INVESTIGACIÓN CLÍNICA APLICADA

RESULTADOS DE LA APLICACIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA EN EL TRATAMIENTO DE LA DISFONÍA ESPASMÓDICA

F. LARROSA, A. IDÍGORA, F. AGUILAR, L. RIERA, M.J. MARTÍ*, J. VALLS*

SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA. *SERVICIO DE NEUROLOGÍA. HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE BARCELONA.

RESUMEN

La disfonía espasmódica (DE) es una distonía que afecta a la musculatura laríngea, causando un trastorno característico de la voz. Se han descrito dos tipos principales de DE. La DE de tipo abductor es la más común y se caracteriza por una voz entrecortada, tensa y estrangulada. La DE de tipo abductor se distingue de la anterior por la presencia de un habla interrumpida por episodios de voz soplada y de baja intensidad. La toxina botulínica (TOXBA) ha demostrado ser el tratamiento más efectivo para esta patología.

Treinta pacientes afectados de DE (veintinueve DE tipo adductor/una DE tipo abductor), cuyo grado de disfonía fue valorado mediante escalas de incapacidad y analógica-visual, fueron tratados mediante infiltración de TOXBA en cuerdas vocales, por vía transcutánea con guía EMG. Se obtuvieron mejorías de hasta el 100% de la función fonatoria normal, con una media del 82% en la DE tipo adductor. Los efectos secundarios fueron leves y de corta duración. Apareció hipofonía en el 61,3% con una duración media de 11,3 días y disfagia en el 44,1%, durante 5,8 días.

PALABRAS CLAVE: Disfonía espasmódica. Toxina botulínica.

ABSTRACT

RESULTS OF USING BOTULISM TOXIN IN THE TREATMENT OF SPASMODIC DYSPHONIA

Spasmodic Dysphonia (SD) is a dystonia involving laryngeal musculature thus causing a characteristic voice disorder. Two main types of SD have been described. The adductor type is the commonest and it is characterized by a strain-strangle, choked voice. The abductor type can be distinguished from the previous one by episodes of a blown and whispering voice, interrupting speech. Botulism toxin (BTX) has demonstrated to be the most effective treatment for this condition. Thirty patients diagnosed of SD (twenty-nine adductor type/ one abduc-

tor type) were included. Their degree of dysphonia was evaluated using both functional and visual-analogue scales. They were treated with BTX vocal cord injections using a percutaneous technique under EMG guidance. Improvements up to a 100% of the normal vocal function were obtained, with an average of 82% in the adductor type. The adverse effects were mild and transient. Hypophonia affected 61,3% of patients lasting an average of 11,3 days. Dysphagia was reported in 44,1% of cases lasting an average of 5,8 days.

KEY WORDS: Spasmodic dysphonia. Botulism toxin.

Correspondencia: F. Larrosa. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Clinic i Provincial. Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

Fecha de recepción: 3-5-2001

Fecha de aceptación: 15-10-2001

INTRODUCCIÓN

La disfonía espasmódica (DE) es una distonía focal, de acción, que afecta a la musculatura laríngea. El término "disfonía espástica" fue utilizado por primera vez por Traube¹ en 1871 para referirse a una "disfonía nerviosa". En 1968 Aronson et al.^{2,3} revisaron y popularizaron el término y posteriormente describieron dos tipos principales de disfonía espasmódica: el tipo adductor, asociado a la hiperadducción irregular de las cuerdas vocales y el tipo abductor, resultado de la abducción intermitente e inapropiada de las cuerdas vocales⁴.

La DE se presenta con una incidencia baja, representando un 5% del total de las distonías focales⁵. La DE de tipo adductor es la más común y constituye alrededor del 90% de las distonías laríngeas⁶. Se inicia habitualmente entre los 30 y 50 años de edad como episodios incontrolados de voz entrecortada, disfonía y aumento del esfuerzo asociado al habla. Los síntomas progresan durante 1 ó 2 años y se cronifican. El habla es característica: entrecortada, con pausas, tensa, estrangulada y con aumento del esfuerzo fonatorio. La risa, el bostezo y la voz cantada pueden ser normales, especialmente en los periodos iniciales de la enfermedad⁶. La DE de tipo abductor se presenta en cerca del 9% de distonías laríngeas. Se distingue claramente de la anterior por la presencia de un habla interrumpida por episodios de voz susurrada, soplada y de baja intensidad⁶.

