

Toxina botulínica en el manejo de las distonías

Botulinum toxins for dystonia

Claudia Lucía Moreno López (1), Catalina Cerquera Cleves (2)

RESUMEN

La toxina botulínica es actualmente en tratamiento de elección para las distonía focales y algunos segmentos del cuerpo en casos de distonía generalizada. Estos compuestos fueron utilizados por primera vez por oftalmólogos para el tratamiento de pacientes con estrabismo pero tiempo después se expandió su uso para indicaciones en neurología especialmente en distonía.

PALABRAS CLAVE: Distonía, Toxinas Botulínicas Tipo A, Electromiografía, Ultrasonografía (DeCS).

SUMMARY

Botulinum toxins are nowadays the gold standard for treatment focal dystonia and some segments of the body in generalized dystonia. These compounds were first used by ophthalmologist in patients with strabismus but later on, they were widely spread in neurological indications especially dystonia.

KEY WORDS: Dystonia, Botulinum Toxins, Electromyography, Ultrasonography (MeSH).

A pesar de que la terapia de la distonía es sintomática, el uso de la toxina botulínica cambió radicalmente el tratamiento de las distonías, convirtiéndose en primera línea para las formas focales. Existen 7 serotipos diferentes (A, B, C, D, E, F, G) de toxina botulínica que actúan sobre la unión neuromuscular, al bloquear la secreción de acetilcolina mediante su anclaje a proteínas relacionadas con el transporte y la liberación de las vesículas de la terminal presináptica. La diferencia entre cada serotipo recae en las diferentes proteínas a las que se une. Sólo los tipos A y B se encuentran disponibles para su uso en la práctica clínica (1).

MECANISMO DE ACCIÓN

Dependiendo del tejido en el que actúe, la toxina botulínica puede bloquear la transmisión neuromuscular colinérgica, así como la inervación autonómica parasimpática de las glándulas sudoríparas, lacrimales, salivares y el músculo liso.

Alcanza su máximo efecto hacia las dos semanas siguientes de su aplicación, manteniéndose durante varias semanas, hasta que gradualmente empieza a declinar después de 2,5 meses aproximadamente, este valor puede cambiar dependiendo de la dosis utilizada, el tipo de distonía y el lugar de aplicación. La acción transitoria de la toxina botulínica se debe a la formación de nuevos botones sinápticos y a la posterior regeneración de las sinapsis originales (2).

FORMAS DE PRESENTACIÓN

Existen 4 preparados comerciales de toxina botulínica para uso clínico aprobados por la FDA, las tipo A que son onabotulinumtoxinA (BOTOX®), abobotulinumtoxinA (DYSPOUR®), e incobotulinumtoxinA (XEOMIN®); y el tipo B que corresponde a rimabotulinumtoxinB (NEURO-BLOC®/MYOBLOC®). En general, las tipos A tienen un perfil de seguridad muy similar, mostrando un porcentaje de efectos adversos sin diferencias significativas. La tipo B en

(1) Neuróloga Clínica FCI, Universidad del Rosario; Trastornos del Movimiento, Hospital Clínic de Barcelona; docente Posgrado de Neurología, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

(2) Médica cirujana de la Universidad Nacional de Colombia y neuróloga de la Pontificia Universidad Javeriana. Especialista y Magíster en enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento del Hospital Clínic de Barcelona y la Universidad de Barcelona. Neuróloga del Hospital Universitario San Ignacio y la Clínica Universitaria Colombia y docente de la Pontificia Universidad Javeriana. Miembro del grupo de neurocirugía funcional en trastornos del movimiento del Hospital Universitario San Ignacio.

cambio tiene un grado de antigenicidad más alta y un perfil mayor de síntomas colinérgicos sistémicos como sequedad de boca, ojos y mucosa nasal (3, 4). En la tabla 1 se muestran los diferentes preparados de toxina botulínica disponibles, incluyendo la potencia y equivalencia entre dosis.

PROPIEDADES ANTIGÉNICAS

Debido a que usualmente el tratamiento con toxina botulínica es crónico, con el tiempo pueden producirse anticuerpos que en algunos casos disminuyen su efectividad llevando a falla terapéutica. Se han identificado factores de riesgo como una dosis acumulada alta e intervalos de aplicación muy cortos, razón por la que se recomienda aplicar la mínima dosis efectiva posible en intervalos mayores a 12 semanas. Se ha descrito la presencia de anticuerpos en el 0-3 % de pacientes tratados con BOTOX® y DYSPORT®. El MYOBLOC®/NEUROBLOC® por requerir de dosis mayores ha mostrado mayor efecto antigénico, además de la presencia de complejos proteicos en estas toxinas (10-44 %) (5).

La incobotulinumtoxin A (XEOMIN®) tiene menos proteínas con propiedades inmunogénicas por lo que al parecer hay menor riesgo de falla terapéutica inducida por anticuerpos. Estudios recientes con XEOMIN® en blefaroespasma y distonía cervical (6, 7) han demostrado que los intervalos de aplicación menores a 12 semanas (mínimo 6 semanas) no mostraron diferencias significativas en efectos adversos o falla a la terapia, comparado con las aplicaciones de más de 12 semanas, sugiriendo que este tipo de toxina permitiría intervalos más cortos con dosis menores adaptadas a los requerimientos terapéuticos del paciente, incluso un estudio reciente evidencia que dosis más altas de 800 unidades también son seguras en pacientes con espasticidad (8).

INDICACIONES EN DISTONÍA

En 1989 la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó la toxina botulínica tipo A (onabotulinumtoxinA-BOTOX®) como agente terapéutico en pacientes con blefaroespasma y otras distonías faciales incluido el espasmo hemifacial. Posteriormente, tanto la onabotulinumtoxinA (BOTOX®), como la abobotulinumtoxinA (DYSPORT®) y la incobotulinumtoxinA (XEOMIN®) se han aprobado para otros múltiples usos, incluyendo: blefaroespasma, distonía cervical, migraña, temblores, alteraciones de la vejiga y uso estético. Los estudios de la toxina botulínica tipo B rimabotulinumtoxinB (MYOBLOC®) soportan su uso para distonía cervical (3, 9). En 2013 se publicó una revisión y evaluación basada en la evidencia de los diferentes tipos de toxina botulínica y su eficacia en los trastornos del movimiento, actualizada en 2016. En ellas, los autores clasificaron el grado de recomendación en nivel A (efectivo, requiere al menos dos estudios clase I), nivel B (probablemente efectivo, requiere al menos un estudio clase I o al menos dos clase II), nivel C (posiblemente efectivo, requiere al menos un estudio clase II o dos clase III), nivel U (no hay estudios controlados o la evidencia es conflictiva). La única entidad en la cual todos los tipos de toxinas tienen recomendación nivel A es para la distonía cervical, para el resto las más recomendadas son la onabotulinumtoxinA (BOTOX®) y la abobotulinumtoxinA (DYSPORT®), sin embargo esto se debe a que hay pocos estudios para el resto de los preparados comerciales (3, 10). Los resultados de esta revisión se encuentran esquematizados en la tabla 2.

En 2013 se publicó una revisión y evaluación basada en la evidencia de los diferentes tipos de toxina botulínica y su eficacia en los trastornos del movimiento, actualizada en 2016. En ellas, los autores clasificaron el grado de

Tabla 1. Características de los preparados comerciales de toxina botulínica.

Marca comercial MYOBLOC®	BOTOX®	DYSPORT®	XEOMIN®	NEUROBLOC®/
Nombre genérico	OnabotulinumtoxinA	AbobotulinumtoxinA	IncobotulinumtoxinA	RimabotulinumtoxinB
Serotipo	A	A	A	B
Dosis equivalente comparada con BOTOX®	1	3	1	40
Requerimientos de almacenamiento	Refrigeración (<8 °C)	Refrigeración (<8 °C)	No requiere refrigeración (<25 °C)	Refrigeración (<8 °C)
Formas de presentación	Ampolla x 50 UI, 100 UI y 200 UI	Ampolla x 300 UI y 500 UI	Ampolla x 50 UI y 100 UI	Ampolla x 5000 UI

Tabla 2. Niveles de recomendación de los diferentes preparados de toxina botulínica para los trastornos distónicos.

