

Mitos y evidencias en el empleo de la toxina botulínica: neurofarmacología y distonías

Pedro J. García-Ruiz, Pilar Sanz-Cartagena, Juan C. Martínez-Castrillo, Begoña Ares-Pensado, Itziar Avilés-Olmos, Marta Blázquez-Estrada, Samira Fanjul-Arbós, Juan García-Caldentey, José Gazulla, Javier Gutiérrez-García, Begoña Huete-Antón, César Lucas-Ródenas, M. Rosario Luquin, Irene Martínez-Torres, Pilar Medialdea-Natera, Amelia Mendoza-Rodríguez, Pablo Mir-Rivera, Ignacio J. Posada, Javier Ruiz-Martínez, Pilar Sánchez-Alonso, José M. Trejo-Gabriel y Galán, Lydia Vela, José L. Peña-Segura

Introducción. La toxina botulínica de tipo A (TBA) ha supuesto una verdadera revolución terapéutica en neurología, y en la actualidad es el tratamiento rutinario en las distonías focales y la espasticidad.

Objetivo. Plantear, revisar y responder cuestiones controvertidas en relación con la neurofarmacología de la TBA y su uso en las distonías en la práctica clínica habitual.

Desarrollo. Un grupo de expertos en trastornos del movimiento revisó una lista de temas controvertidos relacionados con la farmacología de la TBA y su uso en las distonías. Revisamos la bibliografía e incluimos artículos relevantes especialmente en inglés, pero también, si su importancia lo merece, en castellano y en francés, hasta junio de 2016. El documento se estructuró como un cuestionario que incluyó las preguntas que podrían generar mayor controversia o duda. El borrador inicial del documento fue revisado por los miembros del panel y se realizaron las modificaciones necesarias hasta alcanzar el mayor grado de consenso. Incluimos preguntas sobre diferentes aspectos de la neurofarmacología, especialmente el mecanismo de acción, la bioequivalencia de los diferentes preparados y la inmunogenicidad. En relación con el subapartado de las distonías, se incluyeron aspectos sobre la evaluación y el tratamiento de las distonías focales.

Conclusiones. Esta revisión no pretende ser una guía, sino una herramienta práctica destinada a neurólogos y médicos internos residentes interesados en esta área, dentro de diferentes ámbitos específicos del manejo de la TBA.

Palabras clave. Bioequivalencia. Distonía cervical. Distonía focal. Distonía focal de la mano. Neurofarmacología práctica. Toxina botulínica de tipo A.

Introducción

La toxina botulínica supuso una verdadera revolución en el tratamiento de las distonías focales y la espasticidad (sólo comparable a la levodopa en la enfermedad de Parkinson) [1,2]. La toxina botulínica es desde hace décadas un tratamiento rutinario en la práctica de muchos especialistas, incluyendo neurólogos y rehabilitadores. A pesar de ello, y de la experiencia acumulada durante casi 30 años, existen cuestiones clínicas aún pendientes de contestar. Todo el mundo estará de acuerdo en algunas cuestiones fundamentales, como que la toxina botulínica es el tratamiento de elección en muchas distonías focales (blefaroespasmos, distonía cervical, etc.) [1,2], pero es casi seguro que diferentes médicos tendrán distinta opinión sobre cuestiones prácticas como el número de puntos que se deben infiltrar, la dosis por punto, la dilución y un largo etcétera. Las diferentes guías clínicas publicadas (incluyendo la última guía de la Sociedad Española de Neurología sobre distonía) [3,4] ofrecen consejos genéricos basa-

dos en evidencias ya conocidas, pero rara vez responderán a cuestiones de la práctica diaria respecto a la dosis, los puntos de inyección, el intervalo de aplicación o las técnicas apropiadas.

Este documento de consenso pretende responder, o al menos reflexionar, sobre cuestiones de la práctica diaria en el uso de la toxina botulínica. Todas las preguntas y respuestas han sido trabajadas entre un grupo de neurólogos con gran experiencia en el uso de este fármaco. En la medida de lo posible, hemos pretendido clarificar con base científica y con referencias bien conocidas estos problemas de la práctica diaria. El resultado no pretende ser una guía, pero sí una ayuda al neurólogo general para su práctica clínica diaria con la toxina botulínica.

En el marco de la Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología celebrada en noviembre de 2015, se reunió un grupo de expertos en trastornos del movimiento para elaborar un documento de consenso sobre diferentes aspectos del uso de la toxina botulínica de tipo A (TBA), tanto en el aspecto neurofarmacológico básico como sobre cues-

Unidad de Trastornos del Movimiento; Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; Universidad Autónoma de Madrid; Madrid (P.J. García-Ruiz). Servicio de Neurología; Hospital de Mataró; Barcelona (P. Sanz-Cartagena). Unidad de Enfermedades Neurodegenerativas y Trastornos del Movimiento; Hospital Ramón y Cajal; Madrid (J.C. Martínez-Castrillo, I. Avilés-Olmos). Servicio de Neurología; Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela; A Coruña (B. Ares-Pensado). Servicio de Neurología; Hospital Universitario Central de Asturias; Gijón, Asturias (M. Blázquez-Estrada). Unidad de Trastornos del Movimiento; Hospital Severo Ochoa; Madrid (S. Fanjul-Arbós). Clínica Rotger; Palma de Mallorca (J. García-Caldentey). Unidad de Trastornos del Movimiento (J. Gazulla); Unidad de Neuropediatría (J.L. Peña-Segura); Hospital Universitario Miguel Servet; Zaragoza. Servicio de Neurología; Hospital Universitario San Cecilio; Granada (J. Gutiérrez-García). Servicio de Neurología; Hospital de Basurto; Vizcaya (B. Huete-Antón). Servicio de Neurología; Hospital Virgen de la Arrixaca; Murcia (C. Lucas-Ródenas). Unidad de Trastornos del Movimiento; Clínica Universitaria de Navarra; Pamplona, Navarra (M.R. Luquin). Unidad de Trastornos del Movimiento; Hospital La Fe; Valencia (I. Martínez-Torres). Servicio de Neurología; Hospital Virgen de la Victoria; Málaga (P. Medialdea-Natera). Servicio de Neurología; Complejo Asistencial de Segovia (A. Mendoza-Rodríguez). Unidad de Trastornos del Movimiento; Hospital Virgen del Rocío; Sevilla (P. Mir-Rivera). Unidad de Trastornos del Movimiento; Hospital Universitario 12 de Octubre; Madrid (I.J. Posada). Unidad de Trastornos del Movimiento; Hospital Universitario Donostia; S. Sebastián, Guipúzcoa (J. Ruiz-Martínez). Unidad de Trastornos del Movimiento; Hospital Puerta de Hierro; Madrid (P. Sánchez-Alonso). Servicio de Neurología; Hospital General Yagüe; Burgos (J.M. Trejo-Gabriel y Galán). Servicio de Neurología; Hospital de Alarcón; Madrid, España (L. Vela).