El tratamiento de la DE ha sido desalentador hasta hace pocos años, ya que la rehabilitación foniatría, los fármacos, la psicoterapia y los procedimientos quirúrgicos, incluyendo la sección del nervio recurrente⁷, han mostrado una utilidad dudosa y en la mayoría de casos nula. En 1980, Scott⁸ utilizó con éxito la toxina botulínica (TOXBA) en el tratamiento del estrabismo y su uso se extendió al tratamiento de otras distonías focales, entre ellas las distonías laríngeas. Diversos trabajos han demostrado que la TOXBA resulta efectiva para el tratamiento de la DE⁹⁻¹⁴.

En este artículo presentamos nuestra experiencia y resultados en el tratamiento de 30 pacientes afectados de DE, vistos de forma prospectiva en los Servicios de Neurología y Otorrinolaringología del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona entre los años 1991 y 1998.

PACIENTES Y MÉTODOS

Treinta pacientes consecutivos no seleccionados, afectados de DE, sexo (8 varones/22 mujeres),

edad media de 56 años (rango de 27 a 89), con una duración media de los síntomas de 66 meses (rango de 3 meses a 25 años). Veinticinco pacientes presentaban una DE aislada, mientras que en 5 casos la distonía laríngea se asociaba a otras distonías: una distonía orofacial, una distonía de extremidades, un espasmo de platisma y 2 temblores esenciales. La distonía fue primaria en 29 casos y secundaria a un AVC en uno. Los criterios para el diagnóstico de DE incluyeron una historia estable de alteraciones de la fonación con características de voz entrecortada, con pausas, estrangulada y con aumento del esfuerzo fonatorio y signos de hipertonia laríngea en fonación o movimientos laríngeos distónicos no asociados a la fonación, confirmados mediante fibrolaringoscopia. El diagnóstico fue dado por un neurólogo y un otorrinolaringólogo. Los pacientes dieron su consentimiento por escrito.

El grado de disfonía fue valorado de forma subjetiva por el equipo médico mediante una escala de incapacidad (EI) de 0 a 5, siendo 0: normal; 1: ligera incapacidad sin alteración funcional; 2: moderada incapacidad sin alteración funcional; 3: moderada incapacidad con ligera alteración funcional; 4: marcada incapacidad con moderada alteración funcional; 5: marcada incapacidad con importante alteración funcional. La evaluación incluyó la filmación de la lectura de un texto estándar y la valoración, por parte del paciente, de su grado de disfonía sobre una escala analógica-visual (EAV) de 0: sin habla a 10: habla normal¹¹. Los pacientes fueron evaluados pre-tratamiento, a las 4 semanas y a los 3 meses post infiltración.

Se trató a los pacientes con TOXBA tipo BO-TOX®, Allergan, por vía transcutánea según el procedimiento clásico¹¹, con guía EMG. La toxina fue diluida en dosis de 2,5 U/0,1cc de salino, inmediatamente antes de su uso. Con el paciente en decúbito supino e hiperextensión cervical, se identificó el espacio cricotiroideo por palpación y se introdujo una aguja monopolar, recubierta con Teflon® (27, 1 1/2-inch), a través de la membrana cricotiroidea, a 2 mm de la línea media, en la subglotis, dirigiéndose superior y lateralmente hacia el borde inferior de la cuerda vocal. La localización en el músculo tiroaritenideo se confirmó electrofisiológicamente, por un aumento en la frecuencia de los potenciales de acción durante la fonación de la vocal /e/. En la primera infiltración se inyectaron 2,5 U de TOXBA por cuerda^{4,11}. Posteriormente las dosis fueron modificadas según la respuesta clínica y la intensidad y duración de los efectos secundarios. En la DE tipo abductor se infiltró un músculo cricoaritenideo posterior¹⁵.

Los estudios de eficacia se basan en la diferencia entre los valores pre y post-tratamiento en las escalas de incapacidad y analógica-visual. Diferenciamos los resultados tras la primera sesión de los obtenidos en sesiones sucesivas, teniendo en cuenta que no disponemos de los resultados de todas las sesiones por la dificultad de seguimiento de los pacientes procedentes de otras comunidades autónomas. Para valorar los resultados estadísticamente se ha utilizado la prueba de rangos de Wilcoxon.

