aplicación y el efecto terapéutico general se comienza a observar el segundo día y alcanza su máximo hacia los catorce días¹¹, con promedio de duración del efecto de 2.8 meses¹⁰, aunque puede variar. La mejoría la definimos como el cese o disminución de la actividad muscular involuntaria, medida por escala análoga visual modificada, encontrando que esta se encuentra entre el 70 y 90% en todos los casos.

Distonía cervical

Conocida como tortícolis espasmódica fue descrita por primera vez por Foltz en 1959, es un síndrome neurológico caracterizado por la presencia de movimientos involuntarios del cuello, giratorios, sostenidos, repetitivos, con contracción de músculos oponentes, de velocidad variable, que causa posturas en torsión.^{18,19} El dolor puede acompañar al 70-80% de los pacientes afectados.²⁰

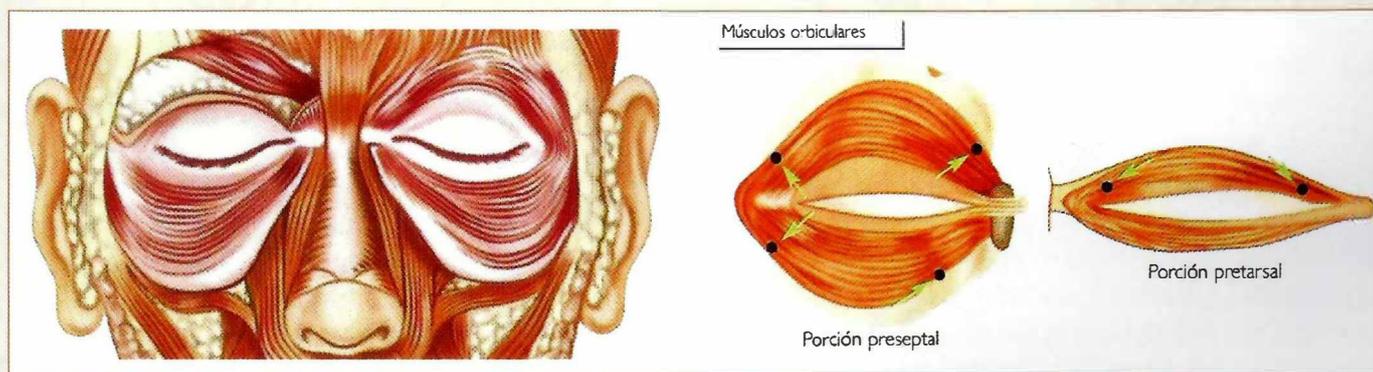


Figura 3. Compromiso del músculo orbicular de los párpados con sus partes orbital, preseptal y pretarsal (autorizado por Laboratorios BIOPAS Colombia, Dr. Alfredo Meza).

Cuando la distonía compromete varias partes contiguas del cuerpo se considera segmentaria, si se trata de varias no contiguas como el cuello y los pies, se llama multifocal y cuando involucra la mayoría del cuerpo se conoce como generalizada.¹⁸

Son los 54 músculos que intervienen en la acción y la postura de la cabeza y cuello, generando cuatro patrones básicos de distonía cervical según la postura que adopte la cabeza (**Figura 4**). La tortícolis es la rotación de la cabeza hacia la derecha o la izquierda en el plano transversal; la retrocolis esta se va hacia atrás con hiper extensión del cuello; la laterocolis cuando la cabeza se inclina hacia el hombro derecho o izquierdo y en la anterocolis se va hacia adelante con flexión del cuello. Con frecuencia hemos observado confluencia de dos o más patrones básicos de distonía cervical, tal vez por las diferentes técnicas utilizadas por diversos profesionales y que pueden cambiar un patrón simple a uno complejo o da lugar a uno nuevo como lo es el temblor cefálico distónico en “sí” o en “no”.