Correspondencia:

Dra. M. Pilar Sanz Cartagena.
Servicio de Neurología. Hospital
de Mataró. Ctra. Cirera, s/n.
E-08304 Mataró (Barcelona).

E-mail:

msanz@csdm.cat

Nota:

P.J.G.R. y P.S.C. contribuyeron por
igual a la redacción, el resumen y
la revisión del trabajo.

Financiación:

Allergan S.A. financió la logística
de la reunión y la asistencia
editorial realizada por Antonio
Martínez MD, Ciencia y Deporte S.L.
Los autores cumplían los criterios
y recomendaciones del Comité
Internacional de Directores de
Revistas Biomédicas (ICMJE). No se
realizaron pagos de honorarios en
concepto de autoría.

Declaración de intereses:

Ninguno de los autores declara tener
intereses comerciales en los productos
mencionados en el manuscrito.

Aceptado tras revisión externa:

05.01.18.

Cómo citar este artículo:

García-Ruiz PJ, Sanz-Cartagena P,
Martínez-Castrillo JC, Ares-Pensado B,
Avilés-Olmos I, Blázquez-Estrada M,
et al. Mitos y evidencias en el
empleo de la toxina botulínica:
neurofarmacología y distonías.
Rev Neurol 2018; 66: 163-72.

© 2018 Revista de Neurología

tiones prácticas en espasticidad [5] y distonía. En esta primera reunión, el panel de expertos discutió y consensó una lista de cuestiones relacionadas con el uso de la TBA. Se consideraron dos grandes bloques: neurofarmacología y distonía.

Los coordinadores del consenso elaboraron un documento de trabajo que se distribuyó a todos los expertos colaboradores, para el que se realizó una revisión de la bibliografía en la base de datos Medline que incluyó los artículos más relevantes publicados en inglés, castellano y francés hasta junio de 2016.

Esta búsqueda bibliográfica se complementó con las listas de referencias obtenidas de los artículos seleccionados, de las bases de datos de organizaciones y de las sociedades de neurología, y de las guías de práctica clínica de referencia.

El documento se estructuró como un cuestionario que incluyó las preguntas que, desde el punto de vista de los miembros del panel, podrían generar mayor controversia o duda y sus respuestas. Tras una primera revisión general, los coordinadores evaluaron los comentarios del panel y se realizaron las modificaciones necesarias en una reunión presencial en Madrid, el 29 de enero de 2016, y se completó la revisión basada en las sugerencias y recomendaciones del panel de expertos hasta alcanzar el mayor grado de consenso. A continuación, se validó el texto final.

Cuestiones sobre neurofarmacología

¿Cuál es el mecanismo de acción de la TBA?

La TBA posee probablemente varios mecanismos de acción. El más conocido y estudiado es la inhibición de la liberación de acetilcolina de la terminal neuromuscular [1,2]. La TBA lisa la proteína SNAP-25, una proteína fundamental para la fusión de la vesícula colinérgica a la membrana presináptica [1,2]. Tras la lisis de SNAP-25, la neurona tarda varias semanas en sintetizar proteína nueva y trasladarla a la terminal, lo que explica el largo efecto terapéutico de la TBA [1,2]. Pero, además, desde hace muchos años se sospechaba que la TBA poseía otros mecanismos de acción, ya que se observó en pacientes con distonía cervical un alivio analgésico muy potente que a veces no era paralelo al efecto puramente motor [6]. Parecía claro que, además, la TBA era capaz de inhibir la liberación de otros neurotransmisores y no sólo en el terminal neuromuscular. Diversos autores confirmaron que la TBA inhibía la liberación de glutamato y de péptido relacionado con calcitonina en las vías relacionadas con dolor [7,8].

Finalmente, algunos autores aceptan un efecto central de la TBA que justificaría efectos difíciles de comprender por mecanismos puramente periféricos, como el cambio del patrón de la marcha en niños espásticos [8-10].

¿Influye la dilución en el resultado de la infiltración de toxina botulínica?

La dilución parece tener cierto impacto en el efecto de la TBA, pero los resultados son controvertidos. Aunque el volumen de dilución podría estar relacionado con la facilidad de difusión de la TBA [11], no hay evidencia de superioridad de una dilución sobre otra en términos prácticos [12]. No obstante, por aspectos prácticos, parece razonable utilizar:

- Mayor concentración (100 U en 1 mL de suero) en los músculos pequeños (flexores individuales de los dedos, oponente del pulgar, etc.), ya que el alto volumen de suero puede inducir dolor en la infiltración.
- Menor concentración en las áreas craneofaciales (blefaroespasmos, espasmo hemifacial), lo que permite mayor precisión de la dosis (100 U en 2-4 mL) y evitar efectos secundarios.

En general, una dilución de 100 U de onabotulinumtoxicina A en 1-2 mL parece adecuada para la mayor parte de las aplicaciones [11-13].

¿Es comparable la toxina botulínica con los fármacos orales antidistónicos/antiespásticos?

La TBA en la actualidad se considera el tratamiento más eficaz para las distonías y la espasticidad focales [3,4,14,15]. Además, la TBA se ha comparado en trabajos ya clásicos con anticolinérgicos en la distonía cervical y con la tizanidina en la espasticidad [16-18]. Los resultados fueron contundentes: la TBA es más eficaz y segura que los fármacos orales y se considera el fármaco de primera línea para estas indicaciones [3,4,14,15,17,18].

¿Existe un efecto farmacológico máximo (efecto techo) de la toxina botulínica?

La TBA, como otros muchos fármacos, presenta un efecto techo. Aunque es evidente un efecto dosis-respuesta, existe una máxima efectividad en las aplicaciones prácticas de la TBA. Esto afecta a su utilización en la distonía, la espasticidad o incluso la sialorrea [19-21]. El efecto techo tal vez sea más evidente en la espasticidad [19,21]. Este hecho también explica la aparente similitud en la efectividad

de diversas TBA, entre las que, una vez que se alcanza la potencia máxima (*ceiling effect*), no hay ventajas apreciables entre diversos preparados [21].

¿La toxina botulínica pierde eficacia con el tiempo?

Aunque la TBA es el tratamiento de elección en la distonía y la espasticidad focales, con frecuencia se observa aparente pérdida de eficacia a lo largo de muchos años de tratamiento, especialmente en la distonía cervical [22,23]. Este fenómeno puede achacarse a la presencia de anticuerpos antitoxina en una pequeña fracción de los pacientes, pero desde luego no en la mayoría [22,23].

