

ORIGINAL

Infiltración de toxina botulínica tipo A en espasticidad y distonía cervical. La morfología muscular, la gran olvidada



M. Murie-Fernández^{a,*}, C. Bahamonde^a, D. Graffigna^a y B. Hontanilla^b

^a Unidad de Neurorrehabilitación, Hospital Ciudad de Telde, Telde, Las Palmas de Gran Canaria, España

^b Departamento de Cirugía Plástica, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 20 de septiembre de 2021; aceptado el 25 de septiembre de 2021

Accesible en línea el 6 de enero de 2022

PALABRAS CLAVE

Toxina botulínica;
Espasticidad;
Distonía

Resumen

Introducción: La toxina botulínica tipo A es un tratamiento para la espasticidad y la distonía. Sin embargo, no se ha estudiado su relación con la morfología muscular. El mecanismo de acción de la toxina botulínica radica en inhibir la liberación de acetilcolina. Cabe pensar que, a mayor tamaño muscular, mayor dosis de toxina necesaria. El objetivo del presente trabajo es poner de manifiesto la existencia o no de una discrepancia entre las dosis de toxina botulínica utilizadas y la morfología muscular.

Método: Se procedió a la disección de los músculos de las extremidades inferiores, superiores y de la cabeza, en cadáver fresco, para su pesaje y medición. De la ficha técnica de las toxinas botulínica tipo A se obtuvieron las dosis recomendadas para cada músculo. Se calculó la unidad de toxina botulínica tipo A infiltrada por gramo muscular.

Resultados: Existe una gran variabilidad morfológica entre los músculos; las dosis de toxina botulínica administradas por músculo son muy similares. Existe una gran variabilidad de la unidad de toxina botulínica por gramo muscular: desde 0,3 U/g del bíceps femoral hasta 14,6 U/g del escaleno. La dosis media de unidad de toxina por gramo muscular fue de 2,55 U/g. Casi todos los músculos de la extremidad inferior quedan por debajo de esta media.

Conclusiones: Existen diferencias morfológicas significativas entre los músculos de la extremidad inferior, superior y la cabeza, pero las dosis de toxina botulínica infiltradas por músculo son similares. Estas diferencias hacen que la unidad de toxina recibida por gramo muscular sea muy variable.

© 2021 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manumurie@gmail.com (M. Murie-Fernández).

KEYWORDS

Botulinum toxin;
Spasticity;
Dystonia

Botulinum toxin type A infiltration in spasticity and cervical dystonia. Muscle morphology: an overlooked factor

Abstract

Introduction: Botulinum toxin type A is used to treat spasticity and dystonia. However, its relationship with muscle morphology has not been studied. The action mechanism of botulinum toxin is based on the inhibition of acetylcholine release. Therefore, larger doses of toxin would be needed to treat larger muscles. This study aims to establish whether there is a discrepancy between muscle morphology and the botulinum toxin doses administered.

Methods: We dissected, and subsequently measured and weighed, muscles from the upper and lower limbs and the head of a fresh cadaver. We consulted the summary of product characteristics for botulinum toxin type A to establish the recommended doses for each muscle and calculated the number of units infiltrated per gramme of muscle.

Results: Different muscles present considerable morphological variability, and the doses of botulinum toxin administered to each muscle are very similar. We observed great variability in the amount of botulinum toxin administered per gramme of muscle, ranging from 0.3 U/g in the biceps femoris to 14.6 U/g in the scalene muscles. The mean dose was 2.55 U/g. The doses administered for nearly all lower limb muscles were below this value.

Conclusions: There are significant differences in morphology between the muscles of the lower limbs, upper limbs, and head, but similar doses of botulinum toxin are administered to each muscle. These differences result in great variability in the number of units of botulinum toxin administered per gramme of muscle.