Esta se puede desarrollar a cualquier edad con una edad pico de aparición a los 40 años con una predominancia un poco mayor en las mujeres.²¹ Su principal causa se desconoce, existen algunos reportes de trastornos hereditarios y se cree que como causas secundarias estarían presentes la exposición a neurolépticos y en algunos casos postraumática.²²

Dentro de los músculos implicados se encuentran según el patrón distónico, el *splenius capitis*, *splenius cervicis*, *inferior oblique longus capitis*, *levator scapulae*, *sternocleidomastoid*, *semispinalis capitis*, *longissimus*, *scalene complex* y *levator scapulae*⁹ (**Figura 5**).

La dosis promedio eficaz es de 15 a 100 unidades en la presentación de 100 unidades (*Botox*, *Lantox*) o de 45 a 300 en la presentación de 500 unidades por punto de aplicación. Las agujas de preferencia deben ser calibre 27G de 37mm.⁹

Dentro de las principales complicaciones se encuentra la disfagia por dispersión local de la toxina²³, por lo regular desde los músculos esternocleidomastoideos y escalenos en forma dosis dependiente²⁴, reacciones de hipersensibilidad, infección o sangrado en el sitio de inyección, equimosis, xerostomía, dolor de cuello y de cabeza.²⁵ Estos efectos adversos suelen resolverse en los siguientes treinta días de la aplicación y el efecto terapéutico general se comienza a observar al segundo día y alcanza su máximo hacia los catorce días¹¹, con un promedio de duración del efecto de 2.8 meses¹⁰, aunque puede variar.

La mejoría la definimos como el cese o disminución de la actividad muscular involuntaria, medida por escala análoga visual modificada, siendo mayor en las distonías con patrones básicos (70-80%) y menor en las complejas (dos o más patrones de movimiento anormal) entre 50 y 60%.

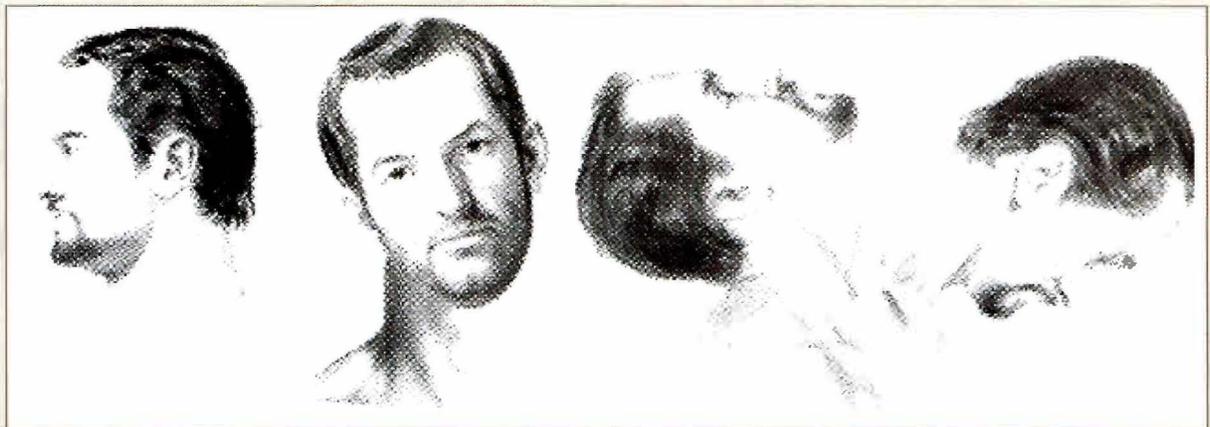


Figura 4. Patrones básicos de distonía cervical según la postura de la cabeza (autorizado por Laboratorios BIOPAS Colombia, Dr. Alfredo Meza).

