

Actualizaciones acerca del empleo de toxinas botulínicas

C. Hugeron
P. Denys

Resumen. – La toxina botulínica es una neurotoxina sintetizada por una bacteria anaerobia, *Clostridium botulinum*. Se conocen siete serotipos (de A a G), de los cuales los serotipos A, B y E se consideraron responsables del botulismo; los serotipos A y B se emplean en terapéutica. La toxina actúa en la placa motriz, donde se fija de forma irreversible sobre los receptores presinápticos y bloquea la liberación de acetilcolina. En consecuencia, la unión neuromuscular se inactiva de forma definitiva, pero la constitución de nuevas uniones en pocas semanas o meses explica el efecto pasajero de las inyecciones.

© 2004 Elsevier SAS, París. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Toxinas botulínicas; Rehabilitación en neurología; Hemiplejía; Esclerosis en placas; Vejiga neurológica; Distonías

Generalidades

La primera publicación acerca del empleo de la toxina botulínica, con motivo del tratamiento del estrabismo, se remonta a 1980 (Scott) [26]. Más adelante, su uso se extendió al tratamiento de numerosas enfermedades (Cuadro I). Aquí sólo se mencionarán las indicaciones que atañen a la medicina física y de rehabilitación (MFR).

En la actualidad se dispone de dos serotipos A (Botox y Dysport) y de un serotipo B (Neurobloc). Las indicaciones de las diferentes toxinas comercializadas se detallan en el Cuadro II.

INMUNIZACIÓN CONTRA LA TOXINA BOTULÍNICA

La inmunización contra la toxina no suele ser frecuente. Se sospecha de ella ante la falta de respuesta a una inyección después de un período más o menos prolongado de tratamiento eficaz. Es preciso descartar con anterioridad otras causas de fracaso: dosis insuficiente, selección errónea de los músculos inyectados, fallos de localización. Su frecuencia en una población de 303 pacientes con distonía cervical que habían recibido inyecciones de toxina botulínica durante 5 años (por lo menos seis inyecciones) se estimó en el 2% [48]. La aparición de anticuerpos neutralizantes es más frecuente en caso de inyecciones demasiado próximas entre sí, por lo que se recomienda espaciarlas al menos 3 meses. Asimismo sería más común en pacientes jóvenes (41,3 años de promedio para los resistentes contra 56,8 años para los que responden a la toxina: $p < 0,05$). No intervienen ni la duración del tratamiento, ni la cantidad de inyecciones, ni la intensidad de los síntomas [67].

Cuadro I. – Aplicaciones clínicas de la toxina botulínica.

<i>Distonías focales</i>	Blefarospasmo Distonías oromandibulares Tortícolis espasmódicos Distonía laríngea (disfonía espasmódica) Calambres inducidos por las tareas efectuadas Otras distonías focales
<i>Otros movimientos involuntarios</i>	Fasciculaciones, temblor de la voz, de los miembros Mioclonías velopalatinas Hemiespasmos faciales Tics
<i>Otras contracciones inadecuadas</i>	Estrabismo Nistagmo Mioquimias Bruxismo Contracciones musculares dolorosas Cefaleas por tensión Migraña Contracturas paravertebrales lumbares Radiculopatías con contracturas musculares Espasticidad Vejiga espástica Acalasia Anismo, vaginismo Espasticidad
<i>Otras aplicaciones</i>	Ptoxis terapéutica Hiperhidrosis Cosmetología (arrugas, asimetría facial)

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios se relacionan con la difusión regional o general de la toxina. Se aprecia una debilidad localizada en los músculos adyacentes, disfonía después de inyección cervical y, con menos frecuencia, debilidad

Cuadro II. – Indicaciones de las diferentes toxinas comercializadas.

Botox	Dysport	Neurobloc
- Pie equino-varo en la infancia con IMC	- Pie equino-varo en la infancia IMC	- Tortícolis espasmódico
- Estrabismo, parálisis oculomotoras, miopatía tiroidea	Blefarospasmo	
- Blefarospasmo	- Hemiespasmo facial	
- Hemiespasmo facial	- Tortícolis espasmódico	
- Tortícolis espasmódico	- Espasticidad de miembro superior del hemipléjico vascular	
- Espasticidad del miembro superior del hemipléjico vascular		

IMC: insuficiencia motora cerebral.

generalizada. Después de inyecciones por distonía cervical se describieron tres casos de botulismo [12]. Además se pueden observar efectos vegetativos: sequedad bucal, trastornos de acomodación, estreñimiento y retención urinaria. Los efectos secundarios serían más habituales con la toxina B, de mejor difusión, que con la toxina A.

TÉCNICAS DE INYECCIÓN

Las técnicas de inyección dependen mucho del profesional que las realiza: localización clínica mediante palpación y movilización de la aguja con movimientos pasivos, electromiograma (EMG) de detección o electroestimulación con aguja envainada, excepto en su extremo, para efectuar localización e inyección en el mismo acto. Las dos últimas técnicas serían preferibles para la inyección de los músculos profundos o de tamaño reducido con el fin de aumentar las posibilidades de éxito del tratamiento. En dos estudios se demuestra que, en ausencia de localización con EMG, la dirección correcta sólo se obtiene en el 37% de los pacientes en tratamiento por calambre del escribiente [54], y que los errores de localización del esternocleidomastoideo alcanzan el 17% [82].