	Blefaroespasmó	Espasmo hemifacial	Distonía oromandibular	Distonía cervical	Distonía de extremidades	Distonía laríngea aductora
Onabotulinumtoxin A (BOTOX®)	Nivel A	Nivel B	Nivel C	Nivel A	Nivel B	Nivel C
Abobotulinumtoxin A (DYSPOUR®)	Nivel B	Nivel C	Nivel C	Nivel A	Nivel B	No hay estudios suficientes
Incobotulinumtoxin A (XEOMIN®)	Nivel A	No hay estudios suficientes	No hay estudios suficientes	Nivel A suficientes	No hay estudios suficientes	No hay estudios suficientes
Rimabotulinumtoxin B (MYOBLOC®)	No hay estudios suficientes	No hay estudios suficientes	No hay estudios suficientes	Nivel A	No hay estudios suficientes	No hay estudios suficientes

recomendación en nivel A (efectivo, requiere al menos dos estudios clase I), nivel B (probablemente efectivo, requiere al menos un estudio clase I o al menos dos clase II), nivel C (posiblemente efectivo, requiere al menos un estudio clase II o dos clase III), nivel U (no hay estudios controlados o la evidencia es conflictiva). La única entidad en la cual todos los tipos de toxinas tienen recomendación nivel A es para la distonía cervical, para el resto las más recomendadas son la onabotulinumtoxinA (BOTOX®) y la abobotulinumtoxinA (DYSPOUR®), sin embargo esto se debe a que hay pocos estudios para el resto de los preparados comerciales (3, 10). Los resultados de esta revisión se encuentran esquematizados en la tabla 2.

Blefaroespasmó: para el tratamiento del blefaroespasmó se ha reportado un beneficio global de alrededor del 90 % en estudios retrospectivos con toxina botulínica tipo A (3, 11). En ensayos aleatorizados se ha demostrado que la mejoría es significativa tanto en la disminución de la frecuencia e intensidad de los espasmos como en la funcionalidad (12, 13). Las complicaciones que más se reportan son ptosis palpebral, xeroftalmia y diplopía, usualmente son transitorias, duran algunos días y disminuyen de frecuencia con la experiencia de aplicaciones repetitivas. Un estudio retrospectivo de 288 pacientes utilizó los tres tipos de toxina botulínica tipo A para el manejo del blefaroespasmó (BOTOX®; DYSPOUR®; XEOMIN®) (14) y no demostró diferencias significativas en parámetros como eficacia global, inicio y duración del efecto, ni complicaciones asociadas entre los tres preparados comerciales, lo que sugiere que sean iguales de seguras y eficaces.

Aunque hay varias técnicas, generalmente se inyectan 4 ó 5 puntos en cada orbicular oculi: dos puntos en el párpado superior (lateral y medial), un punto en el párpado inferior

(lateral) y dos puntos en la región orbitaria, tal como se muestra en la figura 1. Debe evitarse la región media del párpado superior por el riesgo de ptosis. La aplicación pretarsal ha demostrado disminuir aún más dicho riesgo, y se recomienda más en pacientes que además cursan con apraxia ocular, sin embargo es más dolorosa cuando se compara con la inyección preseptal. En caso de estar involucrados otros músculos como corrugador y *procerus* también pueden inyectarse. El frontalis es un músculo accesorio de la apertura palpebral por lo que no se le debe aplicar toxina botulínica. Puede iniciarse con una dosis de 5 unidades en cada punto, pero esta varía dependiendo del paciente y de la respuesta observada (2).

Distonía oromandibular: para la distonía de cierre mandibular generalmente se infiltran maseteros y temporales, en ocasiones también se inyectan los pterigoideos mediales aunque su localización es más profunda y se requiere de guía electromiográfica. La dosis de inicio recomendada para el masetero es de 50 unidades de BOTOX® o 100 unidades de DYSPOUR® y para el temporal es de 50 unidades de BOTOX® o 100 unidades de Dysport, con posterior ajuste según la respuesta terapéutica (2). En la distonía de apertura mandibular pueden inyectarse los pterigoideos laterales, y los músculos suprahioides, sin embargo debe realizarse con guía electromiográfica y la respuesta no es tan buena como en la distonía de cierre (4).

Distonía cervical: es el tipo de distonía focal que cuenta con más estudios aleatorizados, doble-ciego (15-18), que soportan el uso de toxina botulínica A y B no sólo como tratamiento de las posturas y movimientos anormales sino también para manejo del dolor. La clave del éxito de esta terapia está en la identificación correcta de los músculos comprometidos dependiendo si se trata de

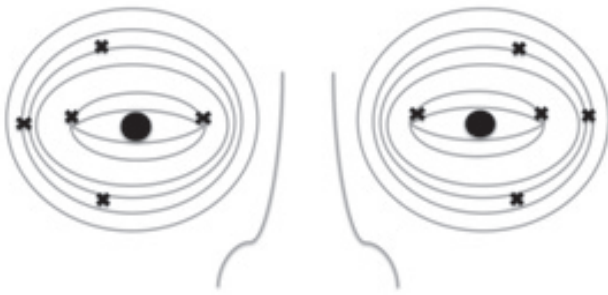


Figura 1. Puntos sugeridos para aplicación de toxina botulínica en blefaroespaso.

torticolis, laterocolis, retrocolis o anterocolis; en algunos pacientes suele observarse una combinación de éstas. En la torticolis los músculos que generalmente se activan son el esplenio y trapecio ipsilaterales y el esternocleidomastoideo (ECM) contralateral. El elevador de la escápula ipsilateral también es un rotador de la cabeza pero no siempre se inyecta. Cuando predomina la laterocolis están más activos de forma ipsilateral el ECM, escalenos, elevador de la escápula, esplenio y trapecio. La retrocolis compromete de forma bilateral los esplenios, y trapecios. En la tabla 3 están las dosis recomendadas para cada uno de estos músculos teniendo en cuenta que en cada nueva aplicación todos los pacientes deben reevaluarse ajustando la dosis y las áreas inyectadas dependiendo de la respuesta previa. En algunos casos se requiere de guía electromiográfica para una mejor identificación de los músculos más activos (19).

Distonía laríngea: la aplicación de toxina botulínica en las cuerdas vocales es el tratamiento de elección para este tipo de distonía principalmente si es aductora (20). Se puede administrar de forma percutánea bajo guía electromiográfica

llegando hasta los músculos tiroarritenoideos o por visión directa de las cuerdas vocales mediante laringoscopia. Cuando se comparan las dos técnicas ambas alcanzan un grado de éxito en más del 90 % sin diferencias significativas en efectos adversos (21)

La principales complicaciones son: hipofonía, estrangulamiento de la voz y menos frecuente disfagia.

Puede inyectarse en una sola cuerda o de forma bilateral sin evidencia sólida que demuestre que una sea mejor que otra. La dosis recomendada de inicio es de 5-15 U si es unilateral y de 0.5-3 U si es bilateral (20).

Espasmo hemifacial: una revisión de Cochrane (22) concluye que la toxina botulínica es efectiva y segura para el tratamiento del espasmo hemifacial, basados principalmente en un estudio aleatorizado, doble-ciego de 11 pacientes (23) y en los resultados de múltiples estudios abiertos que demuestran una mejoría de entre el 76-100 %. Posteriormente no se han efectuado nuevos ensayos clínicos controlados ya que no hay duda de que hasta el momento es la terapia de elección para este trastorno y la evidencia en estudios de seguimiento a largo plazo sigue demostrando una respuesta estable a pesar de la necesidad de aplicaciones repetitivas (24).

Los músculos que se podrían inyectar en la hemicara comprometida incluyen *orbicularis oculi* (4 o más puntos de un lado con distribución similar al blefaroespaso), frontalis, corrugador, risorio, elevador del ala nasal, bucinador y depresor del ángulo de la boca. No todos requieren de aplicación de toxina, por lo que siempre es importante evaluar cuales son los más activos. Se debe evitar el *orbicularis oris* por el riesgo de producir caída del labio. Las dosis totales a utilizar que han sido reportadas van de 10-34 unidades para Botox/Xeomin, 56-160 unidades para Dys-

Tabla 3. Dosis recomendadas para músculos involucrados en distonía cervicales.

Músculo	BOTOX® (U)	XEOMIN®(U)	DYSPOURT®(U)	NEUROBLOC®(U)
ECM	20-50	20-50	0-200	1000-2500
Escaleno anterior	10-20	10-20	40-80	500-1000
Escaleno medio	10-20	10-20	40-80	500-1000
Escaleno posterior	10-20	10-20	40-80	500-1000
Elevador de la escápula	10-25	10-25	40-100	500-1250
Trapecio	20-70	20-70	80-200	1000-2500
Esplenio	50-100	50-100	200-400	2500-5000

ECM: esternocleidomastoideo. U: unidades.

port y entre 1.250 y 9.000 unidades para Neurobloc (3). Los efectos adversos más frecuentes son ptosis, parálisis facial y diplopía.

Distonía de la mano: La toxina botulínica es efectiva en el manejo de distonías focales de la mano como el espasmo del escribiente, considerándose por el momento un nivel B de recomendación (10) basado en un estudio clase I aleatorizado doble-ciego comparado con placebo (25) que reportó mejoría en el 70 % de los casos y diferencias significativas en escalas de dolor y severidad; no obstante, no hubo diferencias en los puntajes de evaluación funcional probablemente porque el efecto adverso más frecuente es la debilidad de la musculatura de la mano que en general es leve y la mayoría de veces transitoria. Aun así después de un año de tratamiento, el 51 % de los pacientes tratados decidieron continuar con la terapia. En este tipo de distonía focal, a menudo es necesario utilizar medicamentos coadyuvantes como los anticolinérgicos con la desventaja de los efectos a nivel sistémico que limitan su uso.

El tratamiento con toxina botulínica en este tipo de distonías es complejo y debe individualizarse considerando la complejidad de la mano y el alto grado de variabilidad

entre los pacientes. Adicionalmente se recomienda que sea realizado bajo guía electromiográfica.

Para finalizar, es importante tener en cuenta algunos conceptos básicos en el tratamiento de pacientes con toxina botulínica (26).

- **“Beneficio sostenido”:** mejoría = o > 50 % con respecto a la medición basal.
- **“No respondedores primarios”** respuesta menor al 25 % en 2 o más ciclos del tratamiento, hasta 3 sesiones con incremento de la dosis. Siguiendo las guías se reduce al 2 % los no-respondedores a 2 años.
- **“No respondedores secundarios”:** beneficio sostenido en al menos 2 sesiones que posteriormente no mejora tras 2 o máximo 3 sesiones con incremento de la dosis. La mayoría de los casos son por formación de anticuerpos neutralizantes. Las formulaciones de baja antigenicidad son de utilidad en estos casos.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

REFERENCIAS

1. Jabbari B. History of Botulinum Toxin: Treatment in Movement Disorders. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2016;6:394. <http://dx.doi.org/10.7916/D81836S1>
2. Truong D, Dressler D, Hallet M. Manual of botulinum toxin therapy. Cambridge University Press 2009. 4th printing 2012. Chapter 3.
3. Simpson D, Hallet M, Ashman E, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2016;86(9):1818-26. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000002560>
4. Dressler D. Botulinum toxin for treatment of dystonia. Eur J Neurol. 2010 Jul;17(Suppl 1):88-96. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03058.x>
5. Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, Gallagher CJ. Immunogenicity of botulinum toxins. J Neural Transm (Vienna). 2013;120(2):275-90. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-012-0893-9>
6. Evidente VG, Truong D, Jankovic J, Comella CL, Grafe S, Hanschmann A. IncobotulinumtoxinA (Xeomin(R)) injected for blepharospasm or cervical dystonia according to patient needs is well tolerated. J Neurol Sci. 2014;346(1-2):116-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.08.004>
7. Dressler D, Tacik P, Saberi FA. Botulinum toxin therapy of cervical dystonia: duration of therapeutic effects. J Neural Transm (Vienna). 2015;122(2):297-300. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-014-1253-8>
8. Wissel J, Bensmail D, Ferreira J. Safety and efficacy of incobotulinumtoxinA doses up to 800 U in limb spasticity. Neurology. 2017;88(14):1-8.
9. Jankovic J. Medical treatment of dystonia. Mov Disord. 2013;28(7):1001-12. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25552>
10. Hallett M, Albanese A, Dressler D, Segal KR, Simpson DM, Truong D, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. Toxicon. 2013;67:94-114. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.12.004>
11. Colosimo C, Tiple D, Berardelli A. Efficacy and safety of long-term botulinum toxin treatment in craniocervical dystonia: a systematic review. Neurotox Res. 2012 22(4):265-273.
12. Truong D, Comella C, Fernandez HH, Ondo WG. Dysport-Benign Essential Blepharospasm Study Group. Efficacy and safety of purified botulinum toxin type A (Dysport) for the treatment of benign essential blepharospasm: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. Parkinsonism Relat Disord. 2008;14(5):407-14.
13. Jankovic J, Comella C, Hanschmann A, Grafe S. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, Xeomin) in the treatment of blepharospasm-a randomized trial. Mov Disord. 2011;26(8):1521-28. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23658>
14. Kollwe K, Mohammadi B, Kohler S, Pickenbrock H, Dengler R, Dressler D. Blepharospasm: long-term treatment with either Botox(R), Xeomin(R) or Dysport(R). J Neural Transm (Vienna). 2015;122(3):427-31. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-014-1278-z>.
15. Greenen C, Consky E, Ashby P. Localizing muscles for botu-

- linum toxin treatment of focal hand dystonia. *Can J Neurol Sci.* 1996;23(3):194-97.
16. Truong D, Duane DD, Jankovic J, Singer C, Seeberger LC, Comella CL, et al. Efficacy and safety of botulinum type A toxin (Dysport) in cervical dystonia: results of the first US randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2005;20(7):783-91. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.20403>
 17. Brashear A, Lew MF, Dykstra DD, Comella CL, Factor SA, Rodnitzky RL, et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia. *Neurology.* 1999;53(7):1439-46.
 18. Comella CL, Jankovic J, Truong DD, Hanschmann A, Grafe S, U.S. XEOMIN Cervical Dystonia Study Group. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, XEOMIN(R), botulinum neurotoxin type A, without accessory proteins) in patients with cervical dystonia. *J Neurol Sci.* 2011;308(1-2):103-09.
 19. Wu Ch, Xue F, Cjang W, et al. Botulinum toxin type A with or without needle electromyographic guidance in patients with cervical dystonia. *SpringerPlus.* 2016; 5:1292. <http://dx.doi.org/10.1186/s40064-016-2967-x>
 20. Truong DD, Bhidayasiri R. Botulinum toxin therapy of laryngeal muscle hyperactivity syndromes: comparing different botulinum toxin preparations. *Eur J Neurol.* 2006;13(Suppl 1):36-41.
 21. Fulmer SL, Merati AL, Blumin JH. Efficacy of laryngeal botulinum toxin injection: comparison of two techniques. *Laryngoscope.* 2011;121(9):1924-28. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.21966>
 22. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Moore P, et al. Botulinum toxin type A therapy for hemifacial spasm. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 25;(1):CD004899. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004899.pub2>
 23. Yoshimura DM, Aminoff MJ, Tami TA, Scott AB. Treatment of hemifacial spasm with botulinum toxin. *Muscle Nerve.* 1992;15(9):1045-49. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.880150909>
 24. 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 Mar;59(3):418-420.
 25. Kruisdijk JJ, Koelman JH, Ongerboer de Visser BW, de Haan RJ, Speelman JD. Botulinum toxin for writer's cramp: a randomised, placebo-controlled trial and 1-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(3):264-70. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2003.034702>
 26. Albanese A, Abbruzzese G, Dressler D, et al. Practical guidance for CD management involving treatment of botulinum toxin: a consensus statement. *J Neurol.* 2015; 262(10):2201-13. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-015-7703-x>