11233
3

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOV"
I S S S T E

TRATAMIENTO DE DISTONÍAS FOCALES Y SEGMENTARIAS CON TOXINA BOTULÍNICA: EXPERIENCIA DE 7 AÑOS EN EL CMN "20 DE NOVIEMBRE"

T E S I S D E P O S T G R A D O

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

P R E S E N T A :

DR. DAVID LAÑORVE CLAVEL

ASESOR DE TESIS: DRA LILIA NÚÑEZ OROZCO

MÉXICO, D. F. 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

DRA LILIA NÚÑEZ OROZCO
PROFESORA TITULAR DEL CURSO
Y ASESOR DE TESIS

DR MAURICIO DISILVIO LÓPEZ
SUBDIRECTOR DE
ENSEÑANZA E INVESTIGACION

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

CONTENIDO

RESUMEN 1

ABSTRACT.....3

INTRODUCCIÓN.....5

MATERIAL Y METODO.....7

RESULTADOS.....11

DISCUSION.....14

CONCLUSIONES.....16

GRÁFICAS.....18

BIBLIOGRAFÍA.....25

RESUMEN

Tratamiento de distonías focales y segmentarias con toxina botulínica: experiencia de 7 años en el CMN "20 DE NOVIEMBRE".

OBJETIVOS: Evaluar la eficacia y tolerabilidad de la toxina botulínica tipo A en las distonías focales y segmentarias.

MATERIAL Y METODO: Se incluyeron pacientes con distonía focal y segmentaria idiopática, referidos al servicio de Neurología del CMN "20 DE NOVIEMBRE"; en el periodo comprendido entre 1994 – 2001. Mayores de 18 años y con tratamiento farmacológico distinto a la toxina botulínica previo de 6 meses, sin tener respuesta. Se tomaron en cuenta los tipos de distonía, sexo, edad, severidad de acuerdo a la escala de Jankovic pre y postaplicación, periodo de latencia en días, duración del efecto en semanas y mejoría clínica.

RESULTADOS: Se incluyeron 66 pacientes, 37 del sexo femenino y 29 del sexo masculino. Treinta y tres con espasmo hemifacial, dieciséis con distonía cervical, ocho con blefaroespasmo, cinco con síndrome de Meige, dos disfonía espasmódica y dos con calambre del escribano. La edad promedio fue de 54.5 con un rango de 34 a 83 años. En total se realizaron 311 aplicaciones con un promedio de 4.79 por paciente. Las dosis aplicadas fluctuaron entre 5 UI y 415 UI, el periodo de latencia fue de menos de 1 día hasta 30 días como máximo. El tiempo de máxima mejoría fue de 0 a 32 semanas, la mejoría clínica fue desde 2 a 4 y la escala de severidad de Jankovic preaplicación fluctuó entre 2-4 y en la postaplicación de 0 a 4. Los efectos secundarios consistieron en asimetría facial, lagoftalmos, dolor en el sitio de aplicación y hematomas pequeños.

CONCLUSIÓN: La toxina botulínica tipo A es eficaz y bien tolerada en el tratamiento de las distonías focales y segmentarias.

ABSTRACT

Treatment of focal and segmental dystonias with botulinum toxin: 7 year-old experience in the CMN "NOVEMBER 20."

OBJECTIVES: to Values you the effectiveness and tolerability of the botulinum toxin type A in the focal and segmental dystonias.

MATERIAL AND METHOD: they were included patient with dystonía focal and segmental idiopatic, referred to the service of Neurology of the CMN "NOVEMBER 20"; in the period understood among 1994–2001. Bigger than 18 years and with pharmacological treatment different to the toxin previous botulinum of 6 months, without having answer. They took into account the dystonia types, sex, age, severity according to the scale of Jankovic pre and postaplication, period of latency in days, duration of the effect in weeks and clinical improvement.

RESULTS: 66 patients we incluided, being 37 females sex and 29 males sex. Having 2 patient spasmodic dysfonia, 2 with the notary's cramp, 8 with blepharospasm, 33 with spasm hemifacial, 5 with syndrome of Meige and 16 cervical dystonias. The age average was 54.5 with a range 34 to 83 years. In total they were carried out 311 applications with an average of 4.79 for patient. The applied doses fluctuated between 5 UI and 415 UI, the period of latency was of less than 1 day until 30 days like maximum. The time of maximum improvement went from 0 to 32 weeks, the clinical improvement went from 2 to 4 and the scale of severity of Jankovic preaplication fluctuated among 2-4 and in the postaplication of 0 at 4. The secondary effects consisting on facial asymmetry, lagofthalmos, pain in the application place and small haematoma.

CONCLUSION: The toxin botulinum type A it is effective and very tolerated in the treatment the focal and segmental dystonias.

INTRODUCCIÓN

La descripciones más antiguas de la distonía la hizo Gowers, usando el termino de corea tetanoide en 1888. El término distonía musculorum deformans acuñado por Oppenheim en 1911. Actualmente se define como un síndrome neurológico caracterizado por contracciones musculares sostenidas, con un patrón de presentación y frecuentemente repetitivas de los músculos opuestos, que provocan torceduras, movimientos esporádicos o posturas anormales[1].

En Rochester Minnesota, la incidencia se ha calculado en 2 personas por millón por año para la distonía generalizada y 24 personas por millón por año para la focal. La prevalencia en 3.4/100.000 para generalizada y 29.5/100.000 para la focal[2].

La distonía se clasifica dependiendo de su severidad, características clínicas, distribución corporal, etiología y edad de inicio.