Hay que considerar que tanto la espasticidad como la distonía no son procesos estáticos, sino que evolucionan con el tiempo [22-24]. Para diversos autores, incluyendo Ferreira et al [22], la disminución de respuesta de la distonía cervical a la TBA con los años puede deberse a la evolución (historia natural) de la enfermedad [22]. Estos procesos evolutivos están razonablemente claros en la espasticidad; con los años, el músculo espástico cambia sus propiedades mecánicas, se hace más rígido y menos elástico, y su respuesta a la TBA puede disminuir [24]. Estos hechos también pueden explicar la aparente pérdida de eficacia de pacientes con distonía cervical muy evolucionada. Si el músculo se fibrosa o se establecen contracturas fijas, la respuesta terapéutica puede decaer.

Finalmente, hay que valorar otros elementos, incluyendo la dosificación y la selección de los músculos, y además el patrón de la distonía puede variar con el tiempo. Es conveniente valorar 'con ojos nuevos' cada sesión de infiltración [25].

Inmunogenicidad

¿Qué estrategias debemos utilizar para evitar anticuerpos antitoxina?

Se han propuesto estrategias racionales para prevenir los anticuerpos antitoxina, incluyendo la reducción de la carga proteica [26,27] y evitar la sobreexposición a la toxina. Los preparados de TBA en las últimas dos décadas ya poseen una carga proteica mucho menor que en los años noventa. En cualquier caso, se han propuesto algunas estrategias tanto temporales como en relación con la dosis o la exposición antigénica, recogidas en la tabla I [26,27].

¿Son todos los serotipos de toxina botulínica igual de inmunógenos?

Algunos serotipos son más inmunógenos que otros. En clínica humana, por el momento, se usan la TBA

Tabla I. Estrategias para reducir el riesgo de producción de anticuerpos antitoxina botulínica.

| | |
|-----------------------|---|
| | Esperar lo máximo posible entre las infiltraciones, al menos 10 semanas, aunque es preferible esperar 12 semanas |
| Temporales | Evitar infiltraciones de refuerzo |
| | Si se precisa toxina botulínica de tipo A en distintas regiones o para diferentes indicaciones (cefalea, distonía, sialorrea, etc.), tratar de sincronizar los ciclos de tratamiento |
| Dosis | Utilizar la menor dosis posible eligiendo el músculo correcto y utilizando una buena técnica de infiltración. Utilizar pruebas complementarias que permitan seleccionar mejor los músculos, como la electromiografía o la ecografía |
| Exposición antigénica | Evitar exposición a diferentes serotipos de toxina botulínica si no es necesario, tanto de forma secuencial como simultánea |
| | Reducir la carga proteica |

y la toxina botulínica de tipo B (TBB); posiblemente en un futuro cercano se incluya la toxina botulínica de tipo E, que cuenta con un mecanismo muy similar a la TBA, pero de efecto clínico mucho más breve [1,2]. La TBB es mucho más inmunógena que la TBA [26,28,29], y en algunos pacientes bastan pocas infiltraciones para desencadenar la presencia de anticuerpos [26,28,29].

Aunque la TBB es una posibilidad terapéutica razonable para quienes tienen resistencia secundaria a la TBA [30], hay que considerar que, a su vez, puede desencadenar anticuerpos con rapidez [26,28,29]. También hay que considerar que hay actividad cruzada frente a la TBA y la TBB, por lo que en muchas ocasiones la presencia de anticuerpos contra una de ellas implica resistencia parcial a la otra [26,27,31].

¿Existe la resistencia primaria a la toxina botulínica?

Aunque resulta excepcional, pueden existir casos de resistencia primaria a la toxina botulínica. Algunos pacientes nunca responden de forma apreciable ya desde la primera infiltración [32,33], y no se objetiva atrofia muscular tras el tratamiento ni la presencia de anticuerpos antitoxina. Este hecho aún no tiene explicación adecuada y se ha sugerido la presencia de fibrosis, la técnica o dosis inadecuadas, incluso alteraciones congénitas estructurales de la terminal neuromuscular que impiden la absorción del fármaco [32,33].

¿Es irreversible la presencia de anticuerpos antitoxina?

Algunos pacientes tras altas dosis de TBA desarrollan con el tiempo anticuerpos neutralizantes [26,

27]. Estos anticuerpos suelen reaccionar contra la cadena pesada e impiden el acoplamiento de la TBA con su receptor específico en la terminal neuromuscular [26,27]. Sin embargo, no todos los pacientes con resistencia secundaria presentan estos anticuerpos, y no todos los pacientes que desarrollan anticuerpos dejan de responder [22,23,26,27]. En cualquier caso, la presencia de los anticuerpos generalmente se asocia a pérdida de eficacia [26,27]. Estos anticuerpos pueden oscilar con el tiempo o desaparecer espontáneamente, en especial tras una temporada sin infiltración de TBA [22,23,26,27]. Por ello, en pacientes con resistencia secundaria y anticuerpos confirmados, una alternativa terapéutica razonable es esperar una temporada (> 6 meses) y volver a intentar la infiltración pasado este tiempo.

¿Existen reacciones inmunológicas generalizadas con la toxina botulínica?

Como toda proteína compleja, la toxina botulínica puede –aunque en raras ocasiones– desencadenar reacciones inmunológicas generalizadas [34-36]. Probablemente, la reacción más frecuente sea un estado pseudogripal, en especial en los pacientes más jóvenes [34]. Esta reacción, generalmente moderada y transitoria, se ha relacionado con una liberación de citocinas [34]. Se han descrito reacciones inmunológicas más graves, incluyendo polirradiculitis y neuropatía óptica [35,36], aunque estos efectos secundarios son excepcionales.

¿Son bioequivalentes los diversos productos de TBA?

Desde hace muchos años se ha intentado establecer relaciones de equivalencia entre diversos productos de TBA. En el mercado de los países occidentales hay actualmente tres productos disponibles:

- Onabotulinumtoxina A (Botox[®]/Vistabel[®]; Allergan, Estados Unidos).
- Aboobotulinumtoxina A (Dysport[®]; Ipsen, Reino Unido).
- Incobotulinumtoxina A (Xeomin[®]/Bocouture[®]; Merz Pharmaceuticals, Alemania).

Existen bastantes estudios comparativos entre la onabotulinumtoxina A, la abobotulinumtoxina A y últimamente también con la incobotulinumtoxina A [37-41]. Los estudios muestran una sorprendente variación en las *ratios* de equivalencia dependiendo de la patología estudiada y la zona inyectada [37-41]. Por ejemplo, las *ratios* entre la onabotulinumtoxina A y la abobotulinumtoxina A oscilan entre 1 a 1 y más de 1 a 4. Como sugieren muy razonablemente diversos autores [41-43], no existe una equivalencia

fija entre productos; éstos no son bioequivalentes, son fármacos distintos con una curva dosis-respuesta diferente. No es aconsejable ni práctico usar tablas de conversión entre ellos, ya que la dosis-respuesta varía con cada uno, esto es, la dosis apropiada varía con el tipo de toxina botulínica.

Desde el punto de vista práctico, algunos médicos/pacientes prefieren una formulación u otra (no respondedores, disponibilidad, preferencia del facultativo...). La experiencia y las preferencias individuales deciden en muchos casos la elección [44].