LESIONES NEUROLÓGICAS CENTRALES

Las lesiones neurológicas centrales a menudo son causa de espasticidad. La toxina botulínica sólo se puede emplear en la espasticidad focal con participación de una cantidad reducida de músculos. Es importante evaluar su responsabilidad en el trastorno motor, así como sus consecuencias, y determinar los objetivos terapéuticos (cuidados de enfermería, bienestar, disminución del dolor, mejoría funcional, prevención de las deformaciones). Puede que sea necesario efectuar un bloqueo motor transitorio con la finalidad de separar la parte correspondiente a espasticidad y a retracción, prever el efecto analítico y funcional de la toxina, y evaluar la posibilidad de expresión de los músculos antagonistas.

■ Hemiplejía

En varios estudios abiertos o con doble anonimato se evaluó la eficacia de las inyecciones de toxina para la espasticidad del miembro superior o inferior en la hemiplejía.

En lo que se refiere al miembro superior, los objetivos son el bienestar o el progreso de la función.

La espasticidad mejora de manera constante con dosis de 200 a 300 U Botox o de 1.000 a 1.500 U Dysport, distribuidas entre los flexores del codo, los pronadores, y los flexores de los dedos y la muñeca [8, 11, 15, 26, 37, 38, 57, 61, 63, 66, 68, 70, 79].

También mejora la amplitud de los movimientos pasivos, sobre todo de la muñeca, pero la intensidad de la mejoría en los diferentes estudios es variable. Es probable que esto se deba a la heterogeneidad de las poblaciones, ya que algunas presentan más retracción que espasticidad [4, 10, 51, 68].

El efecto sobre el impulso motor también es variable. Dunne [27] y Bhakta [11] observaron una disminución pasajera de la fuerza en los músculos inyectados, mientras que Reiter [63] y Simpson [79] no refieren modificaciones. Con respecto a los músculos antagonistas, en dos estudios [63, 68] se observó un aumento de la fuerza de los extensores de la muñeca.

Con respecto al bienestar, en varios estudios [10, 27, 52, 63] se informa de una disminución del dolor producido por la espasticidad, mientras que otros no confirman este dato [7, 11, 79]. En cambio, los cuidados referidos al aseo, a la colocación de la ropa o a encontrar una mejor posición para el miembro afectado se facilitan de manera más constante [4, 7, 10, 11, 15, 51, 68].

En el aspecto funcional el efecto tampoco es constante, quizá debido a las dificultades de comando motor, que varían de un paciente a otro. Las funciones de prensión, soltar y desplazarse mejoran según tres autores [63, 68, 70], aunque para otros no se modifican [7, 85]. Cuando se advierte mejoría en la prensión, ésta beneficia sobre todo las tomas globales y no la prensión fina. La repercusión en la vida diaria a partir de la medición de la independencia funcional (MIF) o evaluada con el índice de Bhartel es decepcionante: algunos autores [63, 68] observan mejoría en los primeros parámetros de la MIF, pero sin modificación significativa de la puntuación total; otros no advierten ningún progreso [4, 7, 27, 52, 63].

La duración del efecto varía según el objetivo que se persigue: para la espasticidad, el efecto es máximo a la 4.ª semana y desaparece casi por completo al 3.º mes [68, 79, 80]; para el bienestar y el aspecto funcional, el efecto es más prolongado y puede llegar hasta el 5.º mes [10, 11, 68].

Este tratamiento se probó también en pacientes con miembro superior distónico durante la marcha y, por esa causa, con dificultades en la misma. La distonía y la marcha mejoraron de manera indiscutible, aunque se trató de un estudio con ocho pacientes y aún hay que confirmar los resultados de éste [5].

La combinación de inyecciones de toxina permitió mejorar los resultados en una paciente que había sido tratada por dificultad inducida [55].

Hay menos estudios que se refieran a la espasticidad del miembro inferior. Atañen al pie equino-varo con afectación de los músculos tríceps, tibial anterior, tibial posterior, flexor largo del dedo gordo o extensor largo del dedo gordo, a los dedos en garra o a la hiperextensión del dedo gordo (Babinski espontáneo).

Las dosis inyectadas, así como el número y la topografía de los sitios de inyección, varían según el estudio (Cuadro III). En la actualidad no hay consenso respecto a las dosis: dosis global fija distribuida en diferentes músculos, dosis única por músculo o dosis ajustada a la puntuación de Ashworth y al tamaño del músculo [91]. El efecto beneficioso es máximo entre 2 y 4 semanas y, por lo general, dura de 3 a 4 meses [17, 83]; incluso es posible que alcance los 6 meses [92].