De acuerdo a su distribución anatómica se divide en: focales, segmentarias, multifocales, hemidistonías y generalizada. Las estructuras cráneo-cervicales son las afectadas con mayor frecuencia por la distonía (78% de los 1000 pacientes). Un estudio de 250 pacientes con blefaroespasmo reveló una preponderancia de mujeres de 3:1. en 20%[3]. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de la distonía idiopática aún no han sido dilucidados. El progreso más importante logrado en el tratamiento de la distonía ha sido la desnervación local con inyecciones de toxina botulínica (Jankovic y Mallet, 1993). Existen siete serotipos de toxinas inmunológicamente diferentes (A, B, C1, D, E, F y G) son producidos por la bacteria anaeróbica Clostridium botulinum . La porción activa, ejerce su acción paralizante

combinándose con la terminal colinérgica del nervio presináptico, internalizandose e impidiendo la liberación de acetilcolina por interferencia en los canales de calcio. La desnervación funcional produce atrofia muscular focal, que es el efecto terapéutico deseado. El serotipo A es el que se encuentra comercialmente, sin embargo estudios preliminares sugieren que los serotipos B, C1, E y F pueden ser también usados clínicamente[4,5,6,7]. Un pequeño porcentaje de paciente desarrolla anticuerpos a la toxina botulínica a recibir dosis repetidas, produciendo resistencia clínica a los efectos de inyecciones de toxina subsiguientes[8]. La incidencia de pacientes que no responden al tratamiento con toxina botulínica por la producción de anticuerpos es menos de 5% de los casos, comentándose que esta respuesta puede ser alterada con exposición mínima de la neurotoxina. Se a mencionado la no declinación del efecto benéfico y la disminución de la frecuencia de efectos secundarios después de tratamiento repetido con la toxina botulínica[9,10,11]. La incidencia de efectos secundarios se contempla entre 10-15% [12 13].

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

Existe un amplia experiencia en Canadá y Estados Unidos además de otros países con la aplicación de toxina botulínica para el tratamiento de las distonías focales y segmentarias. En México ha sido utilizada en estudios de grupos pequeños y así dimos inicio en nuestro hospital, sin embargo, actualmente contamos con un grupo numeroso de pacientes que se han beneficiado con este tratamiento. El motivo de este trabajo es evaluar la eficacia y tolerabilidad de la toxina botulínica tipo A en las distonías focales y segmentarias en nuestra población para aportar nuestra experiencia con este tratamiento. Nuestros objetivos intermedios fueron conocer el número de pacientes y sus características demográficas y del padecimiento, las dosis útiles en

cada modalidad de distonía, el intervalo adecuado de aplicación, la duración del efecto terapéutico y los efectos indeseables.

Aunque la toxina es costosa, su eficacia permite suspender o disminuir considerablemente la dosis de los fármacos que con pobres resultados se usan en este tipo de problemas. A la larga encontramos que el costo del tratamiento con toxina es menor y ofrece más ventajas, pues permite a la mayoría de los pacientes su reincorporación a las actividades que antes les eran entorpecidas por el movimiento anormal, resultados que son del todo satisfactorios para los propios pacientes.

MATERIAL Y METODO

Se incluyeron 66 pacientes derechohabientes del ISSSTE mayores de 18 años, con distonías focales y segmentarias, referidos al servicio de Neurología del CMN "20 DE NOVIEMBRE" durante el periodo comprendido entre agosto de 1994 y junio del 2001, que recibieron tratamiento farmacológico distinto a la toxina botulínica en los 6 meses previos (benzodiacepinas, tricíclicos, anticonvulsivantes o anticolinérgicos) sin haberse obtenido mejoría. Se les realizó Tomografía axial computada (TAC) y/o resonancia magnética de cráneo (RM) de cráneo para descartar que la distonía fuera secundaria. También se les realizó electromiografía (EMG) con la finalidad de identificar los músculos que presentaban contracción sostenida e irritabilidad de membrana que son cambios compatibles con distonía.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1.- Pacientes con distonía focal y segmentaria idiopática referidos al servicio de Neurología del CMN "20 DE NOVIEMBRE".

2.- Mayores de 18 años.

3.- Con tratamiento farmacológico distinto a la toxina botulínica previo de 6 meses, sin tener respuesta.

4.- TAC y/o RM de cráneo normales

5.- EMG que muestre cambios compatibles con distonía

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1.- Pacientes con distonía generalizada,

2.- Pacientes con distonía inducida por fármacos

3.- Pacientes con enfermedad de Parkinson o síndrome parkinsónico.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1.- Pacientes que hayan declinado a continuar con el estudio

2.- Pacientes alérgicos a la primera aplicación de toxina

PROCEDIMIENTO

Los que cumplían los criterios de inclusión fueron sometidos a videograbación y a una planeación de dosis para proceder a la aplicación de la toxina botulínica. La toxina botulínica se mantiene en congelación; se descongela y se reconstituye añadiendo al vial de 100 Us, 1 ó 2 ml de solución salina al 0.9 % de acuerdo a la dilución que se desea obtener; se mezcla suavemente con movimientos rotatorios (nunca agitar) y se aplica en una jeringa de insulina con aguja del número 27 x 13 mm o 22 x 32 mm dependiendo de si la localización del músculo a aplicar es superficial o profunda), de acuerdo al tipo de distonía y los músculos involucrados entre los que se indican a continuación:

DISFONÍA ESPASMÓDICA: complejo tiroaritenoide vocal y cricoaritenoide posterior

BLEFAROESPASMO: orbicular de los párpados.

ESPASMO HEMIFACIAL: frontalis, orbicular de los párpados, elevador del ala de la nariz y del labio superior, cigomático mayor, risorio, depresor del labio inferior, depresor angular oral, orbicular de los labios, borla del mentón y platisma.

SÍNDROME DE MEIGE: orbicular de los párpados, masetero, temporal, pterigoideo interno y externo, digástrico anterior y posterior.

DISTONÍA CERVICAL: esternocleidomastoideo, elevador de la escápula, escaleno, esplenio, trapecio y cervicales.

CALAMBRE DEL ESCRIBANO: flexores superficiales, profundo, largo, corto, ulnaris y radial; extensores común, ulnaris largo, carpis radial, propio del índice y corto de los dedos; aductor de los dedos, pronador, supinador, interóseos y lumbricales.

Se programó la aplicación de toxina botulínica tipo A, por lo menos en 2 ocasiones.