¿Es razonable la infiltración con régimen temporal variable o flexible?

La infiltración de la TBA idealmente tendría que basarse en el tiempo medio de actuación del fármaco, y éste es variable dependiendo del tipo de distonía y de la dosis empleada. La duración de la respuesta terapéutica es muy variable, desde 9-12 semanas, con extremos que oscilaban de 3 a 24 semanas [6,14,45,46].

Como la mayor parte de pacientes tratados con TBA requieren tratamientos a largo plazo, adaptar el intervalo de las infiltraciones a sus necesidades es un paso lógico que en la práctica se viene realizando desde hace muchos años. Recientemente se ha introducido el concepto de ‘régimen flexible’ de administración [47,48]. Esta técnica es razonable, especialmente con distonía cervical dolorosa, pero no hay evidencia de que la técnica flexible se deba circunscribir absolutamente a una marca determinada.

¿Puede emplearse el régimen flexible con todas las toxinas disponibles?

La recomendación del intervalo de las 12 semanas se basó en los resultados de los ensayos clínicos de registro, y éstos no valoraron la posibilidad de otros regímenes de administración.

A la vista de los resultados de una revisión sistemática, no existe prueba sólida alguna que impida utilizar el régimen flexible con cualquier marca de TBA si el caso así lo requiere [4,6,114,37,41,45,47,48].

Distonía

¿Es oportuno utilizar escalas para la aplicación de la toxina botulínica en la distonía?

Aunque la utilidad de las escalas en estudios, con la intención de obtener medidas razonablemente objetivas, está bien establecida, su utilización en la

práctica clínica diaria siempre es controvertida. Por un lado, es evidente que se requiere un método de medida, pero, por otro lado, las escalas consumen tiempo en unas consultas ya muy sobrecargadas.

Existen diferentes escalas para evaluar la respuesta al tratamiento con toxina botulínica en los diferentes tipos de distonía; probablemente éstas son las más utilizadas [49-53]:

- *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*: útil para evaluar al paciente en situación basal, el efecto máximo del tratamiento y la situación clínica inmediatamente antes de la siguiente aplicación [49-53]. Primera recomendación de la Movement Disorder Society.
- *Cervical Dystonia Impact Scale*: recomendada para la evaluación de la distonía cervical por la Movement Disorder Society [50].
- *Cervical Dystonia Questionnaire*: recomendada por la Movement Disorder Society para valorar la calidad de vida en la distonía craneocervical [51].
- *Functional Disability Questionnaire, Tsui Scale y Body Concept Scale*: estas escalas no han sido recomendadas por la Movement Disorder Society, tan sólo sugeridas, de acuerdo con la evidencia científica disponible.
- *Burke-Fahn*: es la más utilizada en la distonía generalizada y está validada en castellano. No está orientada a la valoración de la respuesta en pacientes en tratamiento con toxina botulínica [52].
- *Blepharospasm Rating Scale o Blepharospasm Disability Scale*: indicadas en el blefaroespasma [53]. Son de dudosa aplicación clínica, por lo que no es habitual en la práctica su utilización fuera de los estudios.

Generalidades del uso de la toxina botulínica en las distonías

¿Se asocia el uso de toxina botulínica a una mayor tasa de remisión espontánea en la distonía?

La remisión espontánea no es un hecho infrecuente en pacientes con distonía. Aunque las cifras varían de forma notable, se acepta que al menos un 10-20% de los pacientes con distonía focal puede presentar remisiones espontáneas parciales o totales [54]. La TBA se considera un tratamiento eficaz, de primera línea, en pacientes con distonía focal, incluyendo la distonía cervical y el blefaroespasma. Se ha sugerido que el uso de la TBA puede asociarse a la presencia de remisión persistente tras el tratamiento [55].

En realidad, probablemente cualquier tratamiento útil, incluyendo la cirugía funcional, puede incrementar las posibilidades de remisión de la distonía [56].

¿Qué distonías focales mejoran de forma notable y cuáles no?

A pesar de que la TBA puede considerarse el tratamiento de elección de las distonías focales, no todas responden igual. Mientras que el blefaroespasma y la distonía cervical mejoran en un alto porcentaje (80% y 90%, respectivamente), las distonías focales de la mano tienen una tasa de respuesta que no suele superar el 50% [57,58].

Es evidente que interviene el patrón y el número de músculos implicados, reducido en el blefaroespasma y la distonía cervical, y generalmente extenso en la distonía del escribiente. El manejo resulta más complejo tanto por la mayor dificultad de identificar los músculos distónicos y diferenciarlos de actitudes compensatorias como por la dificultad de su individualización durante el tratamiento.

Algunas distonías craneales tienen una respuesta al tratamiento menos satisfactoria, especialmente la distonía de apertura mandibular y la distonía lingual, en parte por el mayor riesgo de efectos secundarios o por el difícil acceso a los músculos implicados [57,58].

¿Es conveniente usar una ecografía en la infiltración de las glándulas parótidas y submandibulares para el tratamiento de la sialorrea?

Desde el inicio de la utilización de la TBA aplicada tanto en las glándulas parótidas como en las submandibulares para la reducción de la producción y liberación de saliva, la utilización únicamente de referencias anatómicas se ha considerado una técnica rápida, sencilla y eficaz [59,60].

En los últimos años, varios son los trabajos que establecen una mayor eficacia del tratamiento conjunto de las glándulas parótidas y las submandibulares bajo guía ecográfica. La guía ecográfica es lógicamente más precisa, pero requiere unos aparatos no siempre disponibles en las consultas y de coste elevado [61].

En circunstancias habituales, la infiltración de las glándulas parótidas con referencias anatómicas es suficiente en la mayoría de las situaciones.

¿Cuál es el límite de dosis en la distonía?

La familiarización con el uso de la TBA en la práctica clínica y el amplio margen de seguridad han ido acompañados de un aumento de las dosis utilizadas en cada aplicación.

La dosis máxima recomendada en la ficha técnica para el tratamiento de la distonía cervical es de 300 U (onabotulinumtoxina A e incobotulinumtoxina A). La ficha técnica de la abotulinumtoxina A recomienda no superar las 1.000 U por sesión [62-64].

Tabla II. Formas clínicas de distonía cervical: frecuencia y músculos implicados (adaptado de [67]).

| Desviación | Origen | Frecuencia | Músculos implicados |
|--------------------------|--|------------|--|
| Cabeza (<i>caput</i>) | Músculos distónicos insertados en el cráneo o la articulación atlantooccipital | 19,01% | Esternocleidomastoideo, <i>splenius capitis</i> , <i>splenius cervicis</i> , parte descendente del trapecio, <i>levator scapulae</i> , <i>longissimus capitis</i> , <i>obliquus capitis inferior</i> , <i>semiespinalis capitis</i> , <i>longus capitis</i> , <i>rectus capitis anterior/lateralis</i> |
| Cuello (<i>collis</i>) | Músculos distónicos insertados en C2-C7 | 20,24% | <i>Levator scapulae</i> , <i>scalenus anterior</i> , <i>scalenus medius</i> , <i>semiespinalis cervicis</i> , <i>longissimus cervicis</i> , <i>longus colli</i> |
| Ambos | | 60,73% | |

El incremento de dosis, si se aplica por encima de las habituales, debe hacerse de forma progresiva, en función de la respuesta a las dosis habituales.