La mejoría consiste en la disminución de la espasticidad [17, 40, 41, 64], medida con la puntuación de Ashworth, aumento de las amplitudes articulares activas y pasivas [17, 64], satisfacción del paciente [17, 40] y disminución de los dolores y las dificultades para calzarse, sobre todo en caso de dedo en garra o de distonía del dedo gordo [83, 92, 93]. La velocidad de la marcha no mejora de manera constante [78, 83, 90, 93].

Cuadro III. – Dosis utilizadas para el tratamiento de la espasticidad del miembro inferior en el hemipléjico.

Músculo	Dosis Botox	Dosis Dysport
GM	de 85 a 180	de 200 a 500
Sol	100	500
TP	de 90 a 100	de 400 a 500
FLD	De 50 a 150	
FLDG	de 33 a 100	
ELDG	de 66 a 100	

GM: Gastrocnemio; Sol: sóleo; TP: tibial posterior; FLD: flexor largo de los dedos del pie; FLDG: flexor largo del dedo gordo; ELDG: extensor largo del dedo gordo.

Con respecto a la alcoholización del nervio tibial, el estudio de Kirazli [49] (20 pacientes) informa de una disminución bastante mayor de la espasticidad en el grupo toxina que en el de alcoholización hasta la 4.^a semana, pero no a partir de la 8.^a, y de una falta de efectos secundarios en el grupo toxina contra tres disestesias molestas para la marcha en el grupo fenol.

Por otra parte, el efecto de la toxina se incrementaría al instaurar un tratamiento complementario. En el pie equino-varo, la combinación de contención elástica y toxina permitió disminuir la dosis correspondiente a un tratamiento con toxina sola [64]. La asociación de estimulaciones eléctricas durante 30 minutos, seis veces al día, durante 3 días, llevó a una mejoría significativa de la espasticidad, las amplitudes articulares y los parámetros de marcha en comparación con el grupo que sólo recibió toxina [39].

Como ejemplo se menciona la inyección en otros músculos: cuádriceps (60 U Botox en el vasto externo, 30 U Botox en el recto anterior del muslo [37], aductores [27, 62] e isquiotibiales [62].

■ Esclerosis en placas

En la esclerosis en placas, la espasticidad se acompaña con frecuencia de otros trastornos, sobre todo del síndrome cerebeloso, lo que puede explicar la escasa cantidad de estudios acerca del empleo de toxina botulínica. Dos estudios contra placebo mostraron disminución de la espasticidad de los aductores en pacientes postrados, con mejoría de las posibilidades de colocación en cama o silla de ruedas, de los cuidados de enfermería y de la colocación de sondas [44, 81]. La dosis eficaz que no provoca debilidad muscular ni cansancio es de 1.000 U Dysport (comparación entre placebo, 500, 1.000 y 1.500 U) [44]. Para Grazko [37], las inyecciones en el recto anterior del muslo, el vasto externo, los isquiotibiales, el gastrocnemio y los aductores del muslo disminuyen la espasticidad sin provocar debilidad excesiva, y mejoran las posibilidades de bipedestación y marcha.

■ Lesiones medulares

La toxina se emplea con menor frecuencia en lesionados medulares. En pacientes ASIA A o B, la espasticidad suele ser difusa y se indican otros tratamientos (antiespásticos orales, baclofeno intratecal). Cuando la espasticidad predomina en los aductores, se prefiere la neurotomía o la alcoholización del nervio obturador [8]. En pacientes ASIA C o D, la toxina puede reducir la espasticidad de los aductores y de los músculos que originan el pie equino-varo [1, 14]. Sin embargo, no hubo noticia de progresos en la marcha [14] o la misma no se evaluó [1].

La prensión mejoró en un caso de tetraplejía incompleta tras inyección en los flexores de los dedos, el aductor, el oponente del pulgar y el flexor corto del pulgar [65].

■ Traumatismo de cráneo

Los estudios acerca del empleo de toxina botulínica en pacientes con traumatismo de cráneo son escasos, quizá debido a la heterogeneidad de esa población y al origen multifactorial de los trastornos motores. En algunas series [58, 88] e informe de caso (*case report*) [47, 56] se afirma el efecto positivo de las inyecciones sobre la espasticidad del miembro superior y las amplitudes articulares. La mejoría de las capacidades funcionales es menos constante [58].

En lo que se refiere al miembro inferior, la velocidad de marcha en un paciente con hemiparesia mejoró tras inyección en el tríceps sural [87].

VEJIGA NEUROLÓGICA

La toxina es útil en neurourología para el tratamiento de la disinergia vesicoesfinteriana o, desde hace poco tiempo, de la hiperactividad del detrusor.