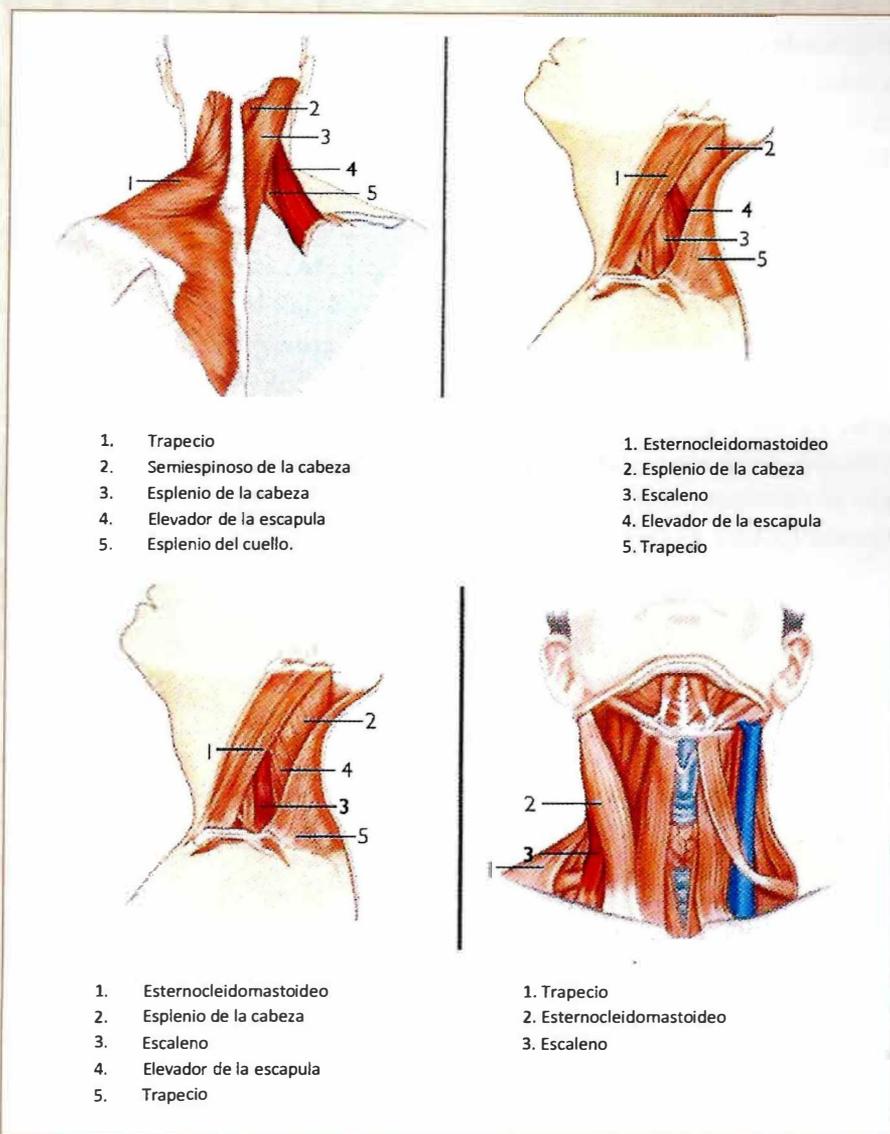


Figura 5. Músculos comprometidos según el patrón distónico (autorizado por Laboratorios BIOPAS Colombia, Dr. Alfredo Meza).

Espasticidad

Múltiples patologías pueden comprometer la motoneurona superior afectando las vías eferentes en el cerebro y médula espinal, lo cual aumenta en forma exagerada el tono muscular²⁶, seguido de dolor, contractura, atrofia y fibrosis muscular, la cual puede disminuirse con la aplicación de TxB.²⁷⁻²⁹ Dentro de las principales causas se encuentran la enfermedad cerebrovascular, trauma cráneoencefálico, parálisis cerebral³⁰ y esclerosis múltiple.³¹

Existen varios patrones de espasticidad, el más común se presenta luego de una isquemia cerebral y se caracteriza por espasticidad en la miembro superior. Consiste en la flexión de los dedos, la muñeca y el codo, aducción con rotación interna en el hombro y algunas veces hay aducción marcada del pulgar en la palma de la mano.³² Según el patrón hay compromiso de diversos músculos, en la extremidad superior casi siempre se afectan los flexores y pronadores, mientras que en la inferior los extensores, rotadores internos y aductores de cadera.³³⁻³⁵