RESULTADOS

Veintisiete pacientes presentaban DE tipo aductor y solamente una DE tipo abductor. Dos pacientes presentaban, concomitantemente, temblor de voz.

El número total de sesiones fue de 132. En 125 de ellas la infiltración fue bilateral y en 7 casos unilateral. Los pacientes han recibido un número medio de 3,6 sesiones (rango de 1 a 13).

La dosis inicial fue de 2,5 U por cuerda vocal, ajustando posteriormente las dosis según la relación entre la respuesta clínica y los efectos secundarios, siendo la dosis media total de TOXBA de 4,6 U por sesión (rango de 2 a 15 U).

En cuanto a la primera punción (n=18), el valor pre-TOXBA en la escala EI para la DE tipo aductor fue de 3,53 (rango de 3 a 5) y el valor post-TOXBA de 0,91 (rango de 0 a 3), siendo la diferencia entre estos valores estadísticamente significativa. El valor %EAV pre-TOXBA fue de 34,1% (rango de 5 a 75%) y el %EAV post-TOXBA de 82,94% (rango de 55 a 100%), siendo también la diferencia entre ambos valores estadísticamente significativa (tabla 1).

En posteriores tratamientos (n=40), el valor medio en el pre-TOXBA fue de 2,7 (rango de 0 a 4) y el %EAV pre-TOXBA del 35% (rango de 5 a 90%), manteniéndose post-TOXBA un 77,6% (rango de 30 a 100%) (tabla 1).

La respuesta fue parcial en los dos casos de temblor de voz (los pacientes refirieron una mejoría del 30%) y en la DE tipo abductor.

El porcentaje de efectividad de las sesiones en la DE aductora fue del 88,3%, entendiéndose por sesión efectiva aquella en la que se obtuvo como mínimo una diferencia de 2 entre el valor EI previo y posterior a la punción.

La mejoría de los síntomas se inició a las 24-48 horas de la punción, con desaparición de los espasmos en la mayoría de casos e hipofonía. La máxima mejoría se refirió a los dos meses. La duración de los efectos osciló entre dos y cinco meses, con una media de 5,4 meses (rango de 2 a 18 meses).

Los efectos secundarios más comunes fueron la hipofonía en el 61,3% de punciones, con una duración media de 11,3 días (rango 0-50) y la disfagia leve para líquidos en el 44,1%, durante 5,8 días (rango 0-60). Todos los efectos fueron leves a moderados.

Dos casos de DE aductora siguen libres de síntomas después de 2 y 5 años, respectivamente, de la última punción. Seis pacientes después de recibir de 2 a 3 punciones decidieron no seguir con el tratamiento, 3 de ellos por cambio de domicilio y los restantes porque los efectos secundarios les resultaron excesivamente molestos.

DISCUSIÓN

La disfonía espasmódica es una enfermedad poco valorada, pero que incapacita de forma importante a los que la padecen, al impedir una comunicación social adecuada. Por ello resulta importante conocerla. Hasta no hace demasiado se consideraba una patología de origen funcional o psicógeno porque se desconocía su causa. Actualmente se valora como una enfermedad neurológica debida a una alteración de los ganglios basales.

El diagnóstico de la enfermedad es clínico, aun-

Tabla 1: Valoración clínica (DRS) y subjetiva (EAV) de la respuesta a la TOXBA en la DE

	1ª pre-BTX	1ª post-BTX	siguientes pre.	siguientes post.
DRS D.L. gral.	3,53 (rango:3-5)	1,07 (rango:0-3)	2,7 (rango:0-4)	
DRS DE add.	3,53 (rango:3-5)	0,91 (rango:0-3)		
EAV D.L. gral.	33,1% (rango:5-75)	81,2% (rango:55-100)	35% (rango:5-90)	77,6% (rango:30-100)
EAV DE add.	34,1% "	82,94% "		

Abreviaturas: DL gral= distonía laríngea en general; DE add= disfonía espasmódica en abducción; DRS= Disability Rating Scale (escala de incapacidad) de 0 a 5; EAV= Escala Analógica-visual de 0 a 100%.