Distonías cervicales

¿Todas las distonías cervicales responden igual a la toxina botulínica?

El tratamiento de elección de la distonía cervical es la TBA; sin embargo, la distonía cervical es muy variable en las manifestaciones, la gravedad y los patrones. En general, los patrones complejos, especialmente el anteflexor, no responden tan bien como el lateral o el tortícolis puro [65]. Un pequeño pero significativo grupo de pacientes no responden de forma adecuada al tratamiento de la distonía cervical [4,6,14,22,44,45].

El *anterocollis* raramente ofrece una respuesta adecuada, aunque el tratamiento de la musculatura profunda, como el *longus colli* (preferiblemente con guía ecográfica o radiológica), mejora el resultado en estos pacientes [66].

La clasificación fenomenológica de Reichel, que diferencia músculos implicados en el desplazamiento de la cabeza o el cuello, permite mejorar el abordaje analizando los diferentes patrones de movimiento, las indicaciones de la guía ecográfica en la práctica o las desviaciones que no deben tratarse por ser compensatorias [67]. La tabla II muestra los patrones clínicos, sus frecuencias relativas y los músculos potencialmente implicados.

¿El tratamiento de qué músculo cervical induce especialmente disfagia?

La disfagia es uno de los efectos secundarios más frecuentes (3,4-19,4%) entre los pacientes con distonía cervical tratados con TBA en dosis habituales [4,6,14,22,44,45]. La disfagia se relaciona principalmente con la difusión de la TBA, con mayor fre-

cuencia en el tratamiento del esternocleidomastoideo [68]. Se puede disminuir el riesgo de disfagia con medidas generales:

- Se aconseja, en la medida de lo posible, evitar aplicar altas dosis de TBA en el esternocleidomastoideo, especialmente en el tercio inferior.
- La inyección guiada por ecografía asegura la aplicación intramuscular precisa y reduce el riesgo de disfagia [67].
- En pacientes que han presentado previamente disfagia, debe reducirse la dosis a la mínima efectiva.

¿Qué hacer si el tratamiento con toxina botulínica mejora el dolor, pero no el aspecto motor/estético en la distonía cervical?

El dolor es muy frecuente en la distonía cervical [4,6,14,44,45]. Repercute significativamente en la calidad de vida y limita gravemente la capacidad funcional [69,70].

Los pacientes del *Cervical Dystonia Patient Registry for Observation of OnabotulinumtoxinA Efficacy* (CD PROBE) que referían dolor moderado/grave recibieron, ya en el tratamiento inicial, mayores dosis de TBA y precisaron mayores dosis medias [70].

La prevalencia de dolor en la zona afecta y las adyacentes, y la buena respuesta a la TBA sugieren un mecanismo muscular [69,70]. Es posible que la TBA actúe por reducción del tono y el volumen muscular con descompresión de las fibras nerviosas o por permitir un aumento de la perfusión muscular. Finalmente, cabe en lo posible un componente miofacial, sugerido por la presencia de dolor en músculos diferentes de los implicados en el movimiento distónico [69,70].

En cualquier caso, es conocido que la TBA posee efecto analgésico directo o indirecto, independientemente de su mecanismo puramente motor [7,8].

¿Cuándo hay que considerar cirugía funcional en las distonías cervicales resistentes?

El tratamiento quirúrgico, incluyendo la estimulación cerebral profunda, debe considerarse en los pacientes con distonía cervical refractarios al tratamiento convencional [71,72]. La estimulación cerebral profunda mejora de forma notable el dolor y la situación funcional, y se debe valorar en cada caso los conocidos efectos secundarios de la técnica [71,72].

Limitaciones del tratamiento con toxina botulínica en la distonía del escribiente

La TBA se considera el tratamiento de elección de las distonías de la mano, aunque el grado de evidencia no es elevado (grado de recomendación C) [3,4].

La complejidad del movimiento y de la individualización de los músculos del antebrazo y la mano justifica una tasa de respuesta modesta (no superior al 50%), claramente inferior a otras distonías focales [3,4,73,74].

Entre los patrones de distonía del escribiente relacionados con peor respuesta se incluye la existencia de temblor distónico y la afectación de la musculatura extensora [3,4,74].

La dificultad implícita en el tratamiento de la musculatura extensora podría justificarse por la dificultad de identificar fascículos concretos, por lo que la paresia en movimientos no deseados es altamente probable, lo que dificulta la realización de movimientos imprescindibles para la escritura y otras actividades manuales.

¿Cómo diferenciar entre blefaroespasmopretarsiano y preseptal?

La forma habitual de presentación del blefaroespasmopretarsiano, con aumento involuntario del parpadeo y cierre forzado de los párpados, se debe a la contracción del músculo orbicular. El orbicular está formado por tres porciones: orbitaria, preseptal y pretarsiana. Las dos primeras están implicadas en el parpadeo espontáneo o voluntario.

La contracción de la porción orbitaria, en caso de blefaroespasmopretarsiano o preseptal, se asocia a un descenso de las cejas por debajo del borde orbitario (signo de Charcot).

La diferenciación entre blefaroespasmopretarsiano y preseptal surgió del reconocimiento de pacientes que no respondían a la aplicación clásica de la TBA en puntos preseptales del orbicular [75,76]. Estos pacientes solían mostrar mayor componente de parpadeo acompañando a las contracciones habituales, podían presentar dificultad para la apertura ocular y, electrofisiológicamente, se caracterizaban por mayor activación de la porción pretarsiana del orbicular. La aplicación de toxina botulínica en la porción pretarsiana del orbicular (relacionada con el parpadeo tanto espontáneo como voluntario o reflejo), es decir, muy próxima al borde de inserción de las pestañas, permitía su mejora [75,76].

Se recomienda la aplicación pretarsiana en los pacientes con blefaroespasmopretarsiano que no respondan adecuadamente a la aplicación preseptal, si no se había planteado previamente.

¿Cómo tratar la distonía laríngea en aducción?

La distonía laríngea, especialmente su forma de presentación más frecuente, la distonía laríngea en aduc-

ción, responde de forma notable a la TBA [77]. La infiltración tiene por objeto relajar el músculo tiroaritenoides.

Existen varias técnicas de infiltración. La técnica transcutánea es rápida y en general poco molesta, pero también poco precisa y delicada si no se hace en un centro de mucha experiencia. Esta técnica se realiza con guía electromiográfica y requiere la colaboración estrecha del paciente [77,78]. La técnica transoral es más engorrosa, pero mucho más precisa y segura. Se realiza con apoyo del otorrinolaringólogo y consiste en la infiltración con visión directa en las cuerdas [77,78]. En general, aconsejamos la técnica transoral con apoyo del otorrinolaringólogo en los centros donde sea posible [78].

Respecto a la aplicación uni o bilateral, la bilateral permite usar dosis más bajas [77] y la unilateral reduce el riesgo del traumatismo sobre la cuerda [79].

Conclusiones

Farmacología

- El principal mecanismo de acción de la toxina botulínica consiste en la inhibición de la liberación de acetilcolina de la terminal neuromuscular, pero ya se conocen otros mecanismos, incluyendo la inhibición de liberación de péptidos relacionados con el dolor.
- No existe evidencia de superioridad de una dilución en el tratamiento con TBA, si bien diluir 100 U en 1-2 mL se ajusta a la mayoría de las indicaciones.
- La TBA es más eficaz y segura que los fármacos antidistónicos/antiespásticos orales (anticolinérgicos, lioresal) para el tratamiento de las distonías focales y la espasticidad focal.
- El efecto techo puede contribuir a la aparente similitud de efecto entre las diferentes toxinas botulínicas.
- A la pérdida de efecto de la TBA con el tiempo pueden contribuir la presencia de anticuerpos antitoxina, la evolución de la enfermedad con los cambios en el patrón distónico y los cambios del músculo distónico.
- A reducir la producción de anticuerpos antitoxina puede contribuir el espaciado de las aplicaciones con un mínimo de 10-12 semanas, utilizar la mínima dosis eficaz o sincronizar tratamientos si hay diferentes indicaciones.
- Los diferentes serotipos de toxina botulínica tienen distinta inmunogenicidad, aunque existen reacciones cruzadas.

- La presencia de anticuerpos antitoxina puede oscilar con el tiempo o desaparecer de forma espontánea.
- Los diferentes productos de TBA no pueden considerarse bioequivalentes.
- No hay razones sólidas para considerar el régimen temporal flexible absolutamente circunscrito a una marca.

Distonía

- La posibilidad de remisión en pacientes con distonía se incrementa con cualquier tratamiento efectivo, incluyendo la toxina botulínica.
- La toxina botulínica se considera el tratamiento de elección en las distonías focales, si bien las de mayor complejidad (espasmo del escribiente, apertura mandibular) suelen tener menores tasas de respuesta.
- La aplicación de la TBA en las glándulas parótidas y submandibulares con referencias anatómicas puede considerarse eficaz y segura.
- La distonía cervical en *anterocollis* puede beneficiarse del tratamiento con guía ecográfica del *longus colli*.
- La disfagia, uno de los efectos secundarios más frecuentes del tratamiento con TBA de la distonía cervical, puede reducirse con medidas generales.
- La TBA mejora el dolor asociado a la distonía cervical; la mejoría del dolor es un objetivo del tratamiento.
- En pacientes con distonía cervical refractarios al tratamiento convencional con TBA, está indicado plantear el tratamiento quirúrgico con estimulación cerebral profunda.
- La TBA se considera el tratamiento de elección de la distonía focal del escribiente, aunque el grado de respuesta es menor que en otras distonías focales.
- En ausencia de respuesta al tratamiento del blefaroespasma en las porciones orbitaria y preseptal del orbicular, es recomendable la aplicación pretarsiana.
- El tratamiento transoral con visión directa de la distonía laríngea en aducción permite una mayor precisión y seguridad. Se recomienda realizar esta técnica con auxilio otorrinolaringológico en un centro con experiencia.

Bibliografía

1. Davletov B, Bajohrs M, Binz T. Beyond Botox: advantages and limitations of individual botulinum neurotoxins. *Trends Neurosci* 2005; 28: 446-52.
2. Tighe AP, Schiavo G. Botulinum neurotoxins: mechanism of action. *Toxicon* 2013; 67: 87-93.

3. García-Ruiz PJ, Luquin R, eds; Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de las distonías. URL: http://getm.sen.es/wp-content/uploads/2012/02/GUIA_SEN_distonias.pdf. [12.02.2017].
4. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* 2011; 18: 5-18.
5. Martínez-Castrillo JC, Peña-Segura JL, Sanz-Cartagena P, Alonso-Curcú X, Arbelo-González JM, Arriola-Pereda G, et al. Mitos y evidencias en el empleo de la toxina botulínica: espasticidad del adulto y del niño con parálisis cerebral. *Rev Neurol* 2017; 64: 459-70.
6. Stell R, Thompson PD, Marsden CD. Botulinum toxin in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 920-3.
7. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain* 2004; 107: 125-33.
8. Aoki KR, Francis J. Updates on the antinociceptive mechanism hypothesis of botulinum toxin A. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17 (Suppl 1): S28-33.
9. Ramachandran R, Lam C, Yaksh TL. Botulinum toxin in migraine: role of transport in trigemino-somatic and trigemino-vascular afferents. *Neurobiol Dis* 2015; 79: 111-22.
10. Marinelli S, Vacca V, Ricordy R, Uggenti C, Tata AM, Luvisetto S, et al. The analgesic effect on neuropathic pain of retrogradely transported botulinum neurotoxin A involves Schwann cells and astrocytes. *PLoS One* 2012; 7: e47977.
11. Lee JH, Sung IY, Yoo JY, Park EH, Park SR. Effects of different dilutions of botulinum toxin type A treatment for children with cerebral palsy with spastic ankle plantarflexor: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med* 2009; 41: 740-5.
12. Pascual-Pascual SI, Pascual-Castroviejo I, García-Ruiz PJ. Treating spastic equinus foot from cerebral palsy with botulinum toxin type A: what factors influence the results? An analysis of 189 consecutive cases. *Am J Phys Med Rehabil* 2011; 90: 554-63.
13. Boyle MH, McGwin G Jr, Flanagan CE, Vicinanza MG, Long JA. High versus low concentration botulinum toxin A for benign essential blepharospasm: does dilution make a difference? *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2009; 25: 81-4.
14. Haussermann P, Marczoch S, Klinger C, Landgrebe M, Conrad B, Ceballos-Baumann A. Long-term follow-up of cervical dystonia patients treated with botulinum toxin A. *Mov Disord* 2004; 19: 303-8.
15. Rosales RL, Chua-Yap AS. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. *J Neural Transm* 2008; 115: 617-23.
16. Brans JW, Lindeboom R, Snoek JW, Zwarts MJ, Van Weerden TW, Brunt ER, et al. Botulinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia: a prospective, randomized, double-blind controlled trial. *Neurology* 1996; 46: 1066-72.
17. Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Sampaio C. Botulinum toxin type A versus anticholinergics for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 25: CD004312.
18. Simpson DM, Gracies JM, Yablon SA, Barbano R, Brashear A; BoNT/TZD Study Team. Botulinum neurotoxin versus tizanidine in upper limb spasticity: a placebo-controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 380-5.
19. Moore AP, Ade-Hall RA, Smith CT, Rosenbloom L, Walsh HP, Mohamed K, et al. Two-year placebo-controlled trial of botulinum toxin A for leg spasticity in cerebral palsy. *Neurology* 2008; 71: 122-8.
20. Basciani M, Di Rienzo F, Fontana A, Copetti M, Pellegrini F, Intiso D. Botulinum toxin type B for sialorrhoea in children with cerebral palsy: a randomized trial comparing three doses. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 559-64.
21. Guarany FC, Picon PD, Guarany NR, Dos Santos AC, Chiella BP, Barone CR, et al. A double-blind, randomised, crossover trial of two botulinum toxin type a in patients with spasticity. *PLoS One* 2013; 8: e56479.
22. Ferreira JJ, Colosimo C, Bhidayasiri R, Marti MJ, Maisonobe P,

- Om S. Factors influencing secondary non-response to botulinum toxin type A injection in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 111-5.
23. Lange O, Bigalke H, Dengler R, Wegner F, DeGroot M, Wohlfarth K. Neutralizing antibodies and secondary therapy failure after treatment with botulinum toxin type A: much ado about nothing? *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 213-8.
 24. Gao F, Grant TH, Roth EJ, Zhang LQ. Changes in passive mechanical properties of the gastrocnemius muscle at the muscle fascicle and joint levels in stroke survivors. *Arch Phys Med Rehabil* 2009; 90: 819-26.
 25. Swope D, Barbano R. Treatment recommendations and practical applications of botulinum toxin treatment of cervical dystonia. *Neurol Clin* 2008; 26 (Suppl 1): S54-65.
 26. Benecke R. Clinical relevance of botulinum toxin immunogenicity. *BioDrugs* 2012; 26: e1-9.
 27. Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, Gallagher CJ. Immunogenicity of botulinum toxins. *J Neural Transm* 2013; 120: 275-90.
 28. Berman B, Seeberger L, Kumar R. Long-term safety, efficacy, dosing, and development of resistance with botulinum toxin type B in cervical dystonia. *Mov Disord* 2005; 20: 233-7.
 29. Schroeder AS, Kling T, Huss K, Borggraefe I, Koerte IK, Blaschek A, et al. Botulinum toxin type A and B for the reduction of hypersalivation in children with neurological disorders: a focus on effectiveness and therapy adherence. *Neuropediatrics* 2012; 43: 27-36.
 30. Brin MF, Lew MF, Adler CH, Comella CL, Factor SA, Jankovic J, et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia. *Neurology* 1999; 53: 1431-8.
 31. García-Rodríguez C, Geren IN, Lou J, Conrad F, Forsyth C, Wen W, et al. Neutralizing human monoclonal antibodies binding multiple serotypes of botulinum neurotoxin. *Protein Eng Des Sel* 2011; 24: 321-31.
 32. Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 1994; 9: 213-7.
 33. Dobryansky M, Korsh J, Shen AE, Aliano K. Botulinum toxin type A and B primary resistance. *Aesthet Surg J* 2015; 35: 28-30.
 34. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J, Feld J. Flu-like symptoms and associated immunological response following therapy with botulinum toxins. *Neurotox Res* 2013; 24: 298-306.
 35. Burguera JA, Villaroya T, López-Alemay M. Polyradiculoneuritis after botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 226-8.
 36. Korn BS, Seo SW, Levi L, Granet DB, Kikkawa DO. Optic neuropathy associated with botulinum A toxin in thyroid-related orbitopathy. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2007; 23: 109-14.
 37. Sampaio C, Costa J, Ferreira JJ. Clinical comparability of marketed formulations of botulinum toxin. *Mov Disord* 2004; 19 (Suppl 8): S129-36.
 38. Wohlfarth K, Schwandt I, Wegner F, Jürgens T, Gelbrich G, Wagner A, et al. Biological activity of two botulinum toxin type A complexes (Dysport and Botox) in volunteers: a double-blind, randomized, dose-ranging study. *J Neurol* 2008; 255: 1932-9.
 39. Wohlfarth K, Sycha T, Ranoux D, Naver H, Caird D. Dose equivalence of two commercial preparations of botulinum neurotoxin type A: time for a reassessment? *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1573-84.
 40. Kranz G, Haubenberger D, Voller B, Posch M, Schnider P, Auff E, et al. Respective potencies of Botox and Dysport in a human skin model: a randomized, double-blind study. *Mov Disord* 2009; 24: 231-6.
 41. Dressler D, Tacik P, Adib Saberi F. Botulinum toxin therapy of cervical dystonia: comparing onabotulinumtoxinA (Botox®) and incobotulinumtoxinA (Xeomin®). *J Neural Transm* 2014; 121: 29-31.
 42. Brashear A. Clinical comparisons of botulinum neurotoxin formulations. *Neurologist* 2008; 14: 289-98.
 43. Brin MF, James C, Maltman J. Botulinum toxin type A products are not interchangeable: a review of the evidence. *Biologics* 2014; 8: 227-41.
 44. Albanese A, Abbruzzese G, Dressler D, Duzynski W, Khatkova S, Martí MJ, et al. Practical guidance for CD management involving treatment of botulinum toxin: a consensus statement. *J Neurol* 2015; 262: 2201-13.
 45. Brashear A, Watts MW, Marchetti A, Magar R, Lau H, Wang L. Duration of effect of botulinum toxin type A in adult patients with cervical dystonia: a retrospective chart review. *Clin Ther* 2000; 22: 1516-24.
 46. Mejía NI, Vuong KD, Jankovic J. Long-term botulinum toxin efficacy, safety, and immunogenicity. *Mov Disord* 2005; 20: 592-7.
 47. Evidente VG, Fernández HH, LeDoux MS, Brashear A, Grafe S, Hanschmann A, et al. A randomized, double-blind study of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) in cervical dystonia. *J Neural Transm (Vienna)* 2013; 120: 1699-707.
 48. Ojo OO, Fernández HH. Is it time for flexibility in botulinum inter-injection intervals? *Toxicol* 2015; 107: 72-6.
 49. Boyce MJ, Canning CG, Mahant N, Morris J, Latimer J, Fung VS. The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale: reliability in neurologists and physiotherapists. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 635-7.
 50. Cano SJ, Warner TT, Linacre JM, Bhatia KP, Thompson AJ, Fitzpatrick R, et al. Capturing the true burden of dystonia on patients: the Cervical Dystonia Impact Profile (CDIP-58). *Neurology* 2004; 63: 1629-33.
 51. Müller J, Wissel J, Kemmler G, Voller B, Bodner T, Schneider A, et al. Craniocervical dystonia questionnaire (CDQ-24): development and validation of a disease-specific quality of life instrument. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 749-53.
 52. Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 1985; 35: 73-7.
 53. Albanese A, Sorbo FD, Comella C, Jinnah HA, Mink JW, Post B, et al. Dystonia rating scales: critique and recommendations. *Mov Disord* 2013; 28: 874-83.
 54. Jahanshahi M, Marion MH, Marsden CD. Natural history of adult-onset idiopathic torticollis. *Arch Neurol* 1990; 47: 548-52.
 55. Giladi N, Meer J, Kidan H, Honigman S. Long-term remission of idiopathic cervical dystonia after treatment with botulinum toxin. *Eur Neurol* 2000; 44: 144-6.
 56. Cheung T, Zhang C, Rudolph J, Alterman RL. Sustained relief of generalized dystonia despite prolonged interruption of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2013; 28: 1431-4.
 57. Ramirez-Castaneda J, Jankovic J. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin injections in dystonia. *Toxins (Basel)* 2013; 5: 249-66.
 58. Hallett M, Benecke R, Blitzer A, Comella CL. Treatment of focal dystonias with botulinum neurotoxin. *Toxicol* 2009; 54: 628-33.
 59. Guidubaldi A, Fasano A, Ialongo T, Piano C, Pompili M, Mascianà R, et al. Botulinum toxin A versus B in sialorrhea: a prospective, randomized, double-blind, crossover pilot study in patients with amyotrophic lateral sclerosis or Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 313-9.
 60. Gómez-Caravaca MT, Cáceres-Redondo MT, Huertas-Fernández I, Vargas-González L, Carrillo F, Carballo M, et al. The use of botulinum toxin in the treatment of sialorrhea in parkinsonian disorders. *Neurol Sci* 2015; 36: 275-9.
 61. Walter W, Dressler D. Ultrasound-guided botulinum toxin injections in neurology: technique, indications and future perspectives. *Expert Rev Neurother* 2014; 14: 923-36.
 62. Ficha técnica de Botox®. URL: http://www.allergan.com/assets/pdf/botox_pi.pdf. [12.02.2017].
 63. Ficha técnica de Xeomin®. URL: <http://www.xeominaesthetic.com/wp-content/uploads/XEOMIN-Prescribing-Information.pdf>. [12.02.2017].
 64. Ficha técnica de Dysport®. URL: <https://www.drugs.com/pro/dysport.html>. [12.02.2017].
 65. Bhidayasiri R. Treatment of complex cervical dystonia with botulinum toxin: involvement of deep-cervical muscles may contribute to suboptimal responses. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17 (Suppl 1): S20-4.

66. Glass GA, Ku S, Ostrem JL, Heath S, Larson PS. Fluoroscopic, EMG-guided injection of botulinum toxin into the longus colli for the treatment of anterocollis Parkinsonism *Relat Disord* 2009; 15: 610-3.
67. Reichel G. Cervical dystonia: a new phenomenological classification for botulinum toxin therapy. *Basal Ganglia* 2011; 1: 5-12.
68. Hong JS, Sathe GG, Niyonkuru C, Munin MC. Elimination of dysphagia using ultrasound guidance for botulinum toxin injections in cervical dystonia. *Muscle Nerve* 2012; 46: 535-9.
69. Kutvonen O, Dastidar P, Nurmikko T. Pain in spasmodic torticollis. *Pain* 1997; 69: 279-86.
70. Charles PD, Adler CH, Stacy M, Comella C, Jankovic J, Manack Adams A, et al. Cervical dystonia and pain: characteristics and treatment patterns from CD PROBE (Cervical Dystonia Patient Registry for Observation of OnabotulinumtoxinA Efficacy). *J Neurol* 2014; 261: 1309-19.
71. Skogseid IM, Ramm-Petersen J, Volkman J, Kerty E, Dietrichs E, Røste GK. Good long-term efficacy of pallidal stimulation in cervical dystonia: a prospective, observer-blinded study. *Eur J Neurol* 2012; 19: 610-5.
72. Volkman J, Mueller J, Deuschl G, Kühn AA, Krauss JK, Poewe W, et al; DBS Study Group for Dystonia. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 875-84.
73. Lungu C, Karp BI, Alter K, Zolbrod R, Hallett M. Long-term follow-up of botulinum toxin therapy for focal hand dystonia: outcome at 10 years or more *Mov Disord* 2011 26: 750-3.
74. Djebbari R, Du Montcel ST, Sangla S, Vidal JS, Gallouedec G, Vidailhet M. Factors predicting improvement in motor disability in writer's cramp treated with botulinum toxin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1688-91.
75. Albanese A, Bentivoglio AR, Colosimo C, Galardi G, Maderna L, Tonali P. Pretarsal injections of botulinum toxin improve blepharospasm in previously unresponsive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 693-4.
76. Jankovic J. Pretarsal injection of botulinum toxin for blepharospasm and apraxia of eyelid opening. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 704.
77. Brin MF, Blitzer A, Stewart A, Diamond B, Lovelace RE. Botulinum toxin for spasmodic dysphonia: double blind placebo controlled assessment of dose and technique. *Mov Disord* 1995; 10: 135-7.
78. García-Ruiz PJ, Cenjor-Español C, Sánchez-Bernardos V, Astarloa R, Sanabria-Brassart J, García de Yébenes J. Botulinum toxin treatment for spasmodic dysphonia. *Clin Neuropharmacol* 1998; 3: 196-8.
79. Larrosa F, Idígora A, Aguilar F, Riera L, Martí MJ, Valls J. Resultados de la aplicación de toxina botulínica en el tratamiento de la disfonía espasmódica. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002; 53: 27-31.

Myths and evidence on the use of botulinum toxin: neuropharmacology and dystonia

Introduction. Botulinum toxin type A (BTA) is a bacterial endotoxin, whose therapeutic use has had a dramatic impact on different neurological disorders, such as dystonia and spasticity.

Aim. To analyze and summarize different questions about the use of BTA in our clinical practice.

Development. A group of experts in neurology developed a list of topics related with the use of BTA. Two groups were considered: neuropharmacology and dystonia. A literature search at PubMed, mainly for English language articles published up to June 2016 was performed. The manuscript was structured as a questionnaire that includes those questions that, according to the panel opinion, could generate more controversy or doubt. The initial draft was reviewed by the expert panel members to allow modifications, and after subsequent revisions for achieving the highest degree of consensus, the final text was then validated. Different questions about diverse aspects of neuropharmacology, such as mechanism of action, bioequivalence of the different preparations, immunogenicity, etc. were included. Regarding dystonia, the document included questions about methods of evaluation, cervical dystonia, blepharospasm, etc.

Conclusion. This review does not pretend to be a guide, but rather a tool for continuous training of residents and specialists in neurology, about different specific areas of the management of BTA.

Keywords. Bioequivalence. Botulinum toxin type A. Cervical dystonia. Focal dystonia. Focal hand dystonia. Neuropharmacological practice.