Las dosis varían de acuerdo con el músculo afectado y oscilan entre 15 y 200 unidades por músculo afectado, no superando la dosis máxima por aplicación que es de 400 a 500 unidades en la presentación de 100 unidades y 2.000 y 3.000 unidades en la de 500 unidades.³⁶ En los niños las dosis no deben exceder en los músculos menores de las extremidades entre 1 y 3 U/k y en los mayores de 3 a 6 U/k.³⁷⁻³⁹

Su mejoría se evidenció por el aumento en los rangos de movimientos medidos por goniómetro antes y después de aplicarla, siendo variable de acuerdo con el tiempo de evolución, severidad y patrón de la espasticidad, haciendo seguimiento con la escala de clasificación de la función motora global (GMFCS).

Cefalea

El dolor de cabeza es tal vez uno de los motivos de consulta más frecuentes en nuestro servicio, aunque en la gran mayoría es de carácter benigno. La discapacidad que puede generar y la incertidumbre por parte de los pacientes al pensar que puedan tener algún tipo de tumor cerebral, hacen que esta afección se asocie con importantes grados de ansiedad que pueden llegar a volverlo crónico. Por otra parte, el desconocimiento de los diversos tipos de tratamiento adecuado por parte de muchos médicos de atención primaria logran en efecto tornar crónica la cefalea primaria, transformarla y asociarla con otros dolores como es el producido por abuso de analgésicos.

Los tipos de cefalea más frecuentes son el tensional y el migrañoso, en los cuales nuestra intervención oportuna es poca pues a la consulta de neurología acuden años después de iniciado el cuadro y luego de múltiples tratamientos ineficaces e inadecuados. Es ahí cuando el dolor se vuelve crónico y ya no responde al manejo convencional. Una vez descartadas las causas secundarias acudimos al uso de la TxB para su manejo, obteniendo resultados en su mayoría exitosos.

Además de su efecto sobre la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular⁴⁰, también a través de modelos experimentales se demostró que es capaz de inhibir la exocitosis de otros neuropéptidos

nociceptivos y neurotransmisores como la norepinefrina, sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina y glutamato⁴¹⁻⁴³, responsables de la neurotransmisión y sensibilización periférica y central de la vía del dolor.⁴⁴

El esquema de aplicación utilizado por nosotros es el propuesto por Odderson en su guía sobre TxB⁹ que recomienda la infiltración en los **músculos procerus, corrugator, frontalis, temporalis, occipitalis, splenius capitis, masseter, levator scapulae, trapezius**, sternocleidomastoid y *cervical paraspinal* según el tipo de cefalea, patrón del dolor y músculos comprometidos. Las dosis varían entre 2.5 y 20 unidades por músculo afectado en la presentación de 100 unidades con una dosis máxima recomendada entre 100 y 200 unidades y de 7.5 a 60 unidades en la presentación de 500 unidades, con dosis recomendada entre 300 y 500 unidades.^{45,46}

En nuestra experiencia los rangos de mejoría del dolor se presentan en el 90% de los pacientes tratados con una resolución total del dolor en 60% de ellos y una significativa en 30% medida a través de la escala análoga visual con rangos entre 2-4/10 y ninguna mejoría en el 10% de los pacientes (**Figura 6**).

Las principales complicaciones fueron dolor en el sitio de la inyección, sangrado, equímosis, asimetría en la apertura palpebral y más raro ptosis palpebral o diplopía por difusión local de la toxina, situaciones que se resolvieron en las cuatro semanas siguientes y que es similar a lo descrito en la literatura.⁴⁷

Conclusiones

La toxina botulínica tipo A es segura como tratamiento de las distonías⁴⁸ y de la espasticidad si se realiza de forma adecuada y por personal médico calificado. La tasa de mejoría de los pacientes depende de una adecuada evaluación y seguimiento de los mismos. Su administración es un proceso dinámico en cuanto a dosis y puntos de aplicación y debe ajustarse en cada caso, sin establecer un patrón único aunque sea la misma patología, pues no hay dos pacientes iguales.