Se especificó el tipo de distonía, edad, sexo, la severidad pre y postaplicación de acuerdo a la escala de Jankovic; tiempo o periodo de latencia en días; duración del efecto en semanas; grado de mejoría en escala de 0-4 y complicaciones en cada una de las aplicaciones, lo cual se realizó valorando al paciente antes de la aplicación, a las 2 semanas y posteriormente cada 2 meses hasta su siguiente aplicación. Esto se realizó uniformando criterios de valoración, por lo que se utilizaron las siguientes escalas:

ESCALA DE SEVERIDAD DE JANKOVIC

0= Ni espasmo ni movimientos

1= Leve espasmo o movimiento apenas perceptible

2= Moderado espasmo o movimiento sin deterioro funcional

3= Espasmo o movimiento moderado con deterioro funcional

4= Espasmo o movimiento severo e incapacitante

ESCALA DE MEJORIA

0= Sin efecto

1= Mejoría leve

2= Mejoría moderada pero sin cambios en la función

3= Mejoría moderada en la severidad y la función

4= Mejoría importante en la severidad y la función

TIPOS DE DISTONÍA

DE= Disfonía espasmódica (distonía laringea)

CE= Calambre del escribano

BE= Blefaroespasmo

EH= Espasmo hemifacial

SM= Síndrome de Meige

DC= Distonía cervical

Periodo de latencia. Se definió como el intervalo entre la aplicación y el primer signo de mejoría expresado en días.

Tiempo de máximo beneficio. Se definió como el periodo de tiempo en semanas que duró la mejoría.

RESULTADOS

Se incluyeron 66 pacientes con distonía focal y segmentaria, de los cuales fueron 37 mujeres (56.1%) y 29 hombres (43.9%) (gráfica 1). 33 pacientes con espasmo hemifacial, 16 pacientes con distonía cervical, 8 pacientes con blefaroespasmo, 5 pacientes con síndrome de Meige, 2 pacientes con disfonía espasmódica o distonía laringea y 2 pacientes con calambre del escribano (gráfica 2). La edad promedio fue de 54.5 con un rango de 34 a 83 años. En total se realizaron 311 aplicaciones con un promedio de 4.79 por paciente (rango de 2 –11).

Las dosis aplicadas fluctuaron entre 5 UI como mínimo, 415 UI como máximo (promedio de 62.28 ± 70.19). La dosis promedio para cada tipo fue: distonía cervical 190.3 ± 67.49 UI; calambre del escribano 68.2 ± 35 UI; síndrome de Meige 40.57 ± 11.6; blefaroespasmo 30.4 ± 13.2 UI; espasmo hemifacial 29.6 ± 10.4 UI y disfonía espasmódica 6.6 ± 2.58 UI (gráfica 3).

Con respecto al tiempo de latencia encontramos que fluctuó entre menos de 1 día en 7 aplicaciones (2.3%) y un máximo de 30 días en 4 aplicaciones (1.3%). El tiempo de latencia promedio según el tipo de distonía fue: distonía cervical de 10.3 ± 7.1 días, en el síndrome de Meige 9.9 ± 4.3 días, en el blefaroespasmo 5.7 ± 4.3 días, espasmo hemifacial 5.5 ± 3.6 días, en la disfonía espasmódica 4 ± 3.9 días y en el calambre del escribano 4 ± 4.6 días (gráfica 4).

El efecto de máxima mejoría fue de entre un mínimo de 0 y un máximo de 32 semanas, con una media de 11.6 semanas. La distribución promedio por tipo de distonía fue: calambre del escribano 16.7 ± 7.2 semanas, espasmo hemifacial 13.3 ± 7.2 semanas, distonía cervical de 10.1 ± 4.4 semanas, síndrome de Meige de 8.9 ±

5.7 semanas, blefaroespasmo 8 ± 3.6 semanas y disfonía espasmódica de 4 ± 3 semanas (gráfica 5).

La mejoría clínica se mantuvo en un rango de 0 a 4, distribuyéndose en forma global mejoría de 0 en 7 aplicaciones (2.3%), de 1 en 74 aplicaciones (23.8%), de 2 en 54 aplicaciones (17.4%), de 3 en 151 aplicaciones (48.6%) y de 4 en 25 aplicaciones (8.0%). El grado de mejoría por tipo de distonía fue: en el espasmo hemifacial de 2.5, en el blefaroespasmo de 2.4, en la distonía cervical de 2.1, en el síndrome de Meige de 1.9, en el calambre del escribano de 1.57 y en la disfonía espasmódica de 1.3 (gráfica 6).

Se utilizó la prueba de comparaciones múltiples LSD, posterior al ANOVA para comparar la escala de severidad de Jankovic pre y postaplicación. En el blefaroespasmo la escala preaplicación fue de 3.73 ± 0.5 y postaplicación de 1.7 ±0.9 ($p < 0.00001$); en el espasmo hemifacial preaplicación de 3.3 ± 0.5 y postaplicación 1.4 ± 0.81 ($p < 0.00001$); en la distonía cervical preaplicación de 3.8 ± 0.3 y postaplicación de 2.2 ± 0.8 ($p < 0.00001$); en el Síndrome de Meige preaplicación de 3.9 ± 0.3 y postaplicación de 2.3 ± 0.6 ($p < 0.00001$); en el calambre del escribano una escala de severidad preaplicación de 3.7 ± 0.4 y postaplicación de 2.64 ± 0.6 ($p < 0.00001$) y en la disfonía espasmódica la escala preaplicación fue de 4 ± 0 y postaplicación de 3.1 ± 0.4 ($p < 0.02$) (gráfica 7).

Los valores de p en cada grupo comparando la severidad pre y postaplicación fueron estadísticamente significativos.

Los efectos secundarios se presentaron en el 11.25% de las aplicaciones (35 de 311 aplicaciones), todos leves y transitorios, consistieron en debilidad local en 24, dolor local en 6 ocasiones, hematoma en 5, edema en el sitio de aplicación en 4 y disfagia

en 3 ocasiones (esto último en pacientes con distonía cervical). 4 de los pacientes evolucionaron a una distonía segmentaria y uno a generalizada.

DISCUSION

En el grupo de pacientes estudiados, encontramos que la toxina botulínica es eficaz en el tratamiento de las distonías focales y segmentarias. Todos los pacientes habían recibido previamente múltiples esquemas farmacológicos con anticolinérgicos, benzodiacepinas, tricíclicos o anticonvulsivantes sin respuesta significativa.

En una serie de 250 casos de distonía cervical la proporción de 3:1 con predominio en el sexo femenino[3]; en nuestro estudio encontramos que se mantuvo una proporción 1:1 en la disfonía focal, calambre del escribano, blefaroespasmo y distonía cervical (con 2, 2, 8 y 16 casos respectivamente); en el espasmo hemifacial 1.3:1 y en el síndrome de Meige de 4:1 con predominio del sexo femenino (con 33 y 5 casos respectivamente) llamando la atención que en los grupos de distonía con relativo mayor número de músculos involucrados, sí existe este predominio del sexo femenino, aunque habría que tomar en cuenta que en nuestro estudio no se contempla un gran volumen de pacientes.