© 2021 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La toxina botulínica se ha utilizado en humanos desde hace más de 40 años después de que Drachman¹ demostrara la parálisis del músculo esquelético en animales. Este descubrimiento animó al oftalmólogo Allan Scott a investigar su utilización en humanos, en concreto en el manejo del estrabismo; dicha investigación, realizada entre los años 1960 y 1970, llevó a la *Food and Drug Administration* (FDA) a aprobar en 1979 el uso de la toxina botulínica en humanos para el estrabismo. En los siguientes años se incrementó de forma significativa la investigación acerca de las utilidades de la toxina botulínica en diferentes áreas de la medicina, como la distonía cervical, la vejiga hiperactiva, la hiperhidrosis, la sialorrea, la espasticidad o la migraña². Actualmente existen comercializadas tres tipos de toxina botulínica tipo A y una de tipo B. Las del tipo A son Botox (onabotulinumtoxinA), producida por Allergan Inc., Xeomin (incobotulinumtoxinA) de Merz Pharma, y Dysport (abobotulinumtoxinA) de Ipsen. La tipo B es Myobloc (rimabotulinumtoxin). Las tres toxinas del tipo A tienen un mecanismo de acción similar. En el prospecto de Botox (onabotulinumtoxinA) se describe que «la toxina botulínica tipo A bloquea la liberación de acetilcolina a nivel de las terminaciones nerviosas colinérgicas periféricas por escindir SNAP-25, proteína necesaria para que se produzca adecuadamente la fijación y liberación de acetilcolina de las vesículas situadas en las terminaciones nerviosas»; es decir, se trata de un bloqueo selectivo, temporal y reversible de la neurotransmisión en las terminaciones periféricas colinérgicas de la unión neuromuscular, produciendo debilidad y atrofia en el músculo infiltrado.

El análisis histórico de la utilización de la toxina botulínica en humanos ha seguido siempre un patrón similar; se inicia con la publicación de un ensayo clínico sobre un rango de dosis para cierto músculo asociado y para una patología determinada, para después estudiar la forma de optimizar el uso de esa dosis estudiada mediante la dilución utilizada, la dosis utilizada, la disposición anatómica del músculo o las diferentes técnicas de infiltración³.

Sin embargo, poco o nada se ha estudiado en relación con la morfología muscular. Parece lógico pensar que, si el mecanismo de acción de la toxina botulínica radica en la inhibición de la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, a mayor tamaño muscular, mayor dosis de toxina botulínica será necesaria para conseguir el mismo efecto debilitador. La experiencia acumulada profesionalmente en el uso de la toxina botulínica, principalmente en distonía, espasticidad y migraña, nos llevó a pensar la discrepancia entre las dosis utilizadas y autorizadas para los diferentes tamaños musculares. Este es el motivo por el que se desarrolló el presente estudio, con el objetivo de poner de manifiesto la existencia o no de una discrepancia entre las dosis recomendadas y utilizadas en la vida real de toxina botulínica tipo A y el tamaño muscular en población adulta con espasticidad y distonía cervical.

Material y métodos

Se procedió a la disección de los músculos de las extremidades inferiores, de las extremidades superiores y de la cabeza, en un cadáver fresco (no procesado) de una mujer

de 73 años sin patología previa neurológica significativa y sin antecedentes de encamamiento prolongado o tratamiento farmacológico que pudiera afectar a la musculatura esquelética. Tras la disección muscular se procedió a su pesaje y a la medición de la longitud y del diámetro máximo del músculo. La medición fue bilateral y se utilizó la media de ambos músculos para el presente estudio.

De la ficha técnica de las toxinas botulínicas tipo A se obtuvieron las dosis recomendadas para cada músculo. Así mismo, dado que no todos los músculos están autorizados para los tres tipos de toxina botulínica tipo A, y que en el caso de la distonía cervical no se habla de dosis por músculo sino de dosis por sesión de infiltración, se utilizaron las dosis medias utilizadas en la vida real publicadas recientemente por un consenso de expertos⁴ para calcular las unidades de toxina por gramo de músculo.

Resultados

En la [tabla 1](#) se muestra el resultado del peso del músculo, la longitud de este y el diámetro máximo.

En la [tabla 2](#) se muestran los resultados de las dosis autorizadas de toxina botulínica tipo A para cada músculo. Se incluyen también en la [tabla 2](#) las dosis medias publicadas recientemente para espasticidad y distonía por un consenso de expertos internacionales (este artículo excluye las dosis de abobotulinumtoxinA) ([tabla 3](#)).

Las unidades de toxina botulínica (onabotulinumtoxinA e incobotulinumtoxinA) por gramo muscular, calculadas al dividir la dosis de toxina en vida real entre el peso muscular, estuvieron en un rango de entre 0,3 U/g del bíceps femoral hasta 14,6 U/g del escaleno. En la [figura 1](#) se representan las unidades de toxina por gramo muscular de la extremidad inferior, en la [figura 2](#) las de la extremidad superior y en la [figura 3](#) las de la cabeza.

Quitando los *outliers* como el escaleno y el aductor del pulgar, la dosis media de unidad de toxina por gramo muscular fue de 2,55 U/g. Utilizando este punto de corte, todos los músculos de la extremidad inferior, salvo el flexor largo del primer dedo y el extensor del primer dedo, que son los músculos menos pesados de la extremidad inferior, quedan por debajo de este punto de corte, mientras que de la extremidad superior hay varios músculos que caen por debajo de este punto de corte: son los músculos más pesados, como el deltoides, el dorsal ancho, el redondo mayor, el bíceps y el braquial.

Discusión

Diferentes estudios han demostrado la eficacia de la toxina botulínica tipo A en la espasticidad⁵ y la distonía cervical⁶. Sin embargo, la comunidad científica continúa buscando la forma de mejorar la eficacia de la infiltración de la toxina botulínica tipo A, bien mediante la correcta selección de los músculos a infiltrar en función de los diferentes patrones⁷ mediante el uso de guías técnicas de infiltración⁸, o mediante la aplicación de dosis mayores de las aprobadas⁹. Estos estudios ponen de manifiesto la necesidad de avanzar en el conocimiento para mejorar la

eficacia de la infiltración de toxina botulínica en pacientes con espasticidad y distonía.

Analizando la bibliografía, da la sensación de que ya conseguimos una infiltración adecuada mediante las técnicas de localización (electromiograma, electroestimulación o ultrasonidos¹⁰), y que las estrategias de dilución y de selección de los músculos a infiltrar están muy claras. De forma que debemos pensar en otras líneas a la hora de avanzar. En este sentido, el tamaño muscular debe ser importante a la hora de la selección de la dosis a utilizar. Así, por ejemplo, en la infiltración del patrón flexor plantar en el paciente espástico se infiltra el gemelo medial (68 g), el lateral (32,4 g), el sóleo (131,9 g) y el tibial posterior (42 g) si presenta inversión. Teniendo en cuenta, únicamente el peso de estos músculos deberíamos infiltrar casi la mitad de la dosis en el sóleo, cuando la realidad es que se infiltra la misma dosis en el gemelo medial y el lateral que en el sóleo, y un poco más en el tibial posterior. Estos cuatro músculos están por debajo de la media de unidades por gramo de músculo calculadas, lo cual puede explicar la experiencia clínica de respuestas parciales a la infiltración. Esta situación puede estar motivada por dos circunstancias. En primer lugar, porque no se analiza únicamente el peso muscular, sino que también intervienen el patrón anatómico (mono o biarticular y acción del músculo). Pero existe otro motivo, que es la limitación de la dosis total a utilizar en cada infiltración, fijada en 400 unidades de onabotulinumtoxinA e incobotulinumtoxinA y 1.500 para abobotulinumtoxinA.

Existe una clara diferencia morfológica entre la musculatura de la extremidad inferior y la de la extremidad superior, con músculos mucho más grandes (mayor peso, longitud y diámetro máximo) en la extremidad inferior. Esa diferencia morfológica se manifiesta también en una diferencia en la fuerza ejercida por la musculatura de la extremidad superior y la extremidad inferior¹¹. Sin embargo, las dosis autorizadas para estos grupos musculares no difieren mucho; el bíceps femoral (214 g) tiene una dosis recomendada de abobotulinumtoxinA de 100-400, con una media en vida real de 65 unidades, mientras que el bíceps braquial (34,2 g) tiene una dosis recomendada de abobotulinumtoxinA de 100-400, con una media en vida real de 65 unidades. Parece lógico pensar que si queremos debilitar un músculo con más fuerza y de mayor tamaño, necesitemos más dosis de toxina botulínica.

El efecto de la toxina botulínica se ha demostrado que es dosis-dependiente, algo lógico y conocido. Pittock et al.¹² analizaron el efecto de tres dosis (500-1.000-1.500) de abobotulinumtoxinA en el pie equinovaro tras el ictus, obteniendo los mejores resultados con 1.500 unidades, resultados significativos también con 1.000 unidades y no significativos con 500 unidades.

Para abordar este problema, se están publicando estudios que analizan el uso de dosis más elevadas de toxina botulínica y periodos más flexibles en el tiempo entre infiltraciones. En el estudio TOWER¹³ se concluye que dosis de 800 unidades de incobotulinumtoxinA son seguras, permiten tratar más grupos musculares y mejoran la eficacia de la infiltración, similar a lo que ocurre con el uso de altas dosis de otras toxinas¹⁴. Por su parte, Wissel¹⁵ propone periodos entre infiltraciones de 6 semanas en el manejo de la distonía cervical. Ambas estrategias —el aumento de dosis y los periodos de infiltración más cortos— han demostrado

Tabla 1 Peso (gramos), longitud (centímetros) y diámetro máximo (centímetros) muscular

Músculo	Peso (g)	Longitud (cm)	Diámetro máx (cm)
<i>Extremidad inferior</i>			
Bíceps femoral	214,9	36,8	8,5
Semimembranoso	30	29,5	3
Semitendinoso	64,7	29,6	5,4
Recto femoral	74,1	29,5	5,5
Gracilis	44,35	33,6	5,1
Gemelo medial	68	33	6
Gemelo lateral	32,4	35,1	4
Sóleo	131,9	27,5	8,9
Tibial posterior	42	27,4	3,2
Extensor del primer dedo	10	21,5	2
Flexor largo del primer dedo	17,2	23,3	1,6
Flexo largo de los dedos	8,3	22	1,2
<i>Extremidad superior</i>			
Deltoides	124	12,5	10
Pectoral mayor	69	20	13,7
Dorsal ancho	112,3	25,5	24,5
Redondo mayor	36,5	17,8	5
Bíceps	34,2	25,2	3,9
Bíceps cabeza larga	15,5	22,7	2,9
Bíceps cabeza corta	22,5	25,3	2,7
Braquial	24	15,2	3,7
Braquiorradial	12,8	24,7	2,3
Pronador redondo	13,7	13,1	2,5
Flexor del carpo cubital	9,5	21,6	1,5
Flexor del carpo radial	8,9	23,5	1,8
Flexor superficial de los dedos	19,9	19,6	3,2
Flexor profundo de los dedos	25,75	19,4	3,5
Aductor del pulgar	2,3	3,6	2,3
Flexor largo del pulgar	5,5	17,2	1,5
<i>Cabeza</i>			
Esternocleidomastoideo	13,5	16,2	2,7
Elevador de la escápula	17,5	17,8	3,5
Escaleno	2,5	8,75	1,5

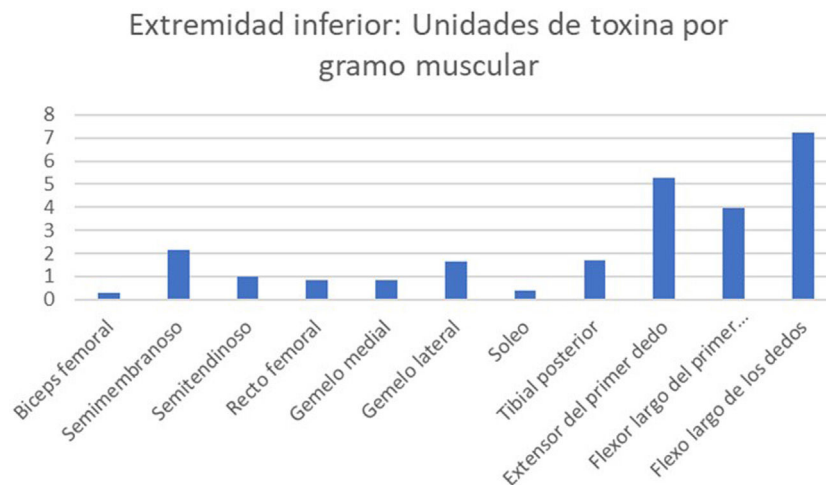
**Figura 1** Unidades de toxina botulínica por gramo muscular en musculatura de extremidad inferior.

Tabla 2 Dosis de toxina botulínica recomendada por músculo y dosis administrada en la vida real⁴

Músculo	Botox (onabotulinumtoxinA)	Xeomin (incobotulinumtoxinA)	Dysport (abobotulinumtoxinA)	Vida real ^{4,b}
<i>Extremidad inferior</i>				
Bíceps femoral			100-400 ^a	65
Semimembranoso			100-400 ^a	65
Semitendinoso			100-400 ^a	65
Recto femoral			100-400	63,3
Gemelo medial	75		100-450	56,5
Gemelo lateral	75		100-450	52,7
Sóleo	75		300-550	53,3
Tibial posterior	75		100-250	71,8
Extensor del primer dedo				52,5
Flexor largo del primer dedo	50		50-200	68,6
Flexor largo de los dedos	50		50-200	60
<i>Extremidad superior</i>				
Deltoides		20-150		58,6
Pectoral mayor		20-200	150-300	58,5
Dorsal ancho		20-150	150-300	64,4
Redondo mayor		20-100		64,4
Bíceps		50-200	200-400	63,5
Braquial		25-100	200-400	45,7
Braquiorradial			100-200	43,7
Pronador redondo		25-75	100-200	42
Flexor del carpo cubital	10-50	20-100	100-200	61,7
Flexor del carpo radial	15-60	25-100	100-200	52,5
Flexor superficial de los dedos	15-50	25-10	100-200	74,9
Flexor profundo de los dedos	15-50	25-100	100-200	75,7
Aductor del pulgar	20	5-30	25-50	39,4
Flexor largo del pulgar	20	10-50	100-200	
<i>Cabeza</i>				
Esternocleidomastoideo				46,4
Elevador de la escápula				34,2
Escaleno				36,5

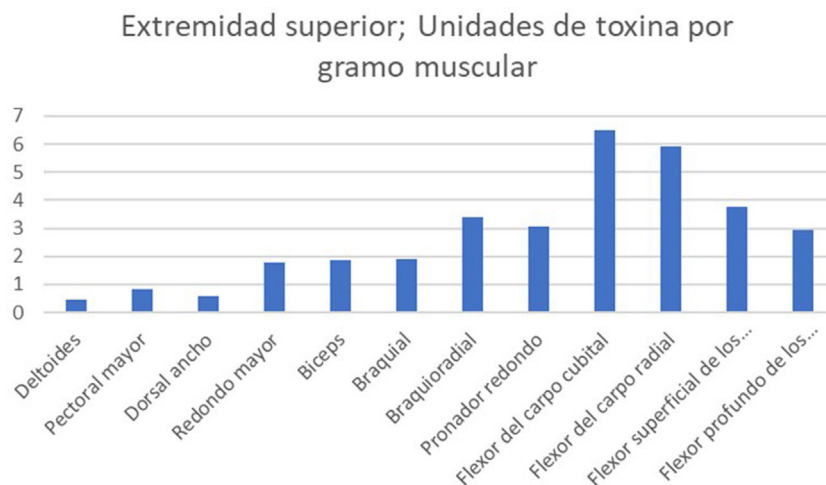
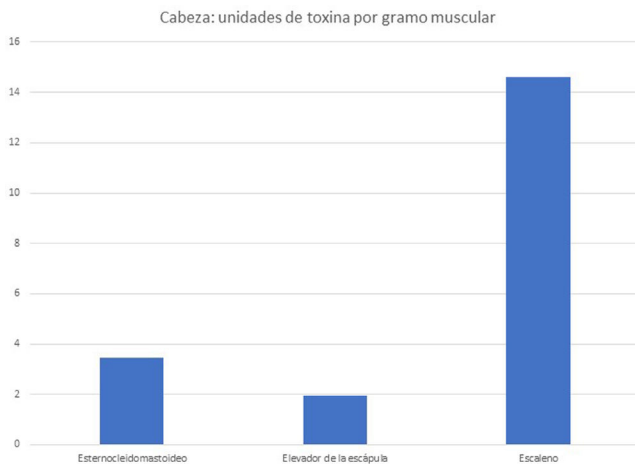
^a Ficha técnica dice isquiotibiales 100-400.^b Incluye solo las toxinas ona e inco.**Figura 2** Unidades de toxina botulínica por gramo muscular en musculatura de extremidad superior.

