

de modificaciones en la concentración de NGF que dependen del progreso de la enfermedad. Se propone un modelo de los cambios en el contenido del NGF durante los procesos neurodegenerativos. [REV NEUROL 2004; 38: 957-71]

**Palabras clave.** Enfermedad de Alzheimer. Enfermedad de Huntington. Enfermedad de Parkinson. Neurodegeneración. Neurorestauración. NGF.

acompanhadas de alterações nos níveis de NGF, que dependem do grau de progressão da doença. Propõe-se um modelo das alterações no conteúdo de NGF durante os processos neurodegenerativos. [REV NEUROL 2004; 38: 957-71]

**Palavras chave.** Doença de Alzheimer. Doença de Huntington. Doença de Parkinson. Neurodegeneração. Neurorestauração. NGF.

## Guía terapéutica de la espasticidad del adulto con toxina botulínica

M. Aguilar-Barberá<sup>a</sup>, I. Bori-Fortuny<sup>b</sup>, V. García-Aymerich<sup>c</sup>, P.J. García-Ruiz Espiga<sup>d</sup>,  
R. Garreta-Figuera<sup>a</sup>, A. Herrera-Galante<sup>e</sup>, G. Lanzas-Melendo<sup>f</sup>, I. de Miguel-León<sup>c</sup>,  
F. Miquel-Rodríguez<sup>b</sup>, S.I. Pascual-Pascual<sup>g</sup>, P. Póo<sup>h</sup>, F. Vivancos-Matellano<sup>g</sup>

### GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF SPASTICITY IN ADULTS USING BOTULINUM TOXIN

**Summary.** Aims. The introduction of Botulinum toxin type A (BTA) in the treatment of spasticity in adults was a large step forward in Neurology and it is currently seen as the first choice treatment in focal spasticity. In an attempt to achieve the optimisation of this therapeutic resource, different clinical guidelines have been drawn up which include reviews of the evidence available about the indications and use of BTA. Spasticity is characterised by the presence of involuntary muscular hyperactivity that is often associated to pain, deformity and functional disability. From the clinical point of view, the advantages of BTA are obvious (ease of use and dosage determination, long lasting effects, reversibility should the response be inappropriate, etc.) and far outweigh its drawbacks. It can only be used after a proper selection of patients, of the therapeutic aims and of the muscular areas to be treated, and a tailor-made programme of rehabilitation must also be drawn up. Increasing experience in its use suggests that its early administration is effective in preventing or reducing the complications arising from spasticity. Conclusions. BTA is effective in the treatment of spasticity and plays a significant role if the clinical objectives involve functional aspects. At present a large amount of well-documented experience concerning its indications, effects and safety in clinical practice is already available. [REV NEUROL 2004; 38: 971-8]

**Key words.** Aims. Botulinum toxin type A. Clinical guidelines. Recommended doses. Selection of patients. Spasticity.

### INTRODUCCIÓN

Numerosas publicaciones han demostrado que la toxina botulínica (TB) es eficaz en el control de cualquier hiperactividad motora focal o segmentaria. Su introducción en el tratamiento de la espasticidad ha supuesto un avance significativo en las perspectivas de mejoría de la calidad de vida de estos pacientes. Los fármacos administrados por vía oral presentan numerosos efectos adversos y son poco eficaces en la reducción de la espasticidad, por lo que su administración no es generalizada y se emplean como tratamientos complementarios que, en muchos casos, abandona el paciente. Las ventajas de la TB son evidentes: facilidad de uso en pacientes ambulatorios, razonable duración de su efecto, facilidad de dosificación personalizada, reversibilidad de su efecto en caso de respuesta inadecuada, escasez de efectos adversos, facilidad de integración con otros tratamientos, eficacia con independen-

cia de la etiología, etc. Sus ventajas superan ampliamente los escasos inconvenientes: coste relativamente elevado, incomodidad de las múltiples infiltraciones o imposibilidad de aplicación generalizada. La creciente experiencia en su uso sugiere que su administración precoz es eficaz para evitar o reducir en la medida de lo posible las graves complicaciones de la espasticidad: contracturas fijas, retracciones, deformidades, escaras, etc.

### ESPASTICIDAD

#### Patofisiología

La espasticidad, en sentido estricto, se define como un incremento del tono muscular dependiente de la velocidad, asociado a un reflejo miotático exagerado [1], y forma parte del síndrome de la motoneurona superior [1-4]. Su patofisiología no se conoce con precisión, pero es evidente que intervienen, entre otras estructuras, el tronco cerebral y la médula espinal. En la formación reticular bulbar medial se localiza un centro cuya activación produce una reducción en el tono muscular: es el centro inhibitorio. En la misma área, pero localizada más lateralmente, existe una zona más difusa cuya activación incrementa el tono muscular [5]. La corteza, fundamentalmente el córtex premotor (área 6), activa el área inhibitoria reticular mediante fibras yuxtapiramidales; estas fibras son vitales para el mantenimiento de un tono motor adecuado [6,7]. La destrucción de las áreas premotoras o de las vías yuxtapiramidales impide la

Recibido: 23.12.03. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 06.02.04.

<sup>a</sup> Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa, Barcelona. <sup>b</sup> Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>c</sup> Hospital La Fe. Valencia. <sup>d</sup> Fundación Jiménez Díaz. Madrid. <sup>e</sup> Hospital Carlos Haya. Málaga. <sup>f</sup> Hospital Central de la Defensa. Madrid. <sup>g</sup> Hospital La Paz. Madrid. <sup>h</sup> Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Ll., Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Pedro J. García Ruiz. Servicio de Neurología. Fundación Jiménez Díaz. Avda. Reyes Católicos, 2. E-28040 Madrid. E-mail: pgarcia@fjd.es.

© 2004, REVISTA DE NEUROLOGÍA

**Tabla I.** Patrones clínicos en la espasticidad.

Extremidades superiores	Extremidades inferiores
Hombro aducido/rotado internamente	Cadera flexionada
Codo flexionado	Rodilla flexionada
Antebrazo pronado	Muslos aducidos
Muñeca flexionada	Rodilla rígida (extendida)
Pulgar en palma	Pie equinvaro
Mano en puño	Hiperextensión del dedo gordo
	Dedos en garra

activación del área reticular inhibidora del tono; en consecuencia, las áreas laterales activadoras actúan sin freno e incrementan el tono muscular [2,5,6].

La espasticidad suele acompañar a la paresia [1-4] como parte del síndrome de la neurona motora superior, no siempre en la misma proporción. Así, en la parálisis infantil y tras un traumatismo craneoencefálico (TCE) o lesión medular, la espasticidad es el elemento preponderante, mientras que tras un accidente cerebrovascular (ACV), la paresia es el síntoma predominante.

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico clínico de la espasticidad no suele ser difícil. El elemento fundamental es el incremento de resistencia muscular dependiente de la velocidad que coexiste con hiperreflexia [1-6]. Su diagnóstico diferencial se plantea con otras formas de hipertonia, incluida la rigidez o el aumento del tono plástico y continuo independiente de la velocidad que se observa, fundamentalmente, en las alteraciones de los ganglios basales, y la distonía. La distonía puede parecerse a la espasticidad. Se define como una contracción muscular, generalmente fluctuante, que induce posturas anormales [8,9] en la que no suele existir un incremento de la resistencia muscular ni hay hiperreflexia. Estas tres formas de hipertonia (distonía, rigidez y espasticidad) pueden coincidir en un mismo paciente. Hay que realizar, además, el diagnóstico diferencial con otras contracturas secundarias a patología osteoarticular y con el síndrome del hombre rígido (*stiff man*) [6].

### Evolución natural y patrones de espasticidad

La espasticidad es un fenómeno dinámico y cambiante con múltiples factores que influyen sobre ella. Su valoración tiene que tener en cuenta todos estos aspectos, así como el hecho de que su evolución natural hacia la cronicidad se acompaña de fenómenos estáticos por alteraciones de las propiedades reológicas de los tejidos blandos (elasticidad, plasticidad y viscosidad). Cuando la contractura es fija, las posibilidades de tratamiento disminuyen sustancialmente [9].

La espasticidad se presenta en multitud de patrones [10], resumidos en la tabla I; el miembro superior suele situarse en aducción y rotación interna; otras veces, la espasticidad es más limitada y afecta a la musculatura propia de la mano o los dedos (deformidad del pulgar incluido o en la palma). En el miembro inferior, la postura típica incluye el equino-varo. A veces se presentan patrones distintos; por ejemplo, contractura de los isquiotibiales (rodilla en flexión), frecuente en los niños. Realmente, cualquier

**Tabla II.** Escala de Ashworth.

0. No hay incremento de tono
1. Ligero incremento del tono, puede haber limitación ( <i>catch</i> ) en flexión-extensión
2. Incremento moderado del tono, se completa el arco de movimiento
3. Incremento marcado del tono, es difícil completar arco
4. Contractura fija

**Tabla III.** Modelo de recogida de datos de las evaluaciones de espasticidad.

	Fechas
Extensores codo	
Flexores carpo	
Extensores carpo	
Flexor dedos	
Extensor dedos	
Aductor pierna	
Extensor rodilla	
Flexores rodilla	
Extensores pie	
Flexores pie	
Inversores pie	

grupo muscular puede afectarse, incluso la musculatura laríngea. El conocimiento de los músculos responsables de cada patrón permite seleccionar con precisión la musculatura a tratar [11].

### Evaluación

La evaluación de la espasticidad es un tema importante que condiciona la estrategia terapéutica a seguir. Las escalas que se usan son, generalmente, poco objetivas y con variabilidad interobservador. A pesar de las limitaciones referidas, posiblemente la escala de Ashworth sea la más conocida y utilizada [12-14]. Existe la posibilidad de utilizar métodos más precisos y objetivos si se dispone de un laboratorio de biomecánica, todavía de uso poco habitual en nuestro medio (Tablas II y III).

La capacidad funcional es un aspecto básico en toda evaluación. Si el paciente es ambulante, la musculatura de la marcha tiene interés prioritario (gemelos, tibial posterior, isquiotibiales, etc.); si el paciente no es ambulante, hay que concentrarse en los grupos musculares que faciliten la labor a los cuidadores (p. ej., los aductores en la higiene). En general, en el miembro superior, el grado de paresia indica qué áreas hay que tratar; no tiene mucho sentido concentrarse en los flexores de los dedos si la mano está completamente parálisis. En cualquier caso, hay que tratar las áreas cuya contractura produzca problemas mecánicos (p. ej., erosión de la palma de la mano) o dolor. Es recomendable utilizar escalas funcionales (Barthel, Brunnstrom, Fugl-Meyer, FIM, etc.) y escalas de evaluación del dolor [13-19].

La evaluación del calzado es importante y da pistas sobre la musculatura afectada; un equino-varo produce erosión del

**Tabla IV.** Posibilidades teóricas del tratamiento de la espasticidad.

Tratamientos sistémicos	
Actúan sobre el sistema del GABA	
	Benzodicepinas (GABA <sub>A</sub> )
	Baclofeno –Lioresal– (GABA <sub>B</sub> )
	Progabide (GABA <sub>B</sub> )
	Tiagabina (afecta la recaptación)
	Gabapentina (acción no conocida)
	Carisoprodol
Afectan al flujo iónico	
	Riluzol (canales de Na <sup>+</sup> )
	Dantroleno (canales de Ca <sup>++</sup> )
	Lamotrigina (canales de Na <sup>+</sup> y Ca <sup>++</sup> )
	Fenitoína (canales de Na <sup>+</sup> )
Actúan sobre las monoaminas (α-adrenérgicos)	
	Tizanidina
	Clonidina
Actúan sobre los aminoácidos excitatorios	
	Orfenadrina
	Fenotiacinas
	Ciclobenzaprina
	Cannabis
Tratamientos locales	
Bloquean reversiblemente los canales iónicos	
	Agentes anestésicos locales
	Lidocaína
	Bupivacaína
Bloquean lesionando la terminación nerviosa	
	Alcohol
	Fenol
Modulan la neurotransmisión	
	Toxina botulínica
	Conotoxina
	Bungarotoxina
	Gefirotóxina

calzado en el área externa y un equino puro en el área anterior. La videofilmación (descalzo) es deseable para evaluar al paciente a lo largo del tiempo. Hay que filmar al paciente en sentido frontal y lateral al menos 2 minutos (realizar la filmación con carteles y fecha y pedir siempre el consentimiento escrito –anexo–).

Un objetivo fundamental es conseguir una mejora de la calidad de vida, tanto del paciente como de su cuidador. Existe un vacío en cuanto a escalas específicas de calidad de vida en la espasticidad, por lo que es importantísimo conocer la opinión del paciente y de sus cuidadores para consensuar los objetivos terapéuticos.

**TOXINA BOTULÍNICA**

*Base racional del tratamiento de la espasticidad*

La fisiopatología de la espasticidad sólo se conoce parcialmente. En el SNC, es evidente que algunos núcleos del tronco ya comentados intervienen en su génesis, pero los sistemas de neurotransmisión implicados no se conocen en su totalidad –seguramente interviene el sistema glutamatérgico como excitador y el sistema gabérgico como inhibidor, además de otros, incluido el sistema noradrenérgico, la 5-HT, etc.– [1-6]. En la médula, los sistemas son más simples y mejor conocidos: aquí se sabe que el GABA interviene en las interneuronas inhibitoras, y que las motoneuronas actúan seguramente mediante glutamato. Sea cual sea el mecanismo central, es evidente que la vía final es la conexión neuromuscular; por tanto, parece claro que la modulación de la neurotransmisión muscular es la estrategia más prometedora. Los fármacos empleados por vía oral en el tratamiento de la espasticidad –diazepam, baclofeno, tizanidina y otros– actúan en varios puntos y su selectividad es pobre. En cualquier caso, las posibilidades teóricas de tratamiento se resumen en la tabla IV [1,20,21].

Teóricamente, se podrían usar fármacos que redujeran o inhibieran la transmisión neuromuscular (anestésicos, aminoglucósidos, etc.); pero, o bien, su especificidad es pobre, o sus efectos secundarios son acusados. La mejor posibilidad parece el empleo de neurotoxinas; algunas neurotoxinas son exquisitamente específicas en la inhibición de la transmisión neuromuscular. Las neurotoxinas más investigadas son la TB, la α-bungarotoxina, la α-conotoxina, la ω-conotoxina y la gefirotóxina [22,23]. La mayor parte de ellas actúan inhibiendo canales de Ca<sup>++</sup> dependientes de voltaje o interfieren con la liberación de acetilcolina del botón sináptico. Hasta el momento, la TB –realmente las TB, ya que existen varios serotipos– es la única que se ha empleado ampliamente en la clínica en el ser humano [24,25].

*Mecanismo de acción de la toxina botulínica*

La toxina botulínica tipo A (TBA) posee un mecanismo de acción fascinante. La TBA consta de dos cadenas, una cadena ligera (50 kDa) y una cadena pesada (100 kDa), ligadas por un puente disulfuro [26-30]. La cadena pesada actúa uniéndose a receptores específicos en la membrana presináptica. Una vez ligada, la TBA penetra en la célula mediante endosomas [31], donde la cadena ligera se libera para poder así acceder al citosol y llevar a cabo su actividad enzimática. La cadena ligera desacopla el mecanismo de liberación de la acetilcolina al fragmentar una proteína diana –SNAP-25, proteína asociada al sinaptosoma de 25 kDa–, que sirve de ‘punto de ataque’ a la vesícula de acetilcolina; sin ella, la vesícula no puede fusionarse con la membrana presináptica ni liberar su carga [26-31]. Fisiológicamente, la TBA produce una denervación y, en consecuencia, una atrofia muscular sin causar fibrosis [32-34]. No obstante, con el paso del tiempo, el axón se regenera y emite nuevas prolongaciones que vuelven a inervar.

var la fibra muscular [34]. Finalmente, la actividad vesicular se reinstaura en las terminales nerviosas originales, las nuevas prolongaciones desaparecen y la placa neuromuscular recupera su funcionalidad original [34]. El efecto clínico de la TBA oscila entre 3-6 meses, tiempo necesario para la completa re-inervación.

Existen en la actualidad otros serotipos de TB ya en uso o en investigación clínica avanzada, incluida la TB B y F; la toxina B se diferencia del TBA por un mecanismo de acción ligeramente distinto, ya que actúa fundamentalmente sobre la sinaptobrevina, otra de las proteínas asociadas a la liberación de las vesículas presinápticas [9].

### Selección de los pacientes

La selección de los pacientes ha de hacerse en función de criterios funcionales. Los pacientes que se deben tratar son aquellos con problemas concretos cuyo alivio suponga una mejoría en la calidad de vida. Por ejemplo, no tiene sentido tratar un paciente hemipléjico ya estabilizado si no existe un claro objetivo terapéutico (alivio de un equino que suponga un impedimento en la marcha, existencia de un flexo de rodilla que suponga problemas en la sedentación, existencia de dedos en garra, pulgar incluido etc.). La espasticidad en los miembros inferiores muchas veces ayuda y no dificulta la deambulación. Por otra parte, la espasticidad en los miembros superiores es irrelevante si el miembro no es funcional y no existen problemas mecánicos significativos (erosiones, dolor). El paciente y el cuidador han de ser suficientemente colaboradores y tener claros los objetivos reales.

### Objetivos del tratamiento

Existen varios elementos claves; los objetivos más importantes son:

1. Mejoría funcional de una discapacidad concreta (p. ej., contractura de aductores que suponga dificultad para la higiene, contractura del tibial posterior que suponga inversión grave e incapacitante del pie, contractura de los isquiotibiales que impida la sedentación).
2. Mejoría de contracturas que provoquen erosiones ('pulgar incluido', dedo gordo del pie en extensión forzada, garra plantar, etc.).
3. Alivio del dolor secundario a la espasticidad.
4. Disminución de los espasmos musculares (hecho frecuente en los pacientes lesionados medulares y en los pacientes con esclerosis múltiple).

### Selección de áreas musculares

En general, hay que seleccionar aquellos grupos musculares que tengan más posibilidades de responder al tratamiento, y tener en cuenta los siguientes factores:

1. Los grupos musculares con contractura dinámica (reductible) responden mejor.
2. Los grupos musculares pequeños o medianos responden mejor que los grandes (algunos grupos musculares requieren una dosis de TBA muy elevada; p. ej., el psoas y el cuádriceps).

En cualquier caso, conviene concentrarse en un número limitado de grupos musculares; se aconseja no infiltrar más de cuatro grupos, con objeto de no dividir excesivamente la dosis de TBA disponible.

### Uso del electromiograma y de atlas de electromiografía

El uso de electromiograma (EMG) no es siempre necesario. El EMG lo recomendamos para los siguientes supuestos:

1. Dudas sobre el papel de un músculo concreto en una postura anormal (p. ej., el EMG es útil para explorar el papel del tibial posterior en un equino varo).
2. Al infiltrar músculos profundos (tibial posterior, pronadores).

El EMG no suele ser necesario en la infiltración de músculos superficiales (gemelos, isquiotibiales); pero, no obstante, se recomienda al comenzar la práctica clínica.

El uso de atlas de electromiografía es fundamental en todos los casos, ya que permite una vía segura de abordaje de cada músculo individual.

### Manejo y dilución apropiadas

Creemos recomendable que cada clínico se familiarice con una dilución particular, ya que no existe una regla fija. La dilución estándar es de 100 unidades de TBA (Botox<sup>®</sup>, Allergan) en 1 o 2 cm<sup>3</sup> de suero salino al 0,9%, lo que representa 100-50 U/cm<sup>3</sup>. Hay que tener en cuenta que diluciones mayores permiten más precisión en la dosis (p. ej., 100 en 4 cm<sup>3</sup>), pero el salino a menudo produce dolor, sobre todo en los músculos pequeños. Como regla general, siempre hay que marcar en el envase la dilución empleada; en caso contrario, pueden producirse errores graves (cabe, en lo posible, que más de un clínico use el mismo envase). Antes de abrir el envase, hay que calcular con exactitud la dosis a emplear; un envase ya abierto tiene una vida útil corta (cuatro horas, según la ficha técnica). Conviene, al añadir el suero salino, evitar la producción de espuma (¡no agitar!), para no desnaturalizar el producto. Aunque no se ha demostrado que el número de puntos de infiltración en un grupo muscular influya en el resultado clínico, la ficha técnica del producto recomienda no infiltrar más de 50 unidades por punto [35].

### Dosis totales y parciales

La dosis máxima total por sesión en niños se calcula en aproximadamente 12 U/kg (dosis máxima por sesión: 300 U de Botox [36]).

La dosis máxima total por sesión en adultos se ha establecido en 400 U de Botox [37].

La dosis máxima por sesión en músculos individuales para adultos sigue las siguientes normas generales:

- *Músculos grandes (psoas, cuádriceps, aductores, gemelos)*: dosis de 100-200 U de Botox.
- *Músculos medianos (tibial posterior, flexor de los dedos, pronador)*: 50-100 U de Botox.
- *Músculos pequeños (muscultura intrínseca de la mano)*: 10-25 U de Botox.

La tabla V incluye las dosis recomendadas en adultos, y la tabla VI, las dosis en niños. Estas dosis son específicas para Botox. Las dosis de las otras TBA comercialmente disponibles (con inclusión de Dysport<sup>®</sup>) no son equivalentes (para información sobre Dysport, consultar [38]).

### Intervalo de infiltraciones

La duración media del efecto clínico de la TBA oscila entre tres y seis meses. Por ello, el intervalo mínimo aconsejado de infiltración es de tres meses, tanto en niños como en adultos. No creemos aconsejable intervalos más cortos, ya que los resulta-

**Tabla V.** Dosis recomendadas en adultos. Dosis media (mínima eficaz y máxima) por músculo habitualmente infiltrado en adultos.

Músculo	Unidades de Botox	Puntos de inyección
<b>Cuello</b>		
ECM	40 U ( 25-100 U )	2-3
Trapezio	60 U (50-100 U)	2-3
Escaleno	40 U (25-100 U)	2-3
Esplenio	60 U (50-150 U)	2-3
Elevador de la escápula	60 U (50-100)	2
<b>Extremidades superiores</b>		
<b>Hombro</b>		
Deltoides	70 U (50-100 U)	3
Pectoral mayor	75 U (50-100 U)	2
<b>Codo (flexores)</b>		
Biceps braquial	100 U (75-200 U)	2-3
Supinador largo	50 U (25-75 U)	1-2
<b>Muñeca-dedos: epitrocleares</b>		
Dosis total grupo	160 U (100-300 U)	
Pronador redondo	30 U (20-70 U)	1-2
Palmar mayor	30 U (20-70 U)	1-2
Palmar menor	20 U (15-50 U)	1-2
Flexor superficial de los dedos	30 U (20-70 U)	1-2
Flexor profundo de los dedos	30 U (20-70 U)	1-2
Cubital anterior	30 U (20-70 U)	1-2
Eminencia tenar (flexor corto, largo del pulgar aductor, oponente)	25 U (10-50 U)	1/músculo 5-10/músculo oponente)
<b>Extremidades inferiores</b>		
<b>Cadera</b>		
Iliaco	100 U (50-200)	2
Psoas	100 U (50-200 U)	2
Aductores	150 U (100-200 U)	2-4
<b>Rodilla</b>		
Isquiotibiales	100 U (50-200 U)	2-4
<b>Pie (equino, equinovaro, garra, valgus)</b>		
Gastrosóleo	150 U (100-200 U)	3-6
Tibial posterior	50 U (30-100 U)	1-2
Peroneo lateral corto	50 U (25-100 U)	1-2
Peroneo lateral largo	50 U (25-100 U)	1-2
Flexor común de los dedos	50 U (30-75 U)	1-2
Flexor propio del 1.º dedo	40 U (20-75 U)	1-2
Extensor propio del 1.º dedo	40 U (20-75 U)	1-2
<b>Dosis máxima</b>		
Total	400 U	
Por músculo	200 U	
Por punto de inyección	50 U	

Estas dosis son las recomendadas para la infiltración de TBA (Botox). En músculos aislados, si se infiltran varios grupos musculares, las dosis deben ajustarse de acuerdo a la cantidad global de TBA (Botox) administrada.

**Tabla VI.** Dosis recomendadas en niños (modificadas del Grupo de Estudio de Espasticidad).

Músculo	U/kg de peso corporal de Botox <sup>a</sup>	Puntos de inyección
Gastrosóleo	3-6 U	2-4
Tibial posterior	1-2 U	1
Aductores	2-3 U	2
Isquiotibiales	2-3 U	2-3
Bíceps braquial	3 U	2
Braquiorradial	2-3 U	1-2
Deltoides	2-3 U	3
Flexores del carpo (dosis a repartir entre los músculos)	2-3 U	2-4
Flexores de los dedos	1-2 U	1-2
Pronador redondo	1 U	1-2
Eminencia tenar	1-2 U	1
Otros músculos pequeños	0,5-1 U	1
<b>Dosis máxima</b>		
Total	12 U/kg, sin superar 300 U	
Por músculo	200-300 U	
Por punto de inyección	50 U	

<sup>a</sup> La dosis de la otra toxina botulínica A (Dysport) no es equivalente. Consultar la bibliografía recomendada.

dos son más imprecisos y aumenta la posibilidad de aparición de anticuerpos. Si el resultado de una infiltración es dudoso, es más conveniente esperar el tiempo suficiente (mínimo, tres meses) para una nueva aplicación.

#### **Efectos secundarios previsible e imprevisible**

La mayor parte de los efectos secundarios son previsible y poco frecuentes. Los más habituales son:

- *Dolor local en el punto de inyección.* Este efecto es muy breve y suele deberse al suero salino infiltrado, no a la TBA.
- *Paresia.* Se considera que el efecto de la TBA está ligado al grado de atrofia muscular y paresia que produce. Siempre se espera un cierto grado de atrofia muscular y paresia, en general, poco relevantes funcionalmente; pero, un exceso de dosis o una incorrecta selección de la musculatura puede inducir una paresia relevante que, en cualquier caso, es reversible. Es obligado avisar al paciente y a la familia sobre este efecto.

Los efectos secundarios imprevisible y poco frecuentes incluyen:

- Reacción inflamatoria local, especialmente tendinitis (cuidado en los isquiotibiales), por lo que se ha de infiltrar la masa muscular, nunca el tendón.
- Reacciones sistémicas ocasionales, que incluyen irritabilidad, estreñimiento, a veces fiebre. Muy rara vez, plexitis (posiblemente mediada por el sistema inmunitario, plexitis asociada a TB).

- Cuadro general pseudogripal, normalmente leve que mejora espontáneamente.

Es necesario que el paciente firme un consentimiento informado que incluya, al menos, los efectos previsibles e imprevisibles, los objetivos del tratamiento y la duración del efecto.

### Fallos del tratamiento

A pesar de una buena selección de pacientes y una buena técnica de infiltración, el tratamiento puede no ser eficaz. Algunas de las razones del fallo del tratamiento son las siguientes:

1. *Contractura estática fija (irreductible)*. En la espasticidad evolucionada, las propiedades mecánicas del músculo pueden cambiar y, a veces, se instaura una fibrosis. No es esperable que la contractura fija responda a la TBA
2. *Selección incorrecta del grupo muscular tratado*. Los patrones de espasticidad son múltiples; con frecuencia, un mismo patrón obedece a la contractura de distintos músculos (un equino suele ser secundario a la contractura de los gemelos, el tibial posterior, el tibial anterior o una combinación de ellos).
3. *Dosis incorrecta*. No se recomienda efectuar 'infiltraciones de prueba' con dosis reducidas (Tablas V y VI).
4. *Expectativas irreales*. La TBA es un tratamiento sintomático potente, pero limitado por una dosis máxima práctica. El paciente puede sentir como fallo terapéutico la falta de alivio de una espasticidad generalizada.
5. *Anticuerpos antitoxina*. Se verá en el próximo apartado.
6. *Mala conservación o manejo del fármaco*.
7. *Abandono o ausencia del tratamiento rehabilitador*.

### Anticuerpos antitoxina. Tests clínicos

Un pequeño porcentaje de los pacientes puede desarrollar anticuerpos contra la TBA. De estos pacientes, algunos pierden el beneficio terapéutico [39]. Parece que las infiltraciones frecuentes favorecen este hecho; por eso, se recomienda ajustarse al calendario aconsejado (no infiltrar con una cadencia inferior a tres meses y no administrar dosis superiores a las aconsejadas). Existen test biológicos que objetivan la presencia de anticuerpos, pero en la actualidad son poco prácticos. Un test sencillo para evidenciar la presencia de resistencia clínica es el 'test de las arrugas frontales'. Se infiltra una pequeña cantidad de TBA (15-20 U de Botox) en el corrugador fron-

tal; en un paciente sin resistencia, las arrugas desaparecen en 1-2 semanas. Si esto no ocurriera, podríamos inferir la presencia de resistencia secundaria a anticuerpos. Aquellos pacientes refractarios pueden conseguir de nuevo beneficio terapéutico al suspender temporalmente la administración de TBA durante 6-12 meses [40].

### Ensayos clínicos sobre la toxina en la espasticidad

Existen ensayos abiertos y aleatorizados tanto en niños [41-50] como en adultos [51-57]. La TBA es, actualmente, una terapia aceptada en niños con parálisis cerebral y en la espasticidad en el adulto. Recientemente, un grupo internacional ha editado unos consejos genéricos sobre el empleo de la TBA en la espasticidad [58].

### Recomendaciones finales

1. Comenzar con pacientes bien conocidos, con patrones de espasticidad simples (p. ej., equino puro).
2. Se recomienda reservar un día para las infiltraciones y concentrar los pacientes a tratar; eso permite un mejor aprovechamiento de la TBA.
3. No tratar si no se está seguro de qué músculos infiltrar. No tratar a ciegas.
4. Informarse de las expectativas del paciente y los cuidadores.
5. Es necesario el consentimiento por escrito de todos los pacientes.

### CONCLUSIONES

La TBA es muy efectiva en el tratamiento de la espasticidad y desempeña un papel fundamental cuando los objetivos clínicos son funcionales. En estos momentos, ya existe experiencia bien documentada de su uso y conocimiento de sus indicaciones, efectos y seguridad en la práctica clínica. Las ventajas de la TB son evidentes y superan ampliamente sus escasos inconvenientes. Para su utilización se requiere una buena selección de los pacientes, de los objetivos de tratamiento y de las áreas musculares a tratar, y desarrollar conjuntamente un plan de rehabilitación personalizado. La creciente experiencia en su uso sugiere que su administración precoz es eficaz para evitar o reducir, en la medida de lo posible, las graves complicaciones de la espasticidad.

### ANEXO. CONSENTIMIENTO INFORMADO: TRATAMIENTO CON TOXINA BOTULÍNICA

Me han informado de que yo/mi familiar presenta espasticidad grave. La espasticidad supone un aumento de la resistencia del músculo que, con frecuencia, limita el movimiento. Me han informado de que la toxina botulínica puede ser eficaz para tratar este síntoma. La toxina botulínica actúa reduciendo la contracción excesiva de los músculos espásticos. La toxina botulínica es un fármaco usado desde hace más de 10 años en el tratamiento de movimientos anormales (adultos) y es una terapia aceptada para la reducción de la espasticidad en niños con parálisis infantil.

Mi médico me ha informado de que la toxina botulínica debe infiltrarse por vía intramuscular y que su eficacia se prolonga durante tres a seis meses. Los efectos secundarios más frecuentes son:

1. Dolor local en el punto de inyección; suele ser de muy corta duración (minutos/ horas).
2. Excesiva pérdida de fuerza de los músculos inyectados (en cualquier caso, el efecto de la toxina en el músculo es reversible).

3. Muy rara vez, existen otros efectos secundarios que no son previsibles, como reacciones alérgicas e inflamatorias en las zonas inyectadas.

Mi médico me ha informado de que la toxina botulínica debe acompañarse siempre de rehabilitación para obtener un mejor aprovechamiento de sus efectos.

Existen otros tratamientos alternativos a la toxina, que incluyen los fármacos en uso (diacepam, baclofeno, tizanidina) y el fenol intramuscular. En opinión de mi médico, la toxina botulínica es la mejor opción actual en mi caso.

Mi médico ha respondido a todas las dudas y preguntas que he realizado.

Paciente: Médico:

Testigo: Fecha:

BIBLIOGRAFÍA

1. Young R, Delwaide P. Drug therapy, spasticity. *N Engl J Med* 1981; 304: 28-33.
2. Brown P. Pathophysiology of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 773-7.
3. Mayer NH. Clinicophysiological concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneuron lesion. *Muscle Nerve* 1997; (Suppl 6): 1-13.
4. Mayer NH. Clinicophysiological concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneuron lesion. In Mayer NH, Simpson DM, eds. *Spasticity: Etiology, evaluation, management and the role of botulinum toxin*. New York: We Move; 2002; 1-10.
5. Carew T. Posture and locomotion. In Kandel E, Schwartz J, eds. *Principles of neural sciences*. Nueva York: Elsevier; 1985. p. 478-86.
6. Thompson PD. Rigidity and spasticity. In Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. p. 755-62.
7. Bruyn GW, Roos RAC. Dystonia muscularum deformans. In Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, eds. *Extrapyramidal disorders. Handbook of clinical neurology*. Vol. 49. Amsterdam: Elsevier; 1986. p. 519-27.
8. Fahn S. generalized dystonia: concept and treatment. *Clin Neuropharmacol* 1986; 9 (Suppl 2): 37-48.
9. Johnson DC, Damiano DL, Abel MF. The evolution of gait in childhood and adolescent cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 1997; 17: 392-6.
10. Mayer NH, Esquenazi A, Childers MK. Common patterns of clinical motor dysfunction. *Muscle Nerve* 1997; (Suppl 6): 21-35.
11. Huber M, Heck G. Pocket atlas: treatment of spasticity with botulinum A toxin. Vol 1. Scherzingen: Saentis Verlag; 2003.
12. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Asworth scale of muscle spasticity. *Physical Therapy* 1987; 67: 206-7.
13. Pierson SH. Outcome measures in spasticity management. *Muscle Nerve* 1997; (Suppl 6): 36-60.
14. Pierson SH. Outcome measures in spasticity management. In Mayer NH, Simpson DM, eds. *Spasticity: etiology, evaluation, management and the role of botulinum toxin*. New York: We Move; 2002. p. 27-43.
15. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J* 1965; 14: 61-5.
16. Brunnstrom S. *Movement therapy in hemiplegia*. New York: Harper & Row; 1970.
17. Fugl-Meyer AR, Jaasko I, Leyman I, Olsson S, Stegling S. The post-stroke hemiplegic patient I. A method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehab Med* 1975; 7: 13-31.
18. Sanford J, Moreland J, Swanson LR, Stratford PW, Gowland C. Reliability of the Fugl-Meyer assessment for testing motor performance in patients following stroke. *Phys Ther* 1993; 73: 447-54.
19. Guide for the uniform data set for medical rehabilitation, version 4.0 (adult FIM). Buffalo, NY: UB Foundation Activities; 1993.
20. Gracies JM, Elovic E, McGuire JR, Simpson DM. Traditional pharmacological treatments for spasticity. Part I: Local treatments. In Mayer NH, Simpson DM, eds. *Spasticity: etiology, evaluation, management and the role of botulinum toxin*. New York: We Move; 2002. p. 44-64.
21. Gracies JM, Elovic E, McGuire JR, Nance P, Simpson DM. Traditional pharmacological treatments for spasticity. Part II: Systemic treatments. In Mayer NH, Simpson DM, eds. *Spasticity: etiology, evaluation, management and the role of botulinum toxin*. New York: We Move; 2002. p. 65-93.
22. Adams M, Olivera BM. Neurotoxins: Overview of an emerging research technology. *Trends Neurosci* 1994; 17: 151-4.
23. Adams M, Swanson LR. Neurotoxins. *Trends Neurosci* 1996; (Suppl): 24-6.
24. Jonhson EA, Goodnough MC. Preparation and properties of botulinum toxin type A for medical use. In King J, Tsui C, Calne DB, eds. *Handbook of dystonia*. New York: Marcel Dekker; 1995. p. 347-65.
25. Mayer NH, Simpson DM. *Spasticity: etiology, evaluation, management and the role of botulinum toxin*. New York: We Move; 2002.
26. Blasi J, Chapman ER, Link E, Binz T, Yanasaki S, De Camilli P, et al. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature* 1993; 365: 160-2.
27. Walch-Solimena C, Jhan R, Sudhof T. Synaptic vesicle proteins in exocytosis: what do we know? *Curr Opin Neurobiol* 1993; 3: 339-6.
28. Moyer E, Setler P. Pharmacology of botulinum toxin. In King J, Tsui C, Calne DB. *Handbook of dystonia*. New York: Marcel Dekker; 1995. p. 367-90.
29. Brin M. Botulinum toxin: Chemistry, pharmacology, toxicity and immunology. *Muscle Nerve* 1997; (Suppl 6): 146-68.
30. Brin MF, Aoki KR. Botulinum toxin type A. Pharmacology. In Mayer NH, Simpson DM, eds. *Spasticity: etiology, evaluation, management and the role of botulinum toxin*. New York: We Move; 2002. p. 110-24.
31. Black JD, Dolly JO. Interactions of 125I-labelled botulinum neurotoxin with nerve terminals. II. Autoradiographic evidence for its uptake into motor nerve terminals by acceptor-mediated endocytosis. *J Cell Biol* 1986; 103: 535-44.
32. Alderson K, Holds JB, Anderson RL. Botulinum-induced alteration of nerve-muscle interactions in the human orbicularis oculi following treatment for blepharospasm. *Neurology* 1991; 41: 1800-5.
33. Borodic GE, Ferrante RJ, Pearce LB, Alderson K. Pharmacology and histology of the therapeutic application of botulinum toxin. In Jankovic J, Hallet M, eds. *Therapy with botulinum toxin*. New York: Marcel Dekker; 1994. p. 119-57.
34. De Pavia A, Meunier FA, Molgo J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 3200-5.
35. Ficha técnica de Botox, Allergan. Madrid, 2001.
36. Russman BS, Tilton A, Gormley ME. Cerebral palsy: a rational approach to a treatment protocol, and the role of botulinum toxin in treatment. *Muscle Nerve* 1997; (Suppl 6): 5181-93.
37. Brin MF. Dosing, administration and treatment algorithm for use of botulinum toxin A for adult onset spasticity. *Muscle Nerve* 1997; (Suppl 6): 208-20.
38. Park DM. Spasticity in adults. In Moore P, ed. *Handbook of botulinum toxin treatment*. Oxford: Blackwell Science; 1995. p. 209-21.
39. Jankovic J, Schwartz K. Clinical correlates of response to botulinum toxin injections. *Arch Neurol* 1991; 48: 1253-6.
40. Sankhla C, Jankovic J, Duane DD. Variability of immunologic and clinical response in dystonia immunoresistant to botulinum toxin injections. *Mov Disord* 1998; 13: 150-4.
41. Cosgrove AP, Graham HK. Botulinum toxin A prevents the development of contractures in the hereditary spastic mouse. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 379-85.
42. Cosgrove AP, Corry IS, Graham HK. Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 386-96.
43. Koman LA, Mooney JD, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T. Management of cerebral palsy with Botulinum-A toxin. Preliminary investigation. *J Pediatr Orthop* 1993; 13: 489-95.
44. Koman LA, Mooney JD, Mulvaney T, Roberts S, Smith BP. Further evaluation of botulinum A toxin (Botox) in the management of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35 (Suppl 9): 29-30.
45. Koman LA, Mooney JF, Smith BP. Botulinum toxin: Potential role in the management of cerebral palsy during childhood. In Jankovic J, Hallet M, eds. *Therapy with Botulinum toxin*. New York: Marcel Dekker; 1994.
46. Koman LA, Mooney JF, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T. Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum A toxin: report of a preliminary, randomized, double blind trial. *J Pediatr Orthop* 1994; 14: 299-303.
47. García-Ruiz PJ, Pascual-Pascual I, Sánchez-Bernardos V. Progressive response to botulinum toxin in cerebral palsy. *Eur J Neurol* 2000; 7: 191-3.
48. Ubhi T, Bhakta BB, Ives HL, Allgar V, Roussounis SH. Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2000; 83: 481-7.
49. Baker R. Botulinum toxin A for treatment of dynamic equinus spasticity associated with cerebral palsy: results of double-blind placebo-controlled dose-ranging study. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42 (Suppl 84): 10.
50. Linder M, Schindler G, Michaelis U, Stein S, Kirschner J, Mall V, et al. Medium-term functional benefits in children with cerebral palsy treated with botulinum toxin type A: 1-year follow-up using gross motor function measure. *Eur J Neurol* 2001; 8 (Suppl 5): 120-6.
51. Dengler R, Neyer U, Wohlfarth K, Bettig U, Janzik HH. Local botulinum toxin in the treatment of spasticity. *J Neurol* 1992; 239: 375-8.
52. Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, Tagliati M, Aswad AS, Leon JM, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Neurology* 1996; 46: 1306-10.
53. Yablon SA, Agana BT, Ivanhoe CB, Boake C. Botulinum toxin in severe upper extremity among patients with traumatic brain injury: an open label trial. *Neurology* 1996; 47: 939-44.
54. Burbaud P, Wiart L, Dubos JL, Gaujard E, Debelleix X, Joseph PA, et al.

- A randomized, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. *Neurology* 1996; 61: 265-9.
55. Bhakta BB, Cozens JA, Bamford JM, Chamberlain MA. Use of botulinum toxin in stroke patients with severe upper limb spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 30-5.
56. Hesse S, Krajnik J, Luecke D, Jahnke MT, Gregoric M, Mauritz KH. Ankle muscle activity before and after botulinum toxin therapy for

lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. *Stroke* 1996; 27: 455-60.

57. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassiciech D, Marciniak C, Do M, et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002; 347: 395-400.
58. Graham HK, Aoki KR, Autti-Ramo I, Boyd RN, Delgado MR, Gaebler-Spira DJ, et al. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture* 2000; 11: 67-79.

#### GUÍA TERAPÉUTICA DE LA ESPASTICIDAD DEL ADULTO CON TOXINA BOTULÍNICA

**Resumen.** *Objetivos.* La introducción de la toxina botulínica A (TBA) en el tratamiento de la espasticidad en los adultos supuso un avance significativo en neurología; en la actualidad, se considera el tratamiento de elección en la espasticidad focal. Para conseguir la optimización de este recurso terapéutico, se han elaborado diferentes guías clínicas en las que se revisa la evidencia disponible sobre las indicaciones y el uso de la TBA. La espasticidad se caracteriza por la presencia de hiperactividad muscular involuntaria que, con frecuencia, se asocia a dolor, deformidad y discapacidad funcional. Las ventajas de la TBA son evidentes desde el punto de vista clínico (facilidad de uso y dosificación, larga duración del efecto, reversibilidad en caso de respuesta inadecuada, etc.) y superan ampliamente sus inconvenientes. Para su empleo se requiere una correcta selección de los pacientes, de los objetivos de tratamiento y de las áreas musculares a tratar y, finalmente, el desarrollo de un plan de rehabilitación personalizado. La creciente experiencia en su uso sugiere que su administración precoz es eficaz para evitar o reducir las complicaciones de la espasticidad. *Conclusión.* La TBA es efectiva en el tratamiento de la espasticidad y desempeña un papel evidente si los objetivos clínicos son funcionales. Actualmente, existe experiencia bien documentada sobre su uso y se conocen sus indicaciones, efectos y seguridad en la práctica clínica. [REV NEUROL 2004; 38: 971-8]

**Palabras clave.** Dosis recomendada. Espasticidad. Guías clínicas. *Objetivos.* Selección de pacientes. Toxina botulínica tipo A.

#### GUIA TERAPÊUTICA DA ESPASTICIDADE DO ADULTO COM TOXINA BOTULÍNICA

**Resumo.** *Objetivos.* A introdução da toxina botulínica A (TBA) no tratamento da espasticidade em adultos produziu um avanço significativo na Neurologia; presentemente é considerado o tratamento de eleição na espasticidade focal. Para conseguir a optimização deste recurso terapêutico, elaboraