

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**“DISFONIA ESPASMÓDICA: MANEJO CON TOXINA
BOTULINICA”**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
OTORRINOLARINGOLOGÍA

PRESENTA:

DR. RODRIGO ALBERTO RODRÍGUEZ BRISEÑO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. RAFAEL MANUEL NAVARRO MENESES

ASESOR DE TESIS:
DR. JOEL CRUZ HERNÁNDEZ

MÉXICO, D.F. AGOSTO 2007



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.

Registro No: 222.2007

DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. RAFAEL MANUEL NAVARRO MENESES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA

DR. JOEL CRUZ HERNÁNDEZ
ASESOR DE TESIS

DR. RODRIGO ALBERTO RODRÍGUEZ BRISEÑO
AUTOR

AGRADECIMIENTOS

A Papi y Mami por darme un ejemplo a seguir

A mis padres por darme su apoyo incondicional

A Verónica por ser mi mejor amiga y por levantarme de mis caídas

A Andrés por darle sentido a mi vida

A mis hermanos por estar a mi lado siempre que los necesito

A mis amigos: Adriana, Pilar, Sandra y Matsuharu por el placer de haberlos conocido

INDICE

1. Marco Teórico.....	1
2. Hipótesis.....	2
3. Antecedentes.....	3
4. Objetivos.....	5
5. Justificación.....	6
6. Diseño.....	7
7. Material y Métodos.....	8
8. Resultados.....	10
9. Análisis.....	17
10. Discusión.....	18
11. Conclusiones.....	21
12. Bibliografía.....	22

MARCO TEORICO

Distonía Laríngea: Manejo mediante la aplicación de toxina botulínica tipo A en ambas cuerdas vocales, valoración de dosis respuesta y estudio estroboscópico pre y postratamiento

HIPÓTESIS

La disfonía espasmódica, a la cual se le considera una distonía laríngea, se debe a una contracción sostenida e incoordinada de la musculatura laríngea, lo que resulta en una emisión vocal entrecortada, pausada y con emisiones de voz bruscas, lo que provoca un compromiso en la inteligibilidad de la comunicación, llevando a los pacientes que la padecen a una incapacidad del uso social de su voz.

Existen diversos tipos de tratamiento para la disfonía espasmódica en los que se incluyen: Farmacológicos, quirúrgicos y de rehabilitación vocal.

Este estudio reporta los resultados favorables en la calidad de voz y vida de los pacientes con disfonía espasmódica mediante la aplicación de toxina botulínica tipo A a bajas dosis provocando hipotonía muscular y selectiva reversible en ambos músculos tiroaritenoides, valorando la respuesta al tratamiento y la mejoría referida del paciente mediante seguimiento estroboscópico.

ANTECEDENTES

La disfonía espasmódica es una distonía focal de la musculatura laríngea, se debe a una alteración neurológica de procesamiento motor central que se caracteriza por la presencia de espasmos inducidos en las cuerdas vocales con un nivel anormal y sostenido de la actividad muscular. Las cuerdas vocales son normales cuando se encuentra en reposo, pero al presentarse un movimiento en específico la musculatura se contrae inespecíficamente causando movimientos anormales y espasmos musculares, manifestándose típicamente como una disfonía durante el habla. La enfermedad predomina en las mujeres en relación 2:1, y en la cuarta y sexta décadas de la vida ².

La disfonía más frecuente es la de los aductores lo que se manifiesta como una voz ahogada, apretada, débil y monocorde que puede provocar que sea imposible una emisión sonora voluntaria. Los pacientes tienden a forzar la voz y a detenerse bruscamente haciendo pausas bruscas. La proyección vocal de estos pacientes es difícil aunque puede notarse cierta mejoría cuando murmuran o ríen ¹⁰.

Existen siete serotipos distintos de toxina botulínica (A, B, C, D, E, F Y G) producidos por el anaerobio grampositivo *C. botulinum*, todas son proteasas con una estructura químicamente similar pero antigénicamente distintas presentando un diferente sitio de acción a nivel neuronal. Solo se cuenta con la toxina botulínica tipo A para uso clínico, conocida comercialmente como BOTOX, la cual se encuentra a una dilución de 4.8ng de neurotoxina por 100U. Su mecanismo de acción se debe que al ser inyectada directamente al músculo provoca un bloqueo selectivo y reversible de la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas periféricas. Diversos estudios han demostrado que aproximadamente después de 28 días la terminal nerviosa comienza paulatinamente a recuperar la capacidad de liberar dicho neurotransmisor y presentándose hasta los 90 días una recuperación totalmente completa ¹⁸.

Históricamente la toxina botulínica fue utilizada en 1973 por el Dr. Alan Scott en el tratamiento del estrabismo. En diciembre de 1989 la Federal Drug Administration autorizó su uso en el tratamiento del estrabismo. La primera aplicación de toxina botulínica en la musculatura de las cuerdas vocales se realizó en abril de 1984, considerándose en la actualidad el tratamiento de elección en este tipo de trastorno funcional, aplicando dicha toxina en los músculos cricotiroideo, tiroaritenideo y cricoaritenideo posterior, presentándose resultados más alentadores cuando se aplica de manera bilateral. Se ha demostrado a lo largo del tiempo que la administración de la toxina botulínica es un tratamiento eficaz y seguro para el manejo de la distonía laríngea ¹⁸.

Se reporta que la concentración de 10 U/ml de toxina botulínica representa la dosis suficiente para producir una parálisis completa de una fibra muscular individual prolongando significativamente la duración de la fibrilación muscular ¹⁷.

El tratamiento de la distonía laríngea requiere de múltiples aplicaciones de toxina botulínica tipo A para lograr un efecto terapéutico adecuado. El uso repetido de la toxina se asocia a movimientos asimétricos de las cuerdas vocales, lo cual puede relacionarse con el número de inyecciones ¹.

La voz generalmente no es normal en calidad y función cuando se utiliza BOTOX lo cual se corrobora mediante análisis subjetivos y acústicos, pero si se reporta una mejoría estadísticamente significativa en cuanto a salud mental y funcionamiento social de los pacientes sometidos al tratamiento.

OBJETIVOS

GENERALES

Ofrecer a los pacientes con disfonía espasmódica un tratamiento eficaz y seguro para su padecimiento.

ESPECIFICOS

-Valorar los efectos de las inyecciones de toxina botulínica tipo A en la calidad de voz de los pacientes con disfonía espasmódica, valorando la respuesta mediante la realización de estroboscopia de control y tiempo de mejoría clínica, así como obtener la dosis de respuesta ideal, disminuyendo así los efectos secundarios.

-Mejorar la calidad de vida de los pacientes con disfonía espasmódica y tratar de adaptarlos socialmente.

JUSTIFICACIÓN

Realizar un estudio prospectivo que indique los efectos de la toxina botulínica tipo A sobre la calidad de la voz en los pacientes sometidos a este protocolo, y demostrar la efectividad del tratamiento

Obtener resultados adecuados para mejorar la calidad de vida de los pacientes, ya que la disfonía espasmódica es una enfermedad incapacitante, que impacta la calidad de vida del paciente.

DISEÑO

TIPO DE INVESTIGACIÓN

Observacional, prospectiva, descriptiva y comparativa.

GRUPO DE ESTUDIO

Pacientes del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" con diagnóstico de disfonía espasmódica en aducción que aceptaron ser sometidos al tratamiento con toxina botulínica tipo A.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Veinte y ocho pacientes

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes que cuentan con diagnóstico neurológico, otorrinolaringológico y estroboscópico de disfonía laríngea en aducción.

Pacientes que no hayan sido sometidos previamente a tratamiento con toxina botulínica.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Mujeres embarazadas, pacientes con reacción alérgica previa a la aplicación de toxina botulínica tipo A, pacientes que no desean ser sometidos al protocolo y a las condiciones del mismo.

Pacientes que presenten reacciones adversas a la aplicación de toxina botulínica tipo A previa o durante el tratamiento.

No cumplir con el seguimiento adecuado establecido por los lineamientos del protocolo.

MATERIAL Y METODOS

Este estudio se realizó del mes de marzo del 2004 a mayo del 2007, con un total de 28 pacientes (Veinte mujeres y ocho hombres) con edades entre los 40 y 79 años, que contaban con el diagnóstico de disfonía espasmódica en aducción, los cuales se sometieron a inyección transcutánea guiada por nasofibrolaringoscopia. El tiempo de inicio de la sintomatología referida por los pacientes varió entre uno y cinco años. Todos los pacientes fueron valorados previamente por un neurólogo, otorrinolaringólogo y foniatra, así como la realización de una estroboscopia antes y después del tratamiento.

Para la aplicación de la toxina botulínica se utilizó la técnica de "point touch" descrita por Green y Berke³, (Foto No 1) que consiste en tener al paciente sentado en una silla de exploración, palpando el cuello hasta identificar la membrana cricotiroidea y marcar una línea imaginaria que va del cartílago tiroides al cartílago cricoides. Se coloca anestesia local en la nariz con lidocaína al 2% posteriormente se introduce el nasofibrolaringoscopio flexible (OLYMPUS ENT, TYPE 3-2702388, conectado a una fuente de luz OLYMPUS CLR4), apreciando así de manera directa la posición de la aguja. El sitio donde se realiza la punción es previamente lavado con alcohol. La punción se realiza con una jeringa de insulina, la toxina botulínica (BOTOX) se diluye en 1ml de solución de cloruro de sodio al 0.9%. Al atravesar la membrana cricotiroidea la aguja se encuentra inmediatamente inferior al cartílago tiroides, posteriormente se dirige de manera superior, posterior y lateral. La profundidad y precisión durante la infiltración depende de la visión directa con el nasofibrolaringoscopio.



Foto No 1. Aplicación de Toxina Botulínica a través de la Membrana Cricotiroidea.

La dosis de inicio de todos los pacientes incluidos en este estudio fue de 2.5 U a cada cuerda vocal, la dosis fue incrementando de acuerdo a la respuesta de cada paciente. La dosis máxima utilizada fue de 10U y si se obtenía la misma respuesta con esta dosis se regresaba a la administrada en la sesión anterior.

RESULTADOS

De los pacientes que se incluyeron en este estudio 20 (71.4%) fueron mujeres y 8 (28.6%) hombres (Gráfica No.1), con edades comprendidas entre los 40 y 79 años, lo que representa una media de 59 años.

**Presentación de Disfonía Espasmódica según
Genero**

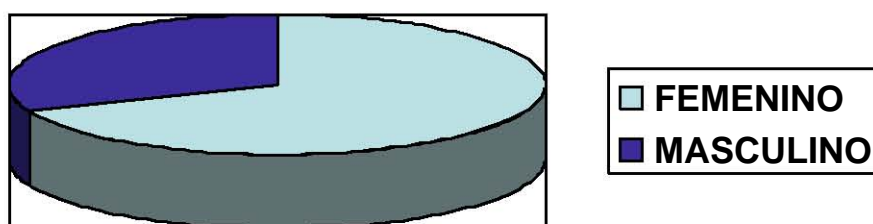


Gráfico No1. 71.4% de los pacientes representan mujeres y 28.6% hombres

La dosis utilizada por paciente se menciona en la Tabla No. 1

PACIENTE	U/ML INYECTADA A CUERDA VOCAL
1	2.5
2	5
3	5
4	5
5	5
6	5
7	2.5
8	10
9	7.5
10	10
11	10
12	10
13	5
14	7.5
15	7.5
16	2.5
17	5
18	5
19	2.5
20	5
21	7.5
22	2.5
23	10
24	10
25	10
26	10
27	5
28	2.5

Tabla No. 1. Dosis máxima utilizada por paciente

La mejoría clínica en el paciente se presentó entre 1 y 6 días con una media de 2.071 (Tabla No. 2 y Gráfico 2). La duración del efecto máximo varió entre 1 y 5 meses con una media de 2.429 (Tabla No.2 y Gráfico 3).