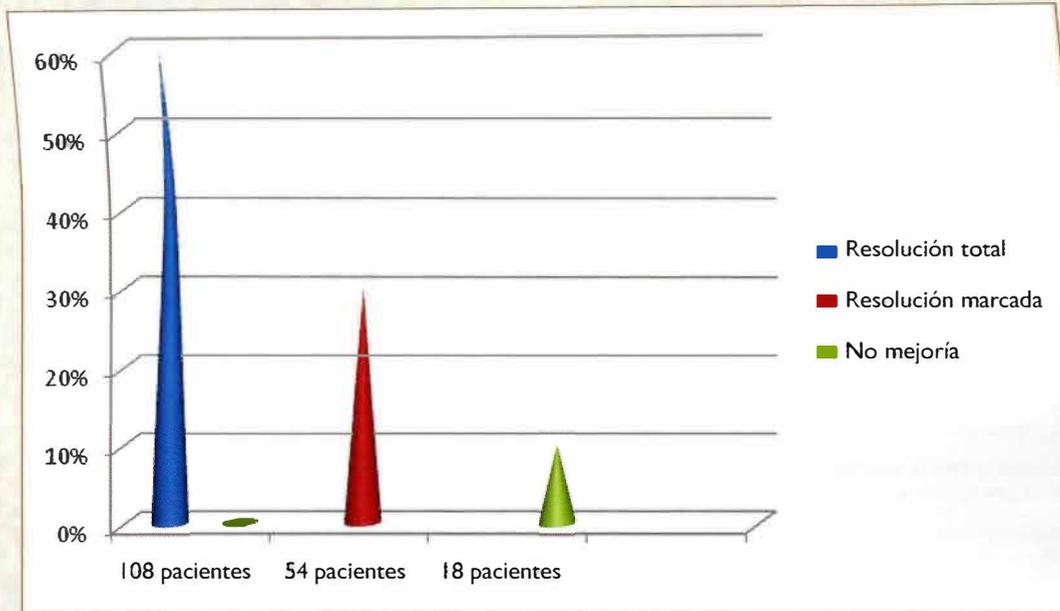


Figura 6. Mejoría de la cefalea después de aplicar toxina botulínica tipo A, en porcentaje.

El efecto terapéutico de la toxina se evidencia a partir del segundo día de la aplicación con una expresión máxima a los catorce y la duración del efecto oscila entre dos y seis meses con una media de 2.8 meses.

Los resultados de las distonías focales como el espasmo hemifacial y el blefaroespasma fueron evaluados con las apreciaciones subjetivas del paciente y la respuesta clínica, sin incluir escalas objetivas de seguimiento. Sin embargo, es clara su utilidad y contamos con la confianza y continuidad de nuestros pacientes para su tratamiento. El empleo de TxB tipo A en espasticidad debe instaurarse en forma precoz individualizando cada paciente⁴⁹ según su patrón de distonía, con el propósito de mejorar la calidad de vida, pero planteando con claridad desde el inicio los objetivos sin propiciar falsas expectativas.

En patologías tan subjetivas como el dolor, los resultados nos sugieren la efectividad de la toxina en el manejo de la cefalea crónica diaria de tipo tensión con o sin compromiso de músculos pericraneales y en migrañas refractarias a tratamientos convencionales. Sin embargo, dado que solo exponemos nuestra experiencia sin realizar un ensayo clínico con placebo⁵⁰, no

se puede afirmar de manera contundente su eficacia ni dejar de lado la posibilidad de que los pacientes presenten el llamado efecto Hawthorne, obteniendo de esta manera una mejoría por la estrecha observación médica.^{51,52}

Evaluando esta experiencia sumada al número significativo y creciente de pacientes que presentan estas patologías, se nos abre la posibilidad de implementar nuevos estudios y ensayos clínicos que nos permitirán afirmar con mayor grado de certeza la utilidad de la TxB en la práctica neurológica.