■ Disinergia vesicoesfinteriana

La primera publicación sobre la eficacia de la toxina en este trastorno data de 1988 [29]. Las inyecciones se aplican en el esfínter estriado de la uretra, ya sea por vía endoscópica (en especial en el varón) o por vía transperineal, previa localización electromiográfica. Ambas técnicas poseen la misma eficacia [33, 75, 76]. Las inyecciones por vía endoscópica se aplican en cuatro puntos y por vía transperineal en dos. Las dosis son de 80 a 100 U por vía transuretral y de 100 U por vía transperineal para Botox, y de 150 a 250 U para Dysport. Aunque la dosis de 150 U también es eficaz, el alivio parece menos frecuente que con dosis más elevadas (10 de 17 pacientes) [59]. El efecto dura de 2 a 3 meses. Las modalidades de inyección no están bien definidas aún: de tres a cinco inyecciones por semana [28, 29], una inyección por mes durante 3 meses [73, 74] o repetición de la dosis al desaparecer el efecto [24, 33, 34, 59].

Desde el punto de vista clínico, la eficacia de la toxina se manifiesta por disminución de la disuria, de la polaquiuria y del residuo posmiccional. En las curvas urodinámicas se traduce por disminución de la presión intrauretral y durante la micción [24, 28, 59, 60]. Además se observó una disminución de las manifestaciones de hiperreflexia autónoma durante la micción [29, 33, 34].

■ Hiperactividad del detrusor

En un primer estudio prospectivo de lesionados medulares con hiperactividad del detrusor resistente a los anticolinérgicos o de pacientes que ya no toleran este tratamiento, se demuestra la eficacia de las inyecciones en el detrusor [77] y además se observa, a las 6 semanas: aumento de la capacidad vesical con la primera contracción (de 215 ± 90 ml a 415 ± 211 ml) y de la capacidad vesical máxima (de 296 ± 143 a 480 ± 135 ml), desaparición de las pérdidas en los períodos sin sonda y disminución de las manifestaciones de hiperreflexia en tres casos de tetraplejía. El efecto dura de 16 a 36 semanas. Las inyecciones se aplican por cistoscopia y a dosis de 300 U Botox, distribuidas en 30 puntos sin incluir el trígono. En niños con espina bífida, un estudio preliminar confirma los resultados observados en el adulto con dosis de 12 U Botox kg⁻¹ [72]. Este tratamiento se podría intercalar entre el fracaso de los parasimpaticolíticos y la enterocistoplastia [22].

MOVIMIENTOS ANORMALES

■ Distonía

Las distonías que con regularidad se encuentran en MFR son las cervicales y las inducidas (calambre de escribientes, dactilógrafos, músicos, etc.) [66].

Las distonías cervicales (tortícolis, anterocolis, retrocolis o laterocolis) mejoran de manera considerable tras la inyección de toxina, con resultados positivos entre el 71 y el 83% de los casos durante un promedio de 12 semanas [13, 45]. Las dosis varían de 100 a 240 U Botox [35, 45, 71], de 400 a 600 U Dysport [13] y de 5.000 a 10.000 U Neurobloc [16]. El principal efecto secundario en esta indicación es la disfagia, que se observa del 2 al 28% de los casos [13, 45, 71].

La toxina también demostró eficacia en el tratamiento de algunos casos de calambres de los escribientes [46, 84]. La localización de los músculos causales fue clínica o electromiográfica. El principal efecto secundario es una debilidad transitoria (54%), si bien la mayoría de los pacientes consideran que el beneficio de las inyecciones permanece elevado.

■ Hemiespasma facial y blefarospasmo

La toxina también mejora el hemiespasma facial [20, 30, 43] y el blefarospasmo [2], con buena respuesta durante 10 años en pacientes con tratamiento de larga data y mejoría de 3 meses de promedio después de cada inyección. Las dosis medias son de 60 U Dysport o 26 U Botox para el hemiespasma facial, y de 100 U Dysport o 25 U Botox para el blefarospasmo.

En la infancia

La toxina se emplea desde 1990 en los niños con enfermedad motora cerebral (EMC). Los objetivos de las inyecciones de toxina son facilitar la función y prevenir las retracciones por espasticidad, y al mismo tiempo procurar un crecimiento lo más armónico posible. Aunque la cirugía no puede evitarse, es posible aplazarla en espera de una operación más «definitiva».

En el marco de la espasticidad de los miembros inferiores, las inyecciones de toxina para prevenir las retracciones del pie equino también son eficaces y se toleran mucho mejor que los sucesivos yesos [18, 32]. Houltram [42] demostró que el efecto de las inyecciones era más prolongado que el de los yesos, y contaba con la aprobación de los pacientes y/o sus familiares. Además, la Pharmaceutical Benefits Advisory Committee de Australia [42] consideró aceptable el coste de la toxina, algo mayor que el de los numerosos yesos (coste humano y material en razón del tiempo prolongado de tratamiento).

Por otra parte, la combinación de inyecciones de toxina y yeso de posición demostró mayor eficacia que sólo los yesos seguidos de inyecciones, con mejores resultados en la marcha [25]. Varios estudios confirman la mejoría de ésta tras inyección de toxina en el tríceps [6, 36, 50, 53], o en el tríceps y el psoas [86]. En un estudio abierto [21] se confirma la

disminución de la espasticidad de los aductores tras la inyección de toxina, aunque no siempre evita el desarrollo de una luxación.