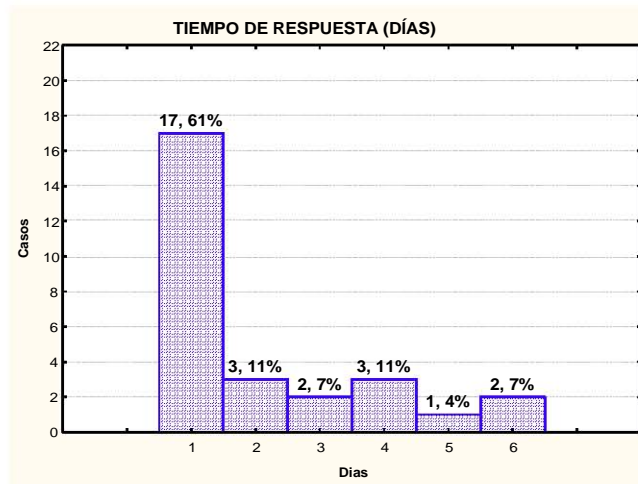


Gráfico No 2. Tiempo en el que paciente refirió mejoría posterior al tratamiento

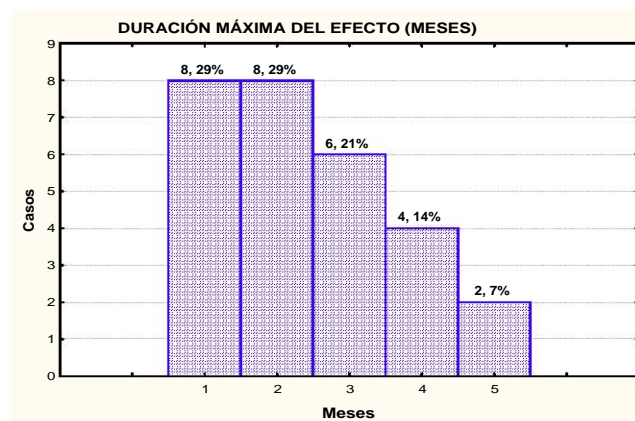


Gráfico No.3 Tiempo máximo referido por el paciente posterior al tratamiento

PACIENTE	TIEMPO DE RESPUESTA (DIAS)	DURACION EFECTO MAXIMO (MESES)
1	1	2
2	1	2
3	1	2
4	1	3
5	1	3
6	3	3
7	6	5
8	1	4
9	6	4
10	2	4
11	3	5
12	1	1
13	1	2
14	1	2
14	1	2
16	1	2
17	1	3
18	5	4
19	4	1
20	4	1
21	4	1
22	1	3
23	1	2
24	1	1
25	1	3
26	2	1
27	2	1
28	1	1

Tabla No 2. Tiempo que refirió el paciente en presentar mejoría en la calidad de su voz y tiempo de duración máxima del efecto.

Los efectos adversos referidos por los pacientes consistieron en odinofagia, dolor y ardor en el sitio de aplicación de la inyección con una duración que varió entre las 2 y 12 horas con una media de 5.5 horas (Tabla No. 3). No se presentaron complicaciones en cuanto a la vía aérea y todos los pacientes continuaron con el tratamiento.

Efectos Colaterales (Horas)	Frecuencia (No. De Pacientes)	Porcentaje
2	11	39.3%
4	2	7.1%
6	6	21.4%
8	4	14.3%
10	2	7.1%
12	3	10.7%
Total	28	100%

Tabla No 3. Efectos adversos en horas referidos por los pacientes (odinofagia, dolor y ardor en el sitio de la aplicación).

De los 28 pacientes sometidos al estudio 12 (42.9%) mencionaban presentar su padecimiento con un año de evolución y solamente 1 (3.6%) refería 5 años de sintomatología, lo que da una media de 1.96 años de presentación (Tabla No.4 y gráfico No. 4).

SINTOMATOLOGIA (AÑOS)	FRECUENCIA (PACIENTES)	PORCENTAJE
1	12	42.9%
2	9	32.1%
3	4	14.3%
4	2	7.1%
5	1	3.6%
TOTAL	28	100%

Tabla No 4. Sintomatología en años de los pacientes con disfonía laríngea

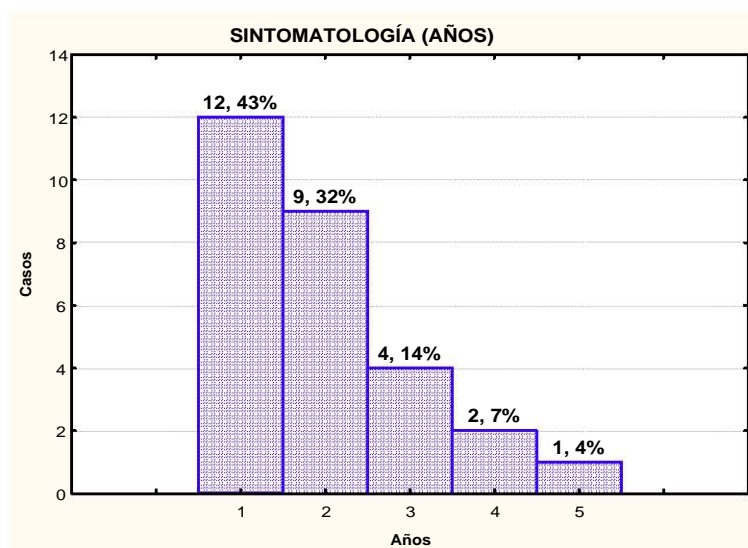


Gráfico No. 4 Disfonía Laríngea: Sintomatología en años

En cuanto al análisis estroboscópico previo a la inyección de toxina botulínica se demostró la presencia de disfonía espasmódica en aducción, con un cierre glótico completo y la presencia de espasmos glóticos durante la fonación. Se valoró la respuesta en ciclos por segundo antes y después del tratamiento. La decisión para aplicar un nuevo tratamiento se basó cuando el paciente refería que la calidad de su voz se encontraba como antes de la última aplicación. La estroboscopia posterior al tratamiento se realizó cuando el paciente refirió el mejor momento en cuanto a la calidad de su voz. En todos los casos se apreció una disminución en ciclos por segundo durante la estroboscopia posterior al tratamiento (Tabla No. 5). Del total de los 28 pacientes solo 4 (14.28%) refirieron que la calidad de su voz era similar a la que tenían previamente al tratamiento.

PACIENTE	ESTROBOSCOPIA PRETRATAMIENTO (Ciclos por segundo)	ESTROBOSCOPIA POSTRATAMIENTO (Ciclos por segundo)
1	220	170
2	170	110
3	150	120
4	200	150
5	170	150
6	150	130
7	110	100
8	120	110
9	150	120
10	220	180
11	200	180
12	140	150
13	220	150
14	180	150
15	200	150
16	170	120
17	170	120
18	110	90
19	150	120
20	170	150
21	130	110
22	110	100
23	120	110
24	220	150
25	170	150
26	220	170
27	110	100
28	110	90

Tabla No 5. Ciclos por segundo en estroboscopia pre y postratamiento.

ANÁLISIS

Se realiza un análisis donde se obtiene una mediana de ciclos por segundo pretratamiento de 170 y una mediana postratamiento de 125 (Gráfico No 5). Lo que da como resultado una disminución significativa de ciclos por segundo con la aplicación de toxina botulínica.

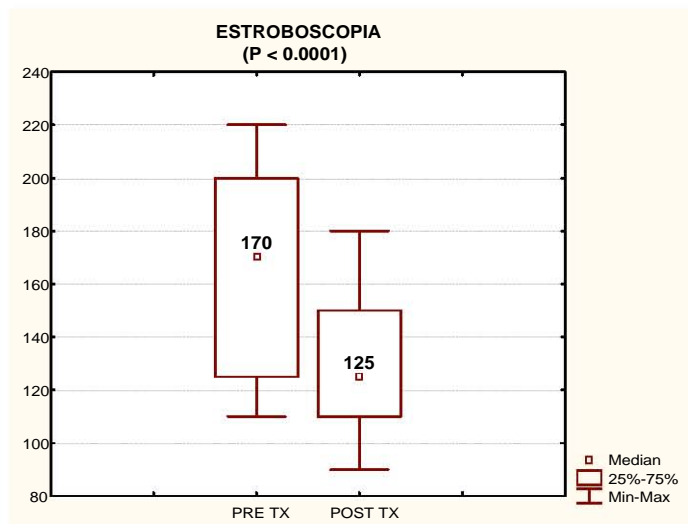


Gráfico No 5. Mediana del promedio de ciclos por segundo pre y postratamiento

Se aplicaron tres pruebas estadísticas (1. *Kruskal-Wallis H*; 2. *Wilcoxon Matched Pairs Test* y 3. *Sign Test*), donde se demostró que el tratamiento con toxina botulínica en cuanto a valoración estroboscópica pre y postratamiento es estadísticamente significativa. (Tabla No. 6)

Kruskal-Wallis H	Wilcoxon Matched Pairs	Sign Test
$p: 0.003825$	$p: 000006$	$p: 0.000002$
	(p significativa <.05000)	(p significativa <.05000)

Tabla No 6. Pruebas Estadísticas

DISCUSIÓN

La toxina botulínica es un agente terapéutico de gran utilidad en la Otorrinolaringología. Dicha toxina es una proteasa que produce un bloqueo reversible y selectivo de la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas periféricas. Dicho efecto es transitorio, no destructivo y se encuentra limitado al sitio donde se aplica. La respuesta depende de la dosis administrada, por lo que permite individualizar el tratamiento a un paciente determinado. Se utiliza en general para el tratamiento de padecimientos que producen una excesiva o desordenada contracción muscular, en el caso de la Otorrinolaringología es utilizada para el manejo de blefaroespasmos, distonía cervical, distonía oromandibular, trastornos de la articulación temporomandibular, sialorrea, hiperhidrosis, bruxismo y distonía laríngea, además de un gran número de aplicaciones cosméticas ¹⁸.

Estudios *in vitro* han demostrado que la acción de la toxina botulínica no está mediada simplemente por su unión a la membrana presináptica, ya que esta unión se produce de manera inmediata, mientras que la parálisis aparece tras un periodo de latencia. Por otra parte la actividad de la toxina se ve influenciada por la presencia de estímulos nerviosos: para una concentración dada de toxina, el efecto se produce más rápidamente cuando las fibras nerviosas eran electroestimuladas con altas frecuencias. Ahora se sabe que en su mecanismo de acción se pueden diferenciar varias fases a) Unión presináptica e internalización; b) Reducción y translocación; c) Inhibición de la liberación de acetilcolina, el blanco es la proteína asociada-sinaptosoma de 25kD de masa molecular (SNAP-25) ^{16,18}.

En cuanto a la recuperación se presenta en dos fases distintas, inicialmente las terminales accesorias producen ramificaciones desde el axón hacia la terminal presináptica dañada y actúa estimulando al músculo, se ha observado que después de 28 días la terminal nerviosa comienza a recuperar lentamente la habilidad de secretar al neurotransmisor, lo que probablemente se deba a una síntesis de una

nueva SNAP-25, con lo que las ramificaciones van desapareciendo gradualmente. Al cabo de 90 días la recuperación es considerada completa ⁶.

La respuesta clínica se encuentra relacionada con la dosis aplicada de toxina botulínica, lo que permite que el tratamiento sea individualizado a cada paciente, es acumulativo si la recuperación del nervio no se completa en el intervalo de tratamientos. Su uso por tiempo prolongado produce hipotonía y atrofia de los músculos inyectados. En niños se consideran los mismos efectos colaterales que en los adultos. No se han demostrado los efectos de teratogenicidad y durante el embarazo, por lo que en este estudio se decidió excluir a las pacientes embarazadas. No existe reporte de muerte por sobredosis, estimándose que la dosis letal en un adulto es de 40 U/Kg ¹⁶.

Al utilizar distintas dosis de toxina se obtienen diferentes efectos, se cuenta con estudios realizados sobre la difusión de toxina botulínica en el músculo tiroaritenideo de perros en donde se observa lo siguiente: Con una dosis de 0.5U no hay evidencia histológica significativa de parálisis en el sitio de la inyección, la toxina se distribuye en el músculo de manera difusa. Con la aplicación de 1.0U existe ya un área de localización. Con 2.5 U hay un incremento en el área de retención, las fibras se ven más extensamente involucradas, con 5U casi la mitad del músculo se ve involucrado, apreciándose también al músculo cricotaritenideo afectado por la difusión de la toxina, el mismo patrón se ve con 7.5U pero con un área de parálisis mayor y finalmente con una dosis de 10U se observa denervación química completa del músculo ¹¹. En el estudio que realizamos la dosis máxima utilizada fue de 10U, aunque no se cuenta con electromiografía que hubiera podido dar un mejor panorama del grado de parálisis muscular, sin embargo los resultados que se obtuvieron en cuanto a la función vocal fueron satisfactorios.

Para que el sitio de aplicación sea el adecuado debe de aplicarse la inyección lo más cerca posible a la placa neuromuscular, que en el caso del músculo tiroaritenideo se encuentran distribuidas a lo largo del mismo, a diferencia del

músculo cricoaritenoides que se encuentran localizadas en forma de bandas en la parte central del mismo ^{7,8}. La inyección transcutánea guiada por nasofibrolaringoscopia, como se realizó en este estudio permite una mejor localización del sitio de aplicación, evitando comprometer otros grupos musculares con el uso de dosis más altas (10U).

Las inyecciones bilaterales permiten el uso de pequeñas dosis y producen una mejor calidad de voz, ya que si una cuerda vocal es inmóvil, la otra cuerda tiende a compensar y los síntomas distónicos en la cuerda funcional tienden a ser exagerados, provocando una voz ⁹.

CONCLUSIONES

Este estudio demuestra que el manejo de los pacientes afectados por disfonía espasmódica con toxina botulínica en cuanto a la reducción de la sintomatología es estadísticamente significativa.

La importancia del uso de la estroboscopia como valoración pre y postratamiento es fundamental, aunque se trata de un recurso subjetivo, nos da una información importante de la respuesta al tratamiento.

La toxina botulínica ofrece una opción de tratamiento con beneficios comprobables, pocos y menores efectos colaterales para el manejo de la disfonía espasmódica, aunque presentando las desventajas de proporcionar un efecto a corto plazo y con un costo elevado para el paciente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kobayashi T, Nimmi et al. **Botulinum toxin treatment for spasmodic dysphonia.** Acta Otolaringol Suppl 1993; 504:155-157.
- 2.- Remacle C, Lawson G. **Trastornos funcionales de la Laringe.** Encyclopedié Médico-Chirurgicale 2000, -E-20-690-A-10.
- 3.- Green D, Berke G. **Point-touch technique of botulinum toxin type A in adductor type spasmodic dysphonia with both intrinsic and exctinsic hyperfunction.** Laryngoscope 1998; 108:55-63.
- 4.- Inagi K.Ford C, et al. **Transoral electromyographic recordings in botulinum toxin-injected rat larynx.** Ann Otol Rhinol Laryngol 1997; 106:956-64.
- 5.- Langeveld T, et al. **Evaluation of voice quality in adductor spasmodic dysphonia before and after botulinum toxin treatment.** Ann Otol Rhinol Laryngol 2001; 110:637-34.
- 6.- Garret G, et al. **Outcomes assessment folowing treatment of spasmodic dysphonia with botulinum toxin.** Ann Otol Rhinol Laryngol 2000; 109 819-22.
- 7.- Elaina F, et al. **Quantitative mapping of the botulinum toxin injections in the thyroarytenoid muscle.** Ann Otol Rhinol Laryngol. 1992; 101:888-892
- 8.- Castellanos PF, et al. **Anatomic considerations in botulinum toxin type A therapy for spasmodic dysphonia.** Laryngoscope 1994. 104: 656-62.
- 9.- Langeveld TP, et al. **Unilateral versus bilateral botulinum toxin injection in adductor spasmodic dysphonia.** Ann Otol Rhinol Laryngol. 1998: 107(4) 280-84.
- 10.- Jackson-Mneldi. **La voz patológica.** Ed. Panamericana 2002
- 11.- Smith, Marshall E., **Resistance to Botulinum Toxin Injections for Spasmodic Dysphonía.** Arch of Otolaryngol Head and Neck Surg, 126(4), April 2004 pg 533-535.
- 12.- Lucian Sulica., **Botulinum Toxin Managment of Adductor Spasmodic Dysphonia after Failed Recurrent Laryngeal Nerve Section.** The Annals of Otology, Rhinology and Laryngology, 112(6) Jun 2003 pg 499.
- 13.- Adam D. Rubin, **Longitudinal Effects of Botox Injections on Voice Related Quality of Life (V-RQOL) for patients with adductory Spasmodic Dysphonia.** Arch of Otolaryngol, Head and Neck Surg, vol 130 april 2004, pg 415 – 420.
- 14.- Sulica L. Blitzer et al. **Botulinum toxin managment of adductor spasmodic dysfonia after failer recurrent laryngeal nerve section.** Ann Otol Laryngol. 2003: 112(6) 499-505
- 15.- Bielasowicz S. et al. **Assesment of posterior cricoarithenoyd botilum toxin injections in patients with abductor espasmodic dysphonia.** Ann Otol Rhynol Laryngol 2002; 110 406-12
- 16.- Davison B. et al. **Long term effects of botulinum toxin injection in spasmodic dysphonia.** Ann Otol Rhynol Laryngol 2003; 105(1) 33-42
- 17.- Blitzer A. Sulica L. **Botulinum toxin . Basic science and clinical uses in Otolaryngology.** Laryngoscope 2003; 111:218-26
- 18.- Luis Javier López del Val. **Toxina Botulínica: Aplicaciones Terapéuticas.** Ed. Masson. 2002.