Referencias

1. Schaffner W. Clostridium botulinum. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Douglas & Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1990. p. 1847-50.
2. Botulismo. En: Eulenburg A. *Diccionario enciclopédico de medicina y cirugía prácticas*. Madrid: Agustín Juberá editor; 1886. p. 113-9.
3. Bulloch W. History. En: Medical Research Council. *A System of Bacteriology in Relation to Medicine*. London: His Majesty's Stationery Office; 1929. p. 373-4.
4. Hatheway CL. Clostridium botulinum. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. *Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p. 1583-7.
5. Hallett M, Glocker F, Deuschl G. Mechanism of action of botulinum toxin. *Ann Neurol*. 1994; 36:449-50.

6. Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiol Rev*. 1992; 56: 80-99.
7. Bressman SB. Dystonia genotypes, phenotypes and classification. *Adv neurol*. 2004; 94: 101-7.
8. MDVU. MD Virtual university. Adult dosing guidelines. In: Management of dystonia with Botulinum Toxin Type A (Botox). Edition 2.0. Revised, August 2005.
9. Odderson IR. Botulinum toxin injection guide. New York: Demos Medical Publishing; 2008.
10. Yoshimura DM, Aminoff MJ, Tami TA, Scott AB. Treatment of hemifacial spasm with botulinum toxin. *Muscle Nerve*. 1992; 15(9):1045-9.
11. Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, et al. (1987). Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Mov Disord*. 1987; 2 : 237-54.
12. Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain*. 1985; 108(Pt 3): 593-608.
13. Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, et al. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain*. 1998; 121 (Pt 7): 1195-212.
14. Marsden CD. Blepharospasm-oromandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976; 39: 1204-9.
15. Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 864-72.
16. Campos EC, Bolzani R, Schiavi C, et al. Effect of injection sites of Botulinum toxin for blepharospasm treatment: statistical analysis. *Neuro-ophthalmol* 1999; 22:17-23.
17. Jankovic J, Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebocontrolled study. *Neurology*. 1987; 37: 616-23.
18. Toro J, Yepes M, Palacios E. Neurología. 2da ed. Bogotá: Manual Moderno; 2010. p. 479-80.
19. Foltz EL, Knopp LM, Ward AA. Experimental spasmodic torticollis. *J Neurosurg*. 1959; 16: 55-72.
20. Van Zandijcke M. Cervical dystonia (spasmodic torticollis). Some aspects of the natural history. *Acta Neurol Belg*. 1995; 95(4): 210-15.
21. Kessler KR, Skutta M, Benecke R. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody frequency. *J Neurology*. 1999; 246: 265-74.
22. Truong D, Dubinski R, Hermanowicz N, et al. Posttraumatic torticollis. *Arch Neurol*. 1991; 48: 221-3.
23. Truong D, Lewitt, P, Cullis, P. Effects of different injection techniques in the treatment of torticollis with botulinum toxin. *Neurology*. 1989; 39 (Suppl): 294.
24. Anderson TJ, Rivest J, Stell R, et al. Botulinumtoxin treatment of spasmodic torticollis. *JR Soc Med*. 1992; 85: 524-9.
25. Poewe W, Schelosky L, Kleedorfer B, et al. (1992). Treatment of spasmodic torticollis with local injections of botulinum toxin. One-year follow-up in thirty-seven patients. *J Neurol*. 1992; 239: 21-5.
26. Lance JW. Disordered muscle tone and movement. *Clin Exp Neurol*. 1981; 18: 27-35.
27. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med*. 2002; 347: 395-400.
28. Childers MK, Brashear A, Jozefczyk P, et al. Dose-dependent response to intramuscular botulinum toxin type A for upper-limb spasticity in patients after a stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004; 85: 1063-9.