Las dosis en el niño varían según el peso. La dosis máxima de Botox en una sesión es de 12 U kg⁻¹: de 3 a 6 U kg⁻¹ como máximo para los músculos grandes y de 1 a 2 U kg⁻¹ para los pequeños. Las dosis utilizadas van de 10 a 30 U kg⁻¹. El efecto de las inyecciones se manifiesta algunos días después y dura de 3 a 8 meses [69].

El tratamiento con toxina botulínica también es útil en la espasticidad del miembro superior. Se persiguen diferentes objetivos: progreso funcional, mejoría de la postura, facilitación de los cuidados de enfermería y postergación de la cirugía [3]. En un estudio abierto se observó asimismo un alivio de la espasticidad del miembro superior y progreso funcional [89]. Sin embargo, aun con una buena disminución de la espasticidad, la merma de la fuerza y de la función, incluso transitoria, se tolera mal [3, 19, 31]. Al parecer, la toxina sería sobre todo beneficiosa en términos de comodidad y de estética.

En algunos estudios publicados se mencionan indicaciones tales como escoliosis neurológica, pie equino-varo, parálisis obstétrica del plexo braquial, acalasia e hipersialorrea [9].

Dolores musculoesqueléticos

La toxina A se empleó asimismo para el tratamiento de algunos dolores musculoesqueléticos (cervicalgias, síndrome del músculo piramidal de la pelvis, epicondilitis, lumbalgia). Los primeros resultados parecen alentadores para la lumbalgia, el síndrome del músculo piramidal de la pelvis (en combinación con tratamiento fisioterápico) y la epicondilitis, pero aún requieren confirmación. Más motivos de controversia suscitan los resultados de su empleo en la cervicalgia. El mecanismo de acción todavía no es preciso: ¿efecto miorelajante o efecto analgésico propio? [23].

Conclusión

Si bien esta técnica es prometedora para numerosas afecciones, todavía hacen falta estudios que precisen las indicaciones en cierto número de dolencias, las modalidades de inyección (dosis, cantidad de puntos, técnica de inyección) y la duración del tratamiento (¿es necesario repetir las inyecciones a largo plazo o se debe considerar un tratamiento más definitivo?). Los análisis de costes en el terreno de la prevención o el tratamiento, comparados con una evolución espontánea seguida de tratamiento tardío o con otros métodos terapéuticos, también serían bienvenidos dado el precio del producto, a semejanza del estudio realizado por Houltram [42]. Por último, la evaluación del trastorno que se pretende tratar y el (los) objetivo(s) por alcanzar deben ser precisos a fin de evitar los «fracasos por indicación errada».