que existen pruebas complementarias de ayuda también para el seguimiento de la respuesta terapéutica. En nuestro centro los pacientes son diagnosticados inicialmente por un neurólogo, que valora además la presencia de otras distonías asociadas y la posible etiología. Si se considera que el paciente se puede beneficiar del tratamiento con TOXBA, es valorado entonces por un otorrinolaringólogo. La endoscopia laríngea no necesariamente muestra alteraciones¹⁶. La electromiografía laríngea no muestra un patrón típico. En el 23% de pacientes se registra un temblor irregular (4-8 Hz); en el 6% el temblor es regular; en el 17% de casos aparecen potenciales alargados; pequeños potenciales en el 4% y reducción del número de unidades motoras en el 6%¹⁷. El análisis acústico de la voz tiene validez como medida objetiva de respuesta al tratamiento y en concreto los valores de la desviación estándar de la F0, relación señal/ruido y factor de rotura de la voz (roturas de voz/tiempo de fonación máximo) en una vocal sostenida, presentan mejorías significativas tras tratamiento con toxina botulínica^{16,18}. También se han utilizado medidas aerodinámicas en el estudio de la disfonía espasmódica. Se puede estimar la presión subglótica midiendo la presión intraesofágica en fonación, que está elevada en los pacientes con espasmos laríngeos y mejora tras tratamiento. Sin embargo, es una técnica molesta para el paciente y poco utilizada. Medidas más simples como la del flujo aéreo fonatorio, reducido en estos pacientes, y la resistencia laríngea, elevada, resultan útiles para el diagnóstico y seguimiento de la patología^{16,19,20}. En nuestro caso, la respuesta al tratamiento ha sido valorada de forma subjetiva por el equipo, sobre una escala de incapacidad. Este sistema es el utilizado por la mayoría de autores¹¹, aunque las escalas pueden ser diferentes. La valoración del propio paciente sobre la efectividad de la inyección se ha realizado sobre una escala analógica-visual y aún siendo un sistema altamente subjetivo, da una idea muy aproximada de la respuesta del paciente al tratamiento. Además, proporciona una valoración general del paciente, lo cual es interesante ya que nuestras evaluaciones, dado que la clínica puede fluctuar de un momento a otro en función del estado emocional del paciente, resultan parciales^{4,11}.

Mediante infiltración laríngea con BTX hemos obtenido mejorías de hasta el 100% de la función fonatoria normal, con una media que se sitúa alrededor del 82% en la DE tipo adductor, comparable al 90% de las series⁴. Los resultados no parecen estar influidos por la edad del paciente ni por la severidad de la disfonía o el tiempo de evolución de la misma, pero sí por el diagnóstico. Los mejo-

res resultados se han obtenido en la DE tipo adductor, pero sin embargo también puede haber mejoría en la DE abductora y el temblor de voz¹¹. En la DE abductora se supone que existe una hiperactividad de los músculos dilatadores laríngeos, por lo que la infiltración de toxina se realiza en los músculos cricoarotenoideos posteriores y no en los tiroarotenoideos, como en la DE adductora¹⁵. La presencia de una distonía generalizada, DE tipo abductor, disnea o temblor de voz parecen ser factores predictivos de peor respuesta al tratamiento, de forma similar a la descrita en la literatura⁴. En punciones sucesivas se mantuvieron los resultados²¹. Por contra, los pacientes nunca llegaron a presentar los niveles de dificultad fonatoria previos a la primera sesión (valor EI medio inicial=3,53; valor EI medio previo a punciones sucesivas=2,7). Dos casos de DE tipo adductor se mantienen asintomáticos a los 2 y 5 años de la última punción con BTX. Se trata de dos mujeres de 35 y 39 años de edad, con un tiempo de evolución de su patología corto, 6 y 9 meses respectivamente, infiltradas en una y en 3 ocasiones. Este hecho se describe en la literatura ocasionalmente, aunque no se ha demostrado que sea un efecto de la BTX, ya que también se presentan remisiones espontáneas en pacientes que nunca han recibido tratamiento⁴.

Los efectos secundarios han sido en todos los casos leves y de corta duración. La hipofonía apareció en el 61,3% y duró una media de 11,3 días y la disfagia en el 44,1% durante 5,8 días (69% y 62% respectivamente en las series de Ludlow et al.^{4,22}). Estos porcentajes están sujetos a una amplia variabilidad y hay autores que refieren muy pocos efectos secundarios, probablemente porque su valoración es altamente subjetiva^{11,23}.

En nuestra serie hemos utilizado exclusivamente la técnica transcutánea para la inyección de BTX, obteniendo respuesta terapéutica en el 88,3% de las sesiones en pacientes diagnosticados de DE tipo adductor. La técnica resulta sencilla, rápida, segura, efectiva y bien tolerada por los pacientes, por lo que consideramos que debe ser el procedimiento de elección inicial. Esta técnica es realizada en nuestro caso por un otorrinolaringólogo, bajo guía EMG del neurólogo. Tan solo hemos tenido problemas leves para realizar la punción en dos casos, uno por bocio que dificultaba la localización de la membrana cricotiroidea y otro por calcificación de la propia membrana. Sin embargo, la técnica transoral mediante laringoscopia indirecta, aunque resulta más laboriosa y difícil de realizar en pacientes nauseosos, tiene la ventaja de ser más eficaz y no precisar control EMG, por lo que debería reservarse para casos con mala

respuesta a la técnica clásica^{23,24}. Respecto a la realización de punciones uni o bilaterales, parece que ambas presentan similares beneficios y efectos secundarios. La ventaja de la punción bilateral^{22,25} es la utilización de dosis menores de TOXBA, mientras que en la unilateral^{18,26} el riesgo potencial de lesión de la laringe por la aguja se limita a un solo lado.

Sin embargo, aunque la TOXBA es, con mucho, el tratamiento disponible más satisfactorio para la DE, no resulta un tratamiento curativo. La duración de sus efectos es limitada y variable, oscilando en general entre 2 y 5 meses. Además,

no carece de efectos secundarios indeseables, como la hipofonía y la disfagia, aunque sean leves y pasajeros. Las investigaciones recientes se centran en aumentar la eficacia de las inyecciones de TOXBA en la DE. Se han estudiado distintas dosificaciones de TOXBA (1,25 unidades-30U)²⁵, la inyección tiroaritenóidea unilateral^{18,26} frente a la bilateral^{22,25}, las inyecciones dirigidas por EMG²⁷ frente a endoscopia^{23,24}, reposo de voz post-infiltración vs. fonación inmediata²⁷ y logopedia^{28,29}.

Por otra parte, también será imprescindible valorar los efectos a largo plazo de la punción repetida de TOXBA en la musculatura laríngea.