29. Suputtitada A, Suwanwela NC. The lowest effective dose of botulinum A toxin in adult patients with upper limb spasticity. *Disabil Rehabil*. 2005; 27: 176-84.
30. Chin TY, Natrass GR, Selber P, Graham HK. Accuracy of intramuscular injection of botulinum toxin A in juvenile cerebral palsy: a comparison between manual needle placement and placement guided by electrical stimulation. *J Pediatr Orthop*. 2005; 25: 286-91.
31. Hyman N, Barnes M, Bhakta B, et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68: 707-12.
32. Mayer NH, Esquenazi A, Childers MK. Common patterns of clinical motor dysfunction. In Mayer NH, Simpson DM, editors. Spasticity: etiology, evaluation, management and the role of botulinum toxin. New York: WE MOVE; 2002. p. 16-26.
33. Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 2000; 69: 217-21.
34. Brashear A, McAfee AL, Kuhn ER, Fyffe J. (2004). Botulinum toxin type B in upper-limb poststroke spasticity: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004; 85: 705-9.
35. Brashear A. McAfee AL, Kuhn ER, Ambrosius WT. Treatment with botulinum toxin type B for upper-limb spasticity. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003; 84: 103-7.
36. MDVU. We Move. Guidelines. Edition 1.0. Botulinum Toxin Type B (Myobloc). Bronx: We Move; 2012. [citado 24 Sep. 2012]. Disponible en: <http://www.mdvu.org/>
37. Koman LA, Smith BP, Shilt JS. Cerebral palsy. *Lancet*. 2004; 363(9421): 1619-31.
38. Palisano RJ, Rosenbaum P, Walter S, et al. (1997). Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997; 45: 113-20.
39. Russman BS, Tilton AH, Gormley ME, Jr. Cerebral palsy: a rational approach to a treatment protocol, and the role of botulinum toxin in treatment. In: Mayer NH, Simpson DM, eds. Spasticity: Etiology, Evaluation, Management, and the Role of Botulinum Toxin. New York: WE MOVE; 2002. pp. 134-43.
40. Dolly O. Synaptic transmission: inhibition of neurotransmitter release by botulinum toxins. *Headache*. 2003; 43 (Suppl 1): S16-24.
41. Welch M, Purkiss J, Foster K. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. *Toxicon*. 2000; 38: 245-58.
42. Durham P, Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. *Headache*. 2004; 44: 35-43.
43. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki R. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain* 2004; 107: 125-33.
44. Tatji J, Uddman R, Edvinsson L. Neuropeptide localization in the 'migraine generator' region of the human brainstem. *Cephalalgia*. 2001; 21: 96-101.
45. Mathew MT, Frishberg M, Gawel M, et al. Botox CDH study group. *Headache* 2005; 45:293-307.
46. Blumenfeld A, Binder W, Silberstein SD, Blitzer A. Procedures for Administering botulinum toxin type A for migraine and tension-type headache. *Headache*. 2003; 43:884-91.
47. Silberstein S, Mathew N, Saper J, et al. Botulinum toxin type A as a migraine preventative treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache*. 2000; 40:445-50.
48. Mauskop, A. The use of botulinum toxin in the treatment of headaches. *Pain Physician*. 2004; 7: 377-87.
49. Agencia de Evaluación de Tecnología e investigación Médicas de Cataluña. Guía de práctica clínica del ictus. 2 ed. Barcelona: AATRM; 2007.
50. García-Alfonso F, Guallar E, Bakke OM, Carné X. El placebo en ensayos clínicos con medicamentos. *Med Clin (Barc)*. 1997; 109: 797-801.
51. Ramos JMJ. Efecto placebo y dolor: bases cerebrales. *Neurología*. 2007; 22: 99-105.
52. Lahuerta J, Gutiérrez-Rivas E, Frías J, Gracia D, Dal-Ré R. Controversias éticas sobre la utilización de placebo como tratamiento control en los ensayos clínicos en neurología. *Neurología*. 2007; 22: 106-13.