Bibliografía

- [1] Al-Khodairy AT, Gobelet C, Rossier AB. Has botulinum toxin A place in the treatment of spasticity in spinal cord injury patients?. *Spinal Cord* 1998; 36: 854-858
- [2] American Academy of Ophthalmology Botulinum toxin therapy of eye muscle disorder. *Ophthalmology* 1989; 96 Pt2: 37-41
- [3] Autti-Ramo I, Larsen A, Taimo A, von Wendt L. Management of the upper limb with botulinum toxin type A in children with spastic type cerebral palsy and acquired brain injury: clinical implications. *Eur J Neurol* 2001; 8 suppl5: 136-144
- [4] Bakheit AM, Pittcock S, Moore AP, Wurker M, Otto S, Erbguth F et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol* 2001; 8: 559-565
- [5] Bakheit AM, Sawyer J. The effects of botulinum toxin treatment on associated reactions of upper limb on hemiplegic gait: a pilot study. *Disabil Rehabil* 2002; 24: 519-522
- [6] Bakheit AM, Severa S, Cosgrove A, Morton R, Rousounis SH, Doderlein L et al. Safety profile and efficacy of botulinum toxin (Dysport) in children with muscle spasticity. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 234-238
- [7] Bakheit AM, Thilmann AF, Ward AB, Poewe W, Wissel J, Muller J et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke* 2000; 31: 2402-2406
- [8] Ben Smail D, Denys P, Bussel B. Toxine botulique et paraplégie. *Ann Réadapt Méd Phys* 2003; 46: 296-298
- [9] Bertrand H, Forin V. Toxine botulique type A chez l'enfant : évaluation des indications à partir d'une revue de la littérature. *Ann Réadapt Méd Phys* 2003; 46: 346-352
- [10] Bhakta BB, Bamford JM, Cozens J, Chamberlain MA. Use of botulinum toxin in stroke patients with severe upper limb spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 30-35
- [11] Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to spasticity after stroke: a randomized double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 217-221
- [12] Bhatia KP, Munchau A, Thompson PD, Houser M, Chauhan VS, Hutchinson M et al. Generalised muscular weakness after botulinum toxin injections for dystonia: a report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 90-93
- [13] Blackie JD, Lees AJ. Botulinum toxin treatment in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 640-643
- [14] Bohlega S, Chaud P, Jacob PC. Botulinum toxin A in the treatment of lower limb spasticity in hereditary spastic paraplegia. *Mov Disord* 1995; 10: 399[abstract]
- [15] Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicieh VD, Marciniak C, Do M et al Botox Post-Stroke Spasticity Study Group Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after stroke. *N Engl J Med* 2002; 347: 395-400
- [16] Brashear A, Lew MF, Dykstra DD, Comella CL, Factor SA, Rodnitzky RL et al. Sécurité et efficacité de NeuroBloc (toxine botulique de type B) dans la dystonie cervicale répondeant à la toxine botulique de type A. *Neurology* 1999; 53: 1439-1446
- [17] Burbaud P, Wiart L, Dubois JL, Gaujard E, Debelleix X, Joseph PA et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiplegic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 265-269
- [18] Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM, Taylor TC, Graham HK. Botulinum toxin A in hamstring spasticity. *Gait Posture* 1999; 10: 206-210
- [19] Corry IS, Cosgrove AP, Wish EG, McClean D, Graham HK. Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double-blind trial. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 185-193
- [20] Defazio G, Abbruzzese G, Girlanda P, Vacca L, Curra A, De Salvia R et al. Botulinum toxin A treatment for primary hemifacial spasm: a 10-year multicenter study. *Arch Neurol* 2002; 59: 418-420
- [21] Delplanque B, Laguery A, Flurin V, Arnaud C, Pedepan JM, Pontallier JR. Botulinum toxin in the management of spastic hip adductors in non-ambulatory cerebral palsy children. *Rev Chir Orthop* 2002; 88: 279-285
- [22] Denys P, Even-Schneider A, Thiry-Escudie I, Ben Smail D, Ayoub N, Chartier-Kastler E. Effet de la toxine botulique A intradétrusorienne pour le traitement de l'hyperactivité vésicale d'origine neurologique. *Ann Réadapt Méd Phys* 2003; 46: 326-328
- [23] de Sèze MP, de Sèze M, Dehaill P, Joseph PA, Lavignolle B, Barat M et al. Toxine botulique A et douleurs musculosquelettiques. *Ann Réadapt Méd Phys* 2003; 46: 329-332
- [24] de Sèze M, Petit H, Gallien P, de Sèze MP, Joseph PA, Mazaux JM et al. Botulinum A toxin and detrusor-sphincter dyssynergia: a double-blind, lidocaine-controlled study in 13 patients with spinal cord disease. *Eur Urol* 2002; 42: 56-62
- [25] Desloovere K, Molenaers G, Jonkers I, De Cat J, De Borre L, Nijs J et al. A randomized study of combined botulinum toxin type A and casting in the ambulant child with cerebral palsy using objective outcome measures. *Eur J Neurol* 2001; 8 suppl5: 75-87
- [26] Duchon LW. An electron microscope study of the change induced by botulinum toxin in the motor endplates of slow and fast skeletal muscle fibers of the mouse. *J Neurol Sci* 1971; 14: 47-60
- [27] Dunne JW, Heye N, Dunne SL. Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 232-235
- [28] Dykstra DD, Sidi AA. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 24-26
- [29] Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* 1988; 139: 912-922
- [30] Elston JS. Botulinum treatment of hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 827-829
- [31] Fehlings D, Rang M, Glazier J, Steele C. Botulinum toxin type A injections in the spastic upper extremity of children with hemiplegia: child characteristics that predict a positive outcome. *Eur J Neurol* 2001; 8 suppl5: 145-149