Tabla 3 Unidades de toxina por gramo muscular ordenados de menor a mayor. Excluidos el escaleno y el aductor del pulgar

Unidades de toxina por gramo	Músculo
0,30246626	Bíceps femoral
0,40409401	Sóleo
0,47258065	Deltoides
0,57346394	Dorsal ancho
0,83088235	Gemelo medial
0,84782609	Pectoral mayor
0,85425101	Recto femoral
1,00463679	Semitendinoso
1,62654321	Gemelo lateral
1,70952381	Tibial posterior
1,76438356	Redondo mayor
1,85672515	Bíceps
1,90416667	Braquial
1,95428571	Elevador de la escápula
2,16666667	Semimembranoso
2,93980583	Flexor profundo de los dedos
3,06569343	Pronador redondo
3,4140625	Braquiorradial
3,43703704	Esternocleidomastoideo
3,7638191	Flexor superficial de los dedos
3,98837209	Flexor largo del primer dedo
5,25	Extensor del primer dedo
5,8988764	Flexor del carpo radial
6,49473684	Flexor del carpo cubital
7,22891566	Flexo largo de los dedos

**Figura 3** Unidades de toxina botulínica por gramo muscular en musculatura de cabeza.

ser eficaces y no tener efectos secundarios importantes en pacientes seleccionados.

Sin embargo, no todo debe fiarse al aumento de la dosis de toxina botulínica, pues este incremento puede llevar a efectos secundarios indeseados, como una mayor debilidad o difusión sistémica de la toxina, si bien estudios dirigidos a valorar este aspecto concluyen que es un riesgo bajo¹⁶.

Hasta que dosis elevadas de toxina botulínica no estén autorizadas debemos redistribuir, como hacemos hasta ahora, las dosis de la forma más razonable, teniendo en

cuenta la función anatómica de cada músculo, el patrón espástico/distónico y la mejor forma de optimizar la toxina, donde debemos incluir también la estructura morfológica (peso y longitud) de los músculos a infiltrar.

La mayor limitación del presente trabajo es que se trata de un único paciente, que no padecía espasticidad ni distonía cervical, a la hora de valorar la morfología muscular. Deben realizarse estudios futuros para valorar si la morfología muscular debe ser tenida en cuenta a la hora de la infiltración de toxina botulínica para la espasticidad y la distonía, siendo probablemente la ecografía muscular la mejor forma de medir dicha morfología¹⁷.

Por otro lado, el estudio muscular se realizó en una paciente sin afectación neurológica. Sabemos que la espasticidad genera cambios en el tejido muscular, por varios motivos, entre los que se encuentran el daño neurológico propiamente dicho que reduce el control motor voluntario, la inmovilización relativa por la hemiparesia y por el desuso de dicho músculo¹⁸, lo que se conoce como el círculo vicioso de paresia-desuso-paresia. Si bien cabe esperar que este fenómeno afecte por igual a todos los músculos.

Podemos concluir que, a pesar de existir diferencias morfológicas significativas (peso, longitud y diámetro máximo) entre los músculos de la extremidad inferior, la extremidad superior y la cabeza, las dosis de toxina botulínica tipo A infiltradas por músculo son muy similares, lo cual hace que la unidad de toxina recibida por gramo muscular sea muy variable. Esta variabilidad ocurre en las diferentes toxinas del grupo A.

Financiación

Para la realización de este artículo y lo que en él se expone, no se ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Drachman DB. Pharmacological denervation of skeletal muscle in chick embryos treated with botulinum toxin. *Trans Am Neurol Assoc.* 1965;90:241–2. PMID: 5323372.
2. 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>.
3. Esquenazi A, Alfaro A, Ayyoub Z, Charles D, Dashtipour K, Graham GD, et al. OnabotulinumtoxinA for lower limb spasticity: Guidance from a Delphi panel approach. *PM R.* 2017;9:960–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2017.02.014>.
4. Dressler D, Altavista MC, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, et al. Consensus guidelines for botulinum toxin therapy: General algorithms and dosing tables for dystonia and spasticity. *J Neural Transm (Vienna).* 2021;128:321–35, <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-021-02312-4>.
5. Sun LC, Chen R, Fu C, Chen Y, Wu Q, Chen R, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for limb spasticity after stroke: A meta-analysis of randomized

- controlled trials. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8329306, <http://dx.doi.org/10.1155/2019/8329306>.
6. Castela M, Marques RE, Duarte GS, Rodrigues FB, Ferreira J, Sampaio C, et al. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD003633, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003633.pub3>.
 7. Esquenazi A, Alfaro A, Ayyoub Z, Charles D, Dashtipour K, Graham GD, et al. OnabotulinumtoxinA for lower limb spasticity: Guidance from a Delphi panel approach. *PM R*. 2017;9:960–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2017.02.014>.
 8. Alter KE, Karp BI. Ultrasound guidance for botulinum neurotoxin chemodenervation procedures. *Toxins (Basel)*. 2017;10:18, <http://dx.doi.org/10.3390/toxins10010018>.
 9. Santamato A, Micello MF, Ranieri M, Valeno G, Albano A, Baricich A, et al. Employment of higher doses of botulinum toxin type A to reduce spasticity after stroke. *J Neurol Sci*. 2015;350:1–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.01.033>.
 10. Lim EC, Quek AM, Seet RC. Accurate targeting of botulinum toxin injections: How to and why. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(Suppl 1):S34–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.06.016>.
 11. Candow DG, Chilibeck PD. Differences in size, strength, and power of upper and lower body muscle groups in young and older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60:148–56, <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/60.2.148>.
 12. Pittock SJ, Moore AP, Hardiman O, Ehler E, Kovac M, Bojakowski J, et al. A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15:289–300, <http://dx.doi.org/10.1159/000069495>.
 13. Wissel J, Bensmail D, Ferreira JJ, Molteni F, Satkunam L, Moraleda S, et al., TOWER study investigators. Safety and efficacy of incobotulinumtoxinA doses up to 800U in limb spasticity: The TOWER study. *Neurology*. 2017;88:1321–8, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000003789>.
 14. Chiu SY, Patel B, Burns MR, Legacy J, Wagle Shukla A, Ramirez-Zamora A, et al. High-dose botulinum toxin therapy: Safety benefit, and endurance of efficacy. *Tremor Other Hyperkines Mov (N Y)*. 2020;10, <http://dx.doi.org/10.7916/tohm.v0.749>.
 15. Wissel J. Towards flexible and tailored botulinum neurotoxin dosing regimens for focal dystonia and spasticity — Insights from recent studies. *Toxicon*. 2018;147:100–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.01.018>.
 16. Baricich A, Picelli A, Santamato A, Carda S, de Sire A, Smania N, et al. Safety profile of high-dose botulinum toxin type A in post-stroke spasticity treatment. *Clin Drug Investig*. 2018;38:991–1000, <http://dx.doi.org/10.1007/s40261-018-0701-x>.
 17. Körting C, Schlippe M, Petersson S, Pennati GV, Tarassova O, Arndt A, et al. In vivo muscle morphology comparison in post-stroke survivors using ultrasonography and diffusion tensor imaging. *Sci Rep*. 2019;9:11836, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-47968-x>. PMID: 31413264; PMCID: PMC6694129.
 18. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve*. 2005;31:535–51, <http://dx.doi.org/10.1002/mus.20284>.