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas con respecto a efectos colaterales y eficacia comparando con las series reportadas por Jankovic y Obeso.

No encontramos tampoco una disminución de la respuesta a la toxina con dosis múltiples subsecuentes. Tratando de correlacionar con lo mencionado en la literatura en relación a la formación de anticuerpos contra la toxina[8,9,10], encontramos que en las 7 aplicaciones que no se presentó respuesta clínica a la aplicación de la toxina, 5 de ellas fue en la primer aplicación, 1 en la segunda y otra en la tercera (en la mayoría no había antecedente de exposición a la toxina). Con respecto a la respuesta a aplicaciones subsecuentes encontramos que en 18 pacientes se mantuvo una mejor

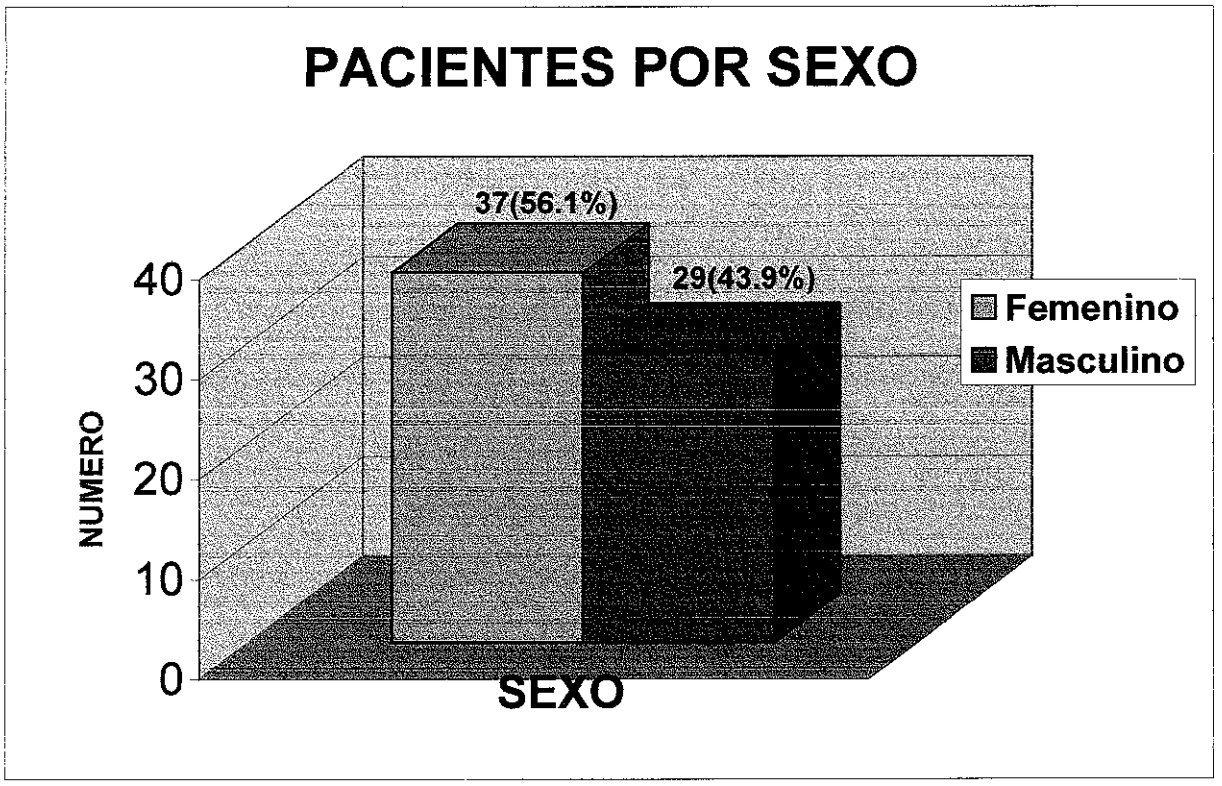
respuesta con aplicaciones sucesivas, en 39 la respuesta fue prácticamente igual en todas las aplicaciones, en 5 la respuesta clínica fue variable y en 4 declinó con dosis sucesivas. Dada la variedad de respuesta clínica a la toxina, no podemos hablar de que en nuestros pacientes se pudiese sospechar clínicamente ese fenómeno y no hicimos cuantificación de anticuerpos contra la toxina porque no es un recurso disponible en nuestro país.

CONCLUSIONES

- La toxina botulínica tipo A es muy eficaz y bien tolerada en el tratamiento de las distonías focales y segmentarias.
- Tiene periodos de latencia que varían desde horas hasta semanas.
- El tiempo de máxima mejoría fluctúa desde semanas a meses.
- En el 98% de los pacientes se obtuvo una respuesta satisfactora que se aprecia en la disminución de la escala de Jankovic valorada pre y postaplicación de la toxina y en la escala de mejoría postaplicación.
- El beneficio que se obtiene por lo general desaparece al cabo de 2 a 6 meses de inyectada la toxina y es necesario repetir la aplicación con cierta regularidad.
- El efecto de la toxina es mejor que de cualquier tratamiento farmacológico ingerido.
- El tratamiento es bien tolerado.
- No encontramos una disminución de la respuesta de la toxina con dosis múltiples subsecuentes.
- Es el tratamiento de elección en la mayoría de las distonías focales y segmentarias.
- La cantidad de unidades se relaciona estrechamente con el tipo de distonía, la intensidad del movimiento anormal, volumen y el número de músculos involucrados en el movimiento.

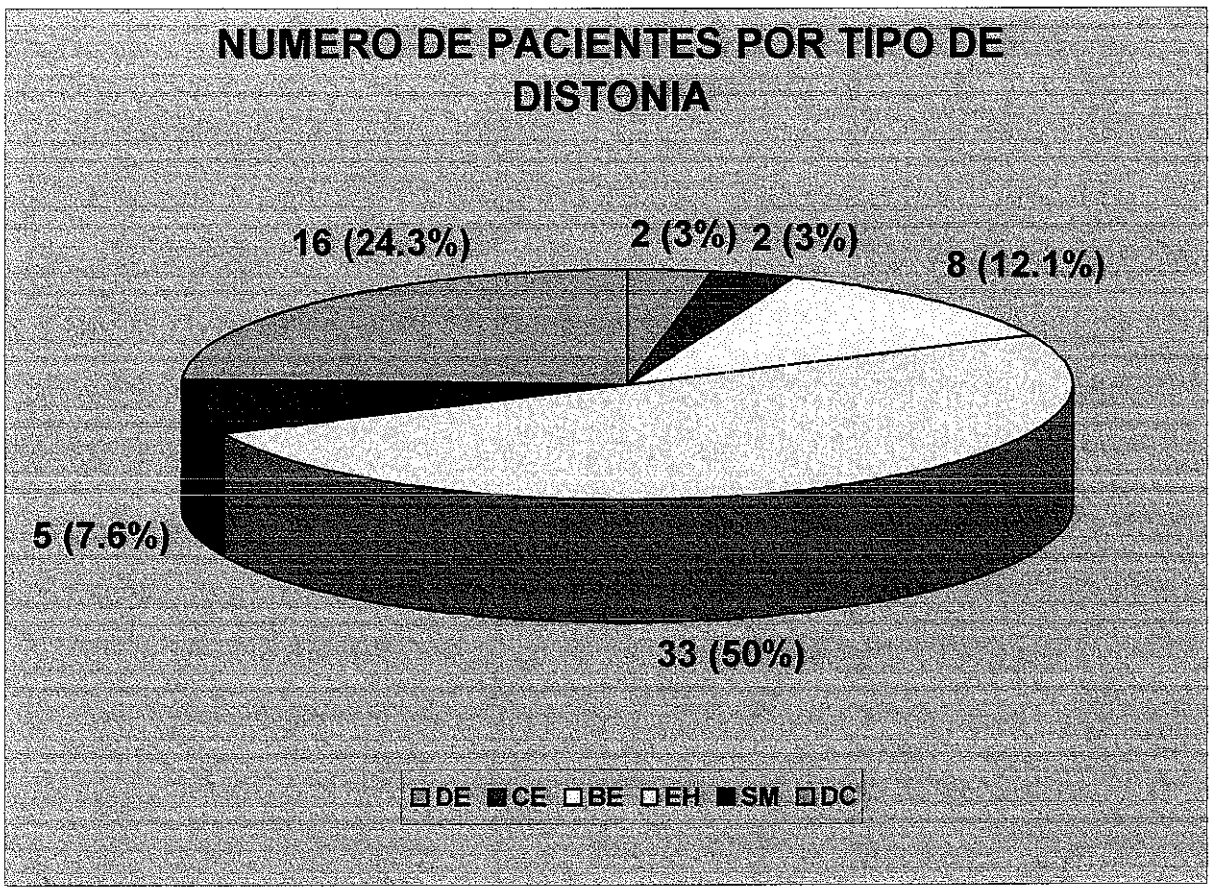
Estamos iniciando ya la aplicación de la toxina botulínica en casos de espasticidad y cefalea crónica intratable con lo cual ampliaremos el espectro de pacientes que se pueden beneficiar de este tratamiento.

Gráfica 1



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 2

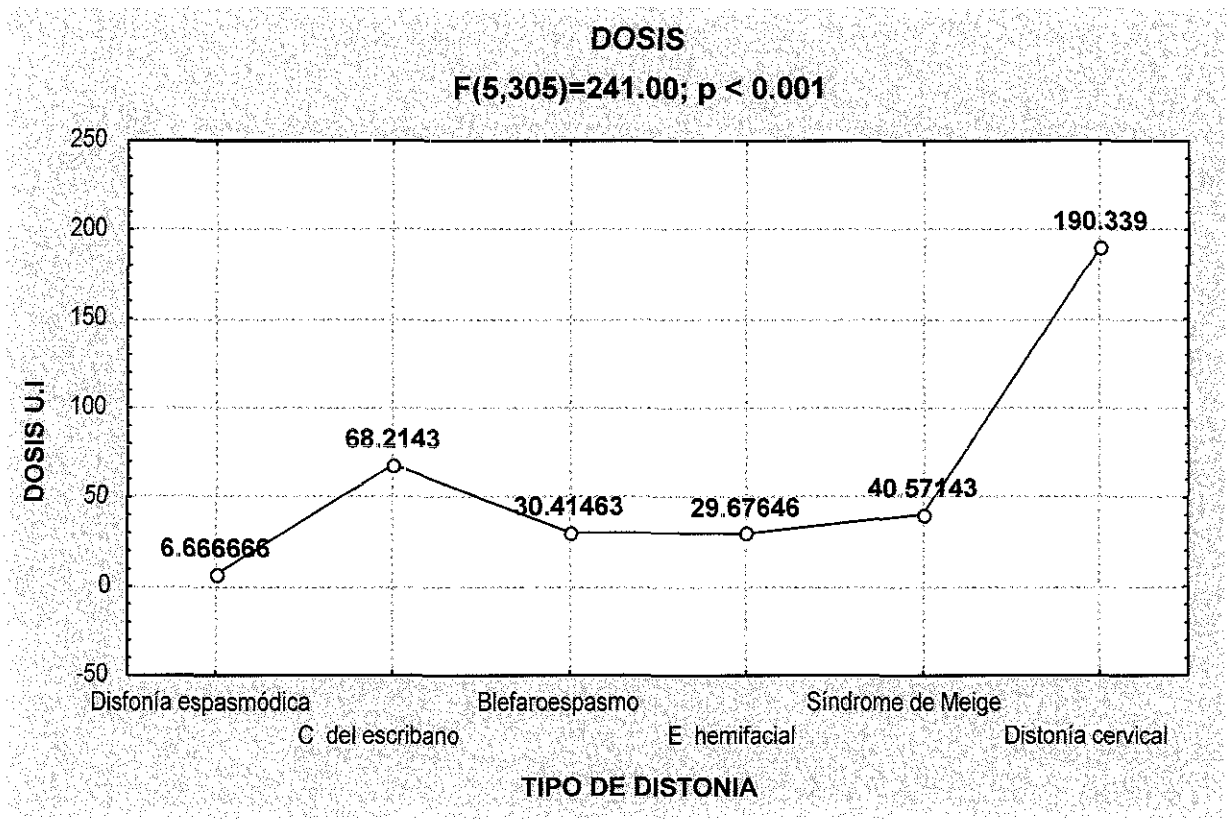


DE= Disfonía espasmódica
CE= Calambre del escribano
BE= Blefaroespasmo
EH= Espasmo hemifacial
SM= Síndrome de Meige
DC= Distonia cervical

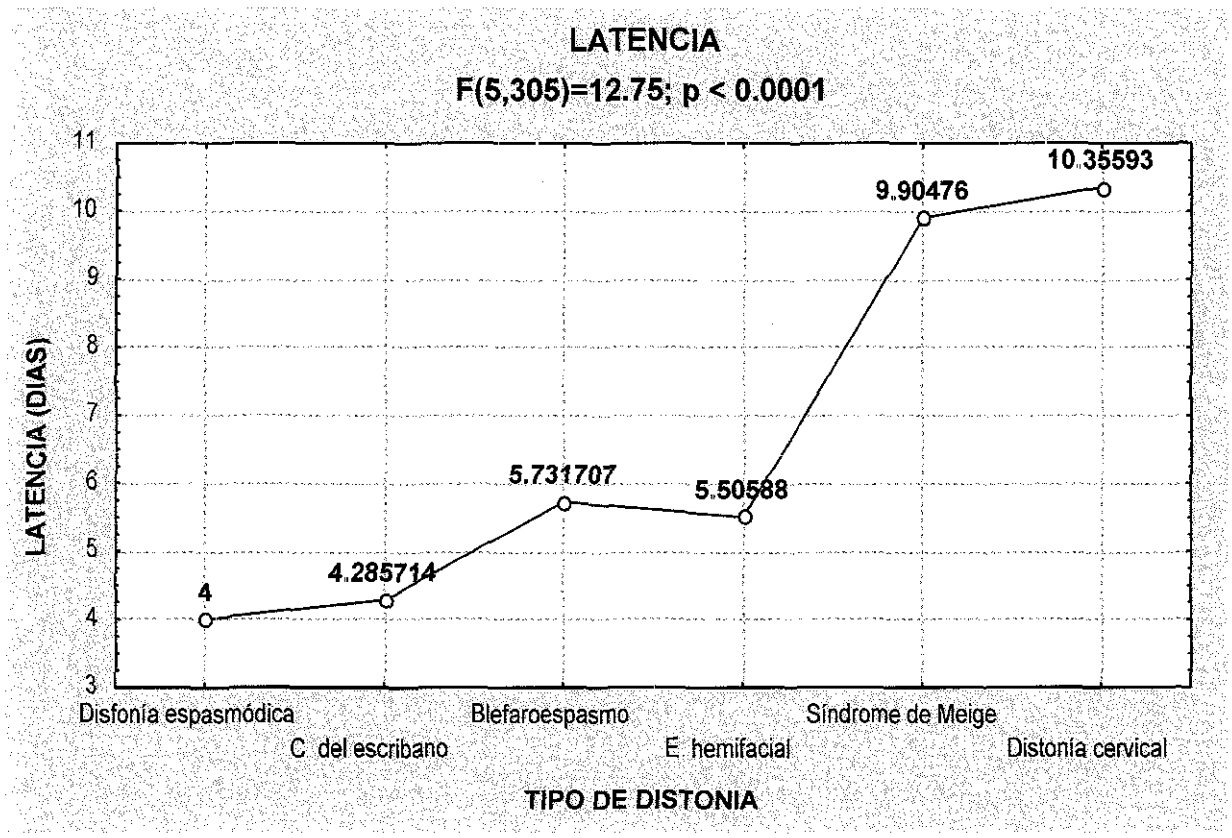
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Gráfica 3

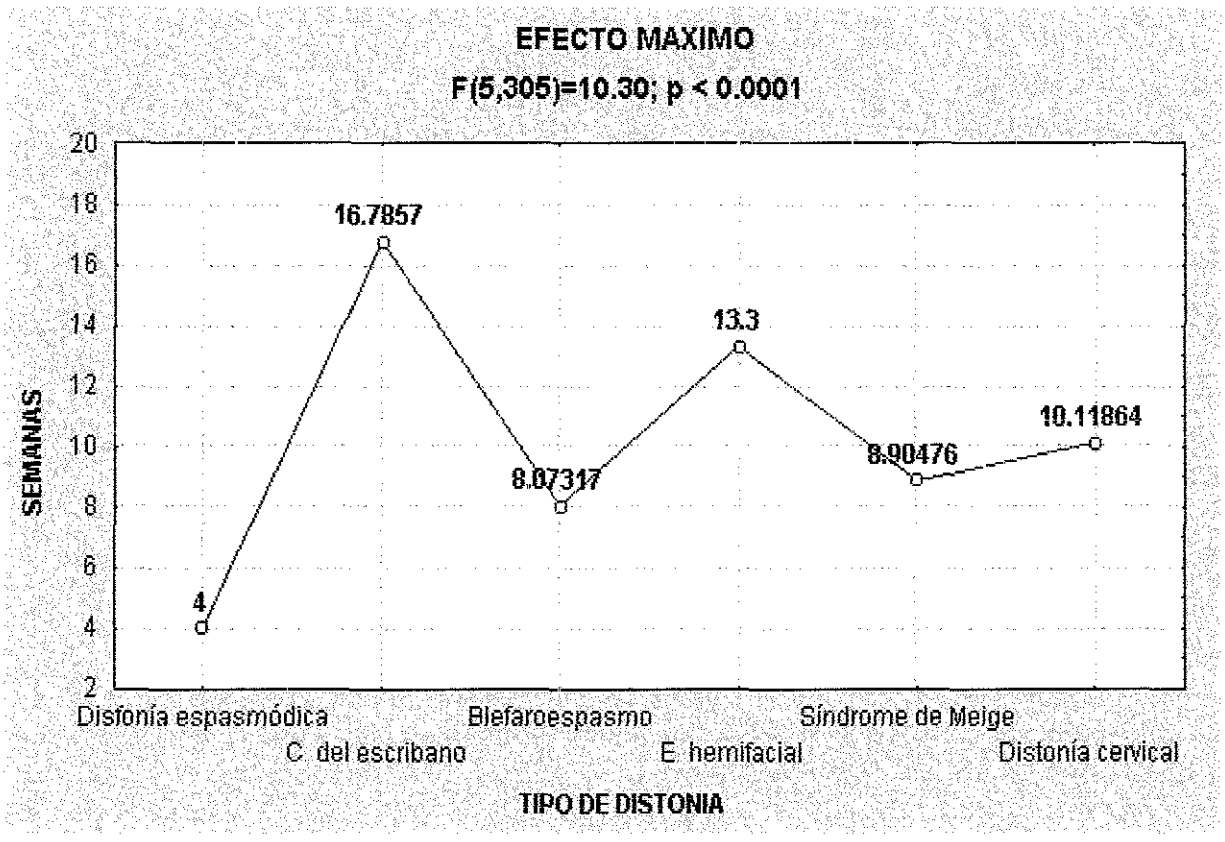

DOSIS
F(5,305)=241.00; p < 0.001
DOSIS U.I
250
200
150
100
50
0
-50
6.666666
68.2143
30.41463
29.67646
40.57143
190.339
Disfonía espasmódica
C del escribano
Blefaroespasmo
E hemifacial
Síndrome de Meige
Distonía cervical
TIPO DE DISTONIA

Gráfica 4



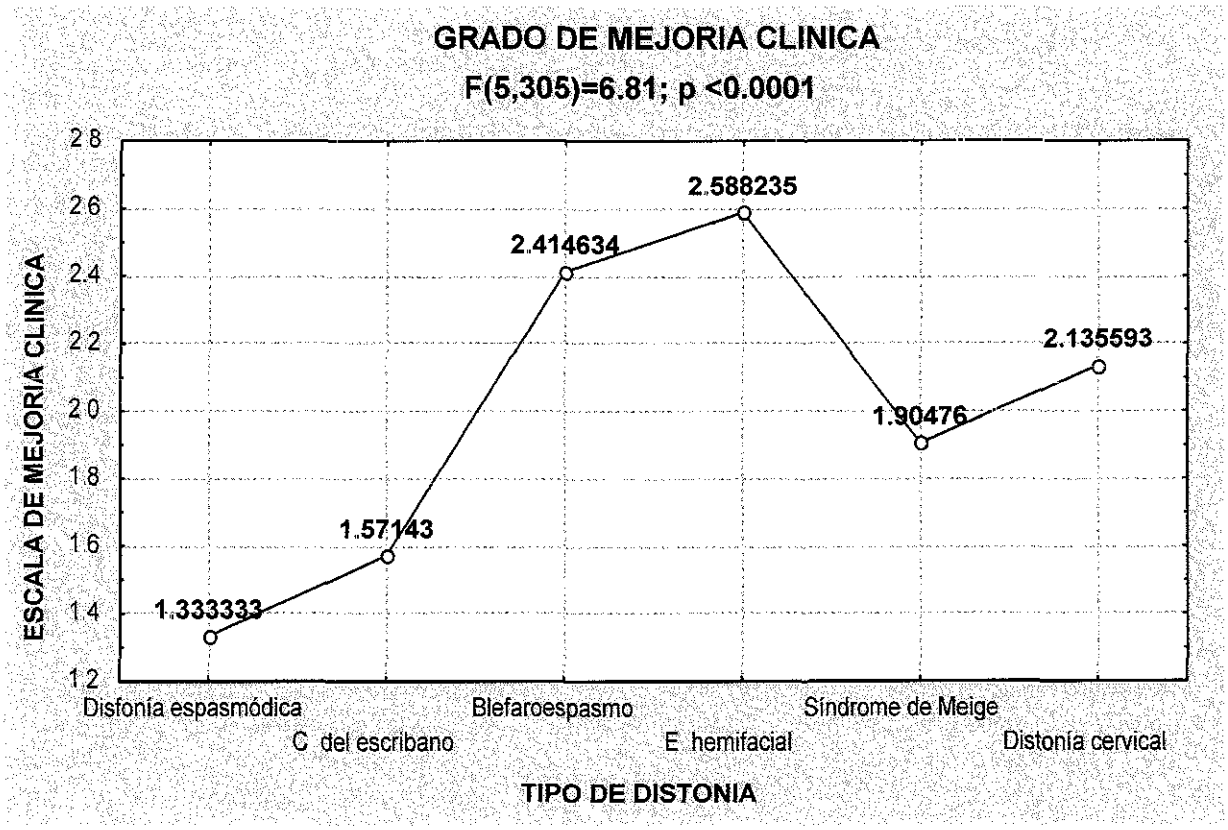
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 5



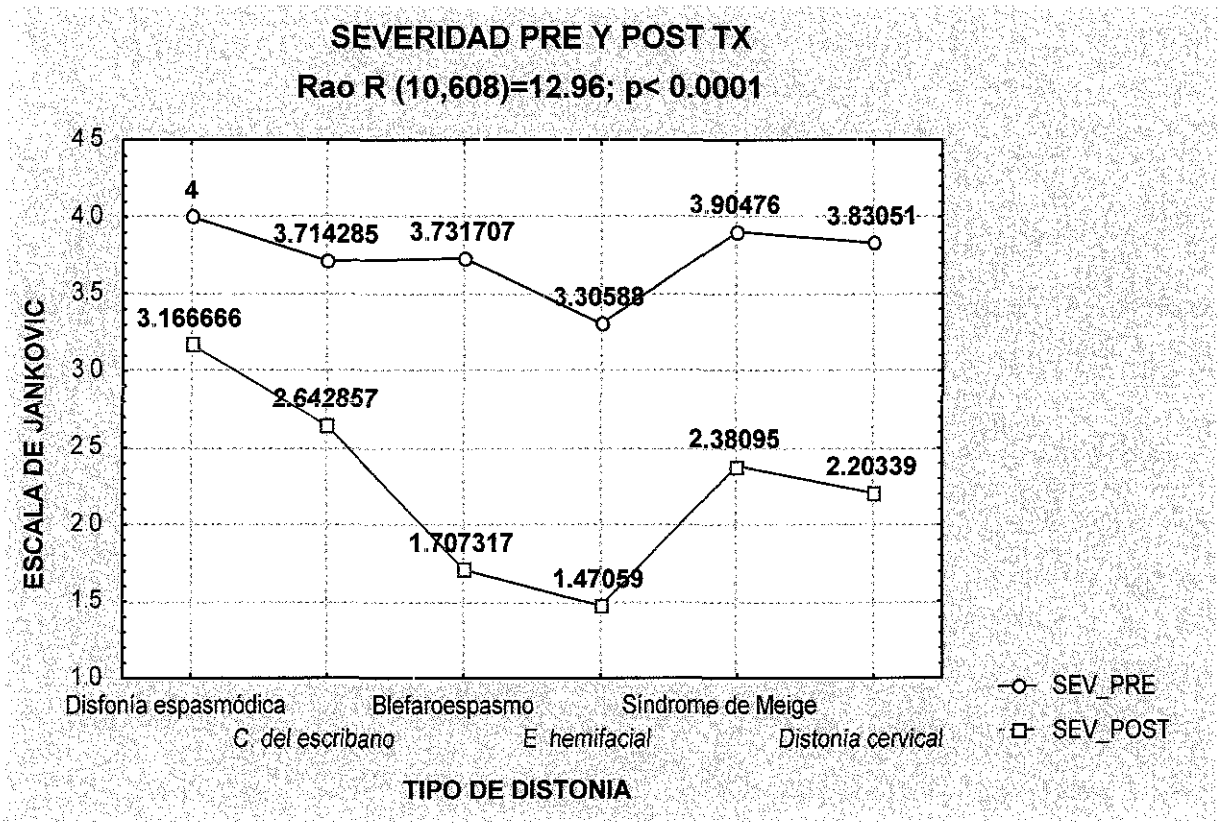
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 6



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 7



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA:

1. Stefanoff P. Botulinum toxin in the treatment of focal dystonias: own experience with botulinum toxin. Neurol Neurochir Pol 2000 Jan-Feb:34 (1): 61-70.

2. Marion MH. Treatment of dystonias. Pressee Med 1999 Feb 13; 28 (6): 312-315.

3. Jankovic J, Orman J. Blepharospasm: Demographic and clinical survey of 250 patients. AnnOphtal 1984; 16: 371-376.

4. Mazaki T, Kaji R, Kohara N, Fujii H, Katayama M, Shimizu T, et al . Comparison of therapeutic efficacies of type A and F botulinum toxins for blepharospasm: a double-blind, controlled study. Neurology 1995; 45: 506-508.

5. Eleopra R, Tugnoli V, Rossetto O, Montecucco C, DeGrandis D. Botulinum neurotoxin serotype C: a novel effective botulinum toxin therapy in human. Neurosci Lett 1997; 224: 91-94.

6. Lew MF, Adornato BT, Duane DD, Dykstra D, Factor SA, Massey JM, et al. Botulinum toxin type B: a double-blind, placebo-contrlled, safety and efficacy study in cervical dystonia. Neurology 1997; 49: 701-707.

7. Eleopra R, Tugnoli V, Rossetto O, DeGrandis D, Montecucco C. Different time courses of recovery after poisoning with botulinum neurotoxin serotypes A and E in humans. Neurosci lett 1998; 256: 135-138.

8. Singer C. Indication and management of botulinum toxin. Rev Neurol Neurochir Pol 1998; 32 suppl: 34-44.8.

9. Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. Movement Disorder 1994; 9: 213-217.

10. Borodic G, Johnson E, Goodnough M, Schantz E. Botulinum toxin therapy, inmunologic resistence, and problems with available materials. Neurology 1996; 46: 26-29.

11. K. Roger A. Preclinical update on Botox (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex relative to other botulinum neurotoxin preparations. Eur J Neurol 1999; 6: 3-10.

12. Durif D. Clinical bioequivalence of the current commercial preparations of botulinum toxin. Eur J Neurol 1995; 2: 17-18.

13. Odergren T, Hjaltason H, Kaakkola S, Solders G, Hanko J, Fehling C, et al. A double blind, randomized, parallel group study to invesrigate the dose equivalence of Dysport and Botox in the treatment of cervical dystonia. J Neurolo Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 6-12.

14. Tan K. Bilateral hemifacial spasm: a report of five cases and a literature review. Mov Disord 1999 Jan 29; 111 (2): 59:65.

15. Tsui K. Botulinum toxin as a therapeutic agent. Pharmacol Ther 1996; 72 (1): 13-24.

16. Andrade LA Botulinum toxin A: experience in the treatment of 115 patients. Arq Neuropsiquiatr 1997 Sep; 55 (313): 553-557.

17. Schnider P. Long- Term treatment with botulinum toxin: dosage, treatment schedules and costs 1999 Jan 29; 111 (2): 59-65.

18. Domza TM. Botulinum A toxin in the treatment of focal dystonias. Neurol Neurochir Pol 1998; suppl: 35-44.

19. Scott BL. Botulinum toxin treatment of hemifacial spasm and blepharospasm: objetive response evaluation. Neurol India 1999 Sep; 47 (3): 203-209.

20. Dodel RC. Cost of treating dystonias and hemifacial spasm with botulinum toxin A. Pharmacoeconomic 1997 Dec; 12 (6): 695-706.

21. Kessler KR. Long -term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety and antibody frecuency. German Dystoni Study Group. J Neurol 1999 Apr; 246 (4): 265-274.

22. Prince J. Blepharospasm and hemifacial spasm. Randomized trial to determine the most appropiate location for botulinum toxin injestion. Ophthalmology 1997 May; 104 (5): 865-868.

23. Sawek J. Facial hemispasm: modern views on the etiology, pathogenesis and treatment. Personal experience with botulinum A toxin treatment. Neurochir Pol 1998 Mar-Apr; 32 (2): 277-284.

24. Wand A. Hemifacial spasm: clinical findings and treatment. Muscle Nerves 1998 Dec; 21 (12): 1740-1747.

25. Cohn LG, Hallett M, Hand cramps: clinical features and electromyographic patterns in a focal dystonia. Neurology 1998; 38: 1005-1012.

26. Rosenbaum F, Jankovic J. Task-specific focal dystonia and tremor. Neurology 1998; 38: 522-527.

27. Roehm PC. Prevalence of periocular despigmentation after repeated botulinum toxin A injection in African American patients. J Neuroopthalmol 1999 Mar; 19 (1): 7-9.

28. Lozano A. Surgical treatment of dystonia. Rev Neurol 2000 Jun; 30 (11): 1073-1076.