- [32] Flett PJ, Stern LM, Waddy H, Connell TM, Seeger JD, Gibson SK. Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 71-77
- [33] Gallien P, Robineau S, Verin M, Le Bot MP, Nicolas B, Brisson R. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia by transperineal injection of botulinum toxin. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 715-717
- [34] Gallien P, Verin M, Robineau S, de Crouy AC, Nicolas B, Le Bot MP et al. Intérêt de la toxine botulique dans le traitement des dyssynergies vésico-sphinctériennes. *Ann Réadapt Méd Phys* 1996; 39: 473-478
- [35] Gelb DJ, Lowenstein DH, Aminoff MJ. Controlled trial of botulinum toxin injections in the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology* 1989; 39: 80-84
- [36] Gormley ME, Gaebler-Spira D, Delgado MR. Use of botulinum toxin type A in pediatric patients with cerebral palsy: a three-center retrospective chart review. *J Child Neurol* 2001; 16: 113-118
- [37] Grażko MA, Polo K, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasm and rigidity. *Neurology* 1995; 45: 712-717
- [38] Hesse S, Friedrich H, Domasch C, Mauritz KH. Botulinum toxin therapy for upper limb flexor spasticity: preliminary results. *J Rehabil Sci* 1992; 5: 98-101
- [39] Hesse S, Jahnke MT, Luecke D, Mauritz KH. Short-term electrical stimulation enhances the effectiveness of botulinum toxin in the treatment of lower limb spasticity in hemiparetic patients. *Neurosci Lett* 1995; 201: 37-40
- [40] Hesse S, Krajnik J, Luecke D, Jahnke MT, Gregoric M, Mauritz KH. Ankle muscle activity before and after botulinum toxin therapy for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. *Stroke* 1996; 27: 455-460
- [41] Hesse S, Luecke D, Melezic M, Bertelt C, Friedrich H, Gregoric M et al. Botulinum toxin treatment for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1321-1324
- [42] Houltram J, Noble I, Boyd RN, Corry I, Flett P, Graham HK. Botulinum toxin type A in the management of equinus in children with cerebral palsy: an evidence-based economic evaluation. *Eur J Neurol* 2001; 8 suppl5: 194-202
- [43] Hsiung CY, Das SK, Ranawaya R, Lafontaine AL, Suchowersky O. Long-term efficacy of botulinum toxin A in the treatment of various movements disorders over a 10 years period. *Mov Disord* 2002; 17: 1288-1293
- [44] Hyman N, Barnes M, Bhakta B, Czerns A, Bakheit M, Kreczy-Kleedorfer B et al. Botulinum toxin (Dysport[®]) treatment of hip adductor spasticity in spasticity in multiple sclerosis: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 707-712
- [45] Jankovic J, Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind placebo-controlled study. *Neurology* 1987; 37: 616-623
- [46] Karp BI, Cohen LG, Cole R, Grill S, Lou JS, Hallett M. Long term treatment of focal hand dystonia. *Neurology* 1994; 44: 70-76
- [47] Keren O, Reznik J, Groswasser Z. Combined motor disturbances following traumatic brain injury: an integrative long-term treatment approach. *Brain Inj* 2001; 15: 633-638
- [48] Kessler KR, Skutta M, Bencke R. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety and antibody frequency. *J Neurol* 1999; 246: 265-274
- [49] Kirizali Y, On AY, Kismali B, Aksit R. Comparison of phenol block and botulinum toxin type A in the treatment of spastic foot after stroke. A randomized, double-blind trial. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 77: 510-515
- [50] Koman LA, Mooney JF3rd, Smith BP, Walker F, Leon JM. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr Orthop* 2000; 20: 108-115
- [51] Lagalla G, Danni M, Reiter F, Ceravolo MG, Provinciali L. Post-stroke spasticity management with repeated botulinum toxin injections in the upper limb. *Am J Phys Med Rehabil* 2000; 29: 377-384
- [52] Mémín B, Pollak P, Hommet M, Perret J. Effet de la toxine botulique sur la spasticité. *Rev Neurol* 1992; 148: 212-214
- [53] Molenaers G, Desloovere K, Eysens M, De Cat J, Jonkers I, De Cok P. Botulinum toxin type A treatment of cerebral palsy: an integrated approach. *Eur J Neurol* 1999; 6 suppl4: 51-57
- [54] Molloy FM, Shill HA, Kaelin-Lang A, Karp BI. Accuracy of muscle localization without EMG: implications for treatment of limb dystonia. *Neurology* 2002; 58: 805-807
- [55] Page SJ, Elovic E, Levine P, Sisto SA. Modified constraint-induced therapy and botulinum toxin A: a promising combination. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82: 76-80
- [56] Palmer DT, Horn LJ, Harmon RL. Botulinum toxin treatment of lumbrical spasticity: a brief report. *Am J Phys Med Rehabil* 1998; 77: 348-350
- [57] Panizza M, Castagna M, di Summa A, Saibene L, Grioni G, Nilsson J. Functional and clinical changes in upper limb spastic patients treated with botulinum toxin. *Funct Neurol* 2000; 15: 147-155
- [58] Pavesi G, Brianti R, Medici D, Mammi P, Mazzuchi A, Mancina D. Botulinum toxin type A in the treatment of upper limb spasticity among patients with traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 419-420
- [59] Petit H, Wiart L, Gaujard E, Le Breton F, Ferrière JM, Laguery A et al. Botulinum A toxin treatment for detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord disease. *Spinal Cord* 1998; 36: 91-94
- [60] Phelan MW, Franks M, Somogyi GT, Yokoyama T, Fraser MO, Lavelle JP et al. Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction. *J Urol* 2001; 165: 1107-1110
- [61] Pierson SH, Katz DI, Tarsy D. Botulinum toxin A in the treatment of spasticity: functional implications and patients selection. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 712-721
- [62] Pullman L, Greene P, Fahn S, Pedersen SF. Approach to the treatment of limb disorders with botulinum toxin A. *Arch Neurol* 1996; 53: 617-624

- [63] Reiter F, Danni M, Ceravolo MG, Provinciali L. Disability changes after treatment of upper limb spasticity with botulinum toxin. *J Neurol Rehabil* 1996; 10: 47-52
- [64] Reiter F, Danni M, Lagalla G, Ceravolo G, Provinciali L. Low-dose botulinum toxin with ankle taping for the treatment of equinovarus foot after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 532-535
- [65] Richardson D, Edwards S, Sheean GL, Greenwood RJ, Thompson AJ. The effect of botulinum toxin on hand function after incomplete spinal cord injury at the level of C5/6: a case report. *Clin Rehabil* 1997; 11: 288-292
- [66] Richardson D, Sheean G, Werring D, Desai M, Edwards S, Greenwood R et al. Evaluating the role of botulinum toxin in the management of focal hypertonía in adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 499-506
- [67] Rollnik JD, Wohlfarth K, Dengler R, Bigalke H. Neutralizing botulinum toxin type A antibodies: clinical observations in patients with cervical dystonia. *Neurol Clin Neurophysiol* 2001; 2001: 2-4
- [68] Rousseaux M, Kozłowski O, Froger J. Efficacy of botulinum toxin A in upper limb function of hemiplegic patients. *J Neurol* 2002; 249: 76-84
- [69] Russman BS, Tilton AH, Gormley ME. Cerebral palsy: a rational approach to a treatment protocol, and the role of botulinum toxin treatment. *Muscle Nerve [suppl]* 1997; 6: S181-S193
- [70] Sampaio C, Ferreira JJ, Pinto AA, Crespo M, Ferro JM, Castro-Caldas A. Botulinum toxin type A for the treatment of arm and hand spasticity in stroke patients. *Clin Rehabil* 1997; 11: 3-7
- [71] Sangla S, Trocette JM, Bourdain F, Vidal JS, Galloudec G, Vidailhet M. Mouvements anormaux et toxine botulique en neurologie. *Ann Réadapt Méd Phys* 2003; 46: 307-311
- [72] Schulte-Baukloh H, Michael T, Schober J, Stolze T, Knispel HH. Efficacy of botulinum-A toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. *Urology* 2002; 59: 325-328
- [73] Schurch B. What is new in detrusor-sphincter dys-synergia treatment in spinal cord injury patients?. *Neurol Rehabil* 1998; 10: 267-279
- [74] Schurch B, Hauri D, Largo M, Kreienbühl B, Meyer E, Rossier AB. Effets de la toxine botulinique A sur le sphincter strié périurétral des vessies neurogènes. *J Urol* 1990; 96: 375-380
- [75] Schurch B, Hauri D, Rodic B, Curt A, Meyer M, Rossier AB. Botulinum A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. *J Urol* 1996; 155: 1023-1029
- [76] Schurch B, Hodler J, Rodic B. Botulinum A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 474-476
- [77] Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000; 164 3Pt1: 792-797
- [78] Sherman AL, Willick SP, Cardenas DD. Management of focal dystonia of the extensor hallucis longus muscle with botulinum toxin injection: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 1303-1305
- [79] Simpson DM, Alexander DN, O'Brian CF, Tagliati M, Aswad AS, Leon JM. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1996; 46: 1306-1310
- [80] Smith SJ, Ellis E, White S, Moere AP. A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. *Clin Rehabil* 2000; 14: 5-13
- [81] Snow BJ, Tsui JK, Bhatt MW, Varelas M, Hashimoto SA, Calme CB. Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Ann Neurol* 1990; 28: 512-515
- [82] Speelman JD, Brans JW. Cervical dystonia and botulinum treatment: is electromyographic guidance necessary?. *Mov Disord* 1995; 10: 802
- [83] Suputtitada A. Local botulinum toxin type A injections in the treatment of spastic toes. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81: 770-775
- [84] Tsui JK, Bhatt M, Calne S, Calne DB. Botulinum toxin in the treatment of writer cramp: a double blind study. *Neurology* 1993; 43: 183-185
- [85] Wang HC, Hsieh LF, Chi WC, Lou SM. Effect of intramuscular botulinum toxin injection on upper limb spasticity in stroke patients. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81: 272-278
- [86] Ward AB. The use of botulinum toxin type A in spastic diplegia due to cerebral palsy. *Eur J Neurol* 1999; 6 suppl4: 95-98
- [87] Wilson DJ, Childers MK, Cooke DL, Smith BK. Kinematic changes following botulinum toxin injection after traumatic brain injury. *Brain Inj* 1997; 11: 157-167
- [88] Yablon SA, Agana BT, Ivanohe CB, Boake C. Botulinum toxin in severe upper limb spasticity among patients with traumatic brain injury: an open-labeled trial. *Neurology* 1996; 47: 939-944
- [89] Yang TF, Fu CP, Kao NT, Chan RC, Chen SJ. Effect of botulinum toxin type A on cerebral palsy with upper limb spasticity. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82: 284-289
- [90] Yelnik A, Albert T, Bonan I, Laffont I. A clinical guide to assess the role of lower limb extensor overactivity in hemiplegic gait disorders. *Stroke* 1999; 30: 580-585
- [91] Yelnik A, Bonan I. Hémiplégie vasculaire: membre inférieur et toxine botulique. *Ann Réadapt Méd Phys* 2003; 46: 281-285
- [92] Yelnik A, Colle F, Bonan I, Bradai N. Efficacité à 6 mois de la toxine botulique A dans le traitement de l'hyperactivité musculaire du membre inférieur après accident vasculaire cérébral. *Ann Réadapt Méd Phys* 2002; 45: 159-165
- [93] Yelnik A, Colle F, Bonan I, Lamotte D. Disabling overactivity of the Extensor Hallucis Longus after stroke: clinical expression and efficacy of botulinum toxin type A. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 147-149