REFERENCIAS

- 1.- Traube L. Spastische Form der nervösen Heiserkeit. *Gesammelte Beitr Pathol Physiol* 1871; 2:677.
- 2.- Aronson A E, Brown J R, Litin E M, Pearson J S. Spastic dysphonia: i. Voice, neurologic and psychiatric aspects. *J Speech Hearing Disord* 1968; 33: 203-218.
- 3.- Aronson A E, Brown J R, Litin E M, Pearson J S. Spastic dysphonia: ii. Comparison with essential (voice) tremor and other neurologic and psychogenic dysphonias. *J Speech Hearing Disord* 1968; 33: 219-231.
- 4.- Ludlow C L, Rhew K, Nash E A. Botulinum Toxin Injection for Adductor Spasmodic Dysphonia. En: Jankovic J, Hallett M, ed. *Therapy with Botulinum Toxin*. Marcel Dekker Inc., New York 1994: 437-450.
- 5.- Warner & Y Ben-Shlame for the Epidemiological Study of Dystonia in Europe. Prevalence patterns of dystonia across Europe. *Mov Disord*, vol. 13 suppl 2, 1998.
- 6.- Rosenfield. Clinical Aspects of Speech Motor Compromise. Spasmodic Dysphonia. En: Jankovic J, Hallett M, ed. *Therapy with Botulinum Toxin*. Marcel Dekker Inc., New York 1994: 407-411.
- 7.- Aronson AE, DeSanto LW. Adductor spastic dysphonia: three years after recurrent laryngeal nerve section. *Laryngoscope* 1983; 93: 1-8.
- 8.- Scott A B. Botulinum toxin injections of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmolog Soc* 1981; 79: 734-770.
- 9.- Miller R, Woodson G, Jankovic J. Botulinum Toxin Injection of the Vocal Fold for Spasmodic Dysphonia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery* 1987; 113: 603-605.
- 10.- Jankovic J, Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1987; 37: 616-623.
- 11.- Brin M, Blitzer A, Fhan S, Lovelace R. Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal laryngeal dystonia. *Laryngoscope* 1988; 98: 193-197.
- 12.- Blitzer A, Brin MF. Laryngeal dystonia: a series with botulinum toxin therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100:85-89.
- 13.- Truong D, Rontal M, et al. Double-Blind Controlled Study of Botulinum Toxin in Adductor Spasmodic Dysphonia. *Laryngoscope* 1991; 101: 630-634.
- 14.- Lees A J, Turjenski N, Rivest J, Whurr R, Lorch M, Brookes G. Treatment of Cervical Dystonia, Hand Spasm and Laryngeal dystonia with Botulinum Toxin. *J Neurol* 1992; 239: 1-4.
- 15.- Blitzer A, Brin MF, Stewart C, Fahn S. Abductor laryngeal dystonia: a series treated with botulinum toxin. *Laryngoscope* 1992; 102:163-167.
- 16.- Zwirner P, Murry T, Swenson M, Woodson G. Effects of Botulinum Toxin Therapy in Patients With Adductor Spasmodic Dysphonia: Acoustic, Aerodynamic, and Videoendoscopic Findings. *Laryngoscope* 1992; 102: 400-406.
- 17.- Rodríguez AA, Ford CN, Bless DM, Harmon RL. Electromyographic assessment of spasmodic dysphonia patients prior to botulinum toxin injection. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1994; 34: 403-407.
- 18.- Ludlow CL, Nauton RF, et al. Effects of Botulinum Toxin Injections on Speech in Adductor Spasmodic Dysphonia. *Neurology* 1988; 38: 1220-1225.
- 19.- Witsell D L, Weissler M C, Donovan M K, Howard J F, Martin-kosky S J. Measurement of Laryngeal Resistance in the Evaluation of Botulinum Toxin Injection for Treatment of Focal Laryngeal Dystonia. *Laryngoscope* 1994; 104: 8-11.
- 20.- Scott G A, Durkin L C, Irish J C, et al. Effects of Botulinum Toxin Type A Injections on Aerodynamic Measures of Spasmodic Dysphonia. *Laryngoscope* 1996; 106: 296-300.
- 21.- Davidson BJ, Ludlow CL. Long-term effects of Botulinum Toxin Injections in Spasmodic Dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 33-42.
- 22.- Sedory Holzer S E, Ludlow C L. The Swallowing Side Effects of Botulinum Toxin Type A Injection in Spasmodic Dysphonia. *Laryngoscope* 1996; 106: 86-92.
- 23.- Ford C N. Indirect Laryngoscopic Approach for Injection of Botulinum Toxin in Spasmodic Dysphonia. En: Jankovic J, Hallett M, ed. *Therapy with Botulinum Toxin*. Marcel Dekker Inc., New York 1994: 461-465.
- 24.- García Ruiz P J, Cenjor Español C, Sánchez Pernaute R, Astarloa R, Sánchez Bernardos V, García de Yébenes Prous J. Dystonía Laríngea. Tratamiento con Toxina Botulínica mediante técnica transcutánea y transoral. Estudio comparativo. *Neurología* 1996; 11 (6): 216-219.
- 25.- Brin MF, Blitzer A, Stewart A, Diamond B, Lovelace RE. Botulinum Toxin for Spasmodic Dysphonia: Double Blind Placebo Controlled Assessment of Dose and Technique. *Movement Disorders* 1995; 10: 135-137.
- 26.- Inagi K, Ford CN, et al. Analysis of factors affecting Botulinum Toxin results in Spasmodic Dysphonia. *J Voice* 1996; 10: 306-313.
- 27.- Wong D, Adams S G, Irish J C, Durkin L C, Hunt E J, Charlton M P. Efecto de la Actividad Neuromuscular sobre la Respuesta a Inyecciones de Toxina Botulínica en la Disfonía Espasmódica. *The Journal of Otolaryngology (edición española)* 1996; 1: 5-13.
- 28.- Murry T, Woodson GE. Combined-modality treatment of Adductor Spasmodic Dysphonia with Botulinum Toxin and voice therapy. *J Voice* 1995; 9: 460-465.
- 29.- Adams SG, Hunt EJ, et al. Comparison of botulinum toxin injection procedures in adductor spasmodic dysphonia. *J Otolaryngol* 1995; 24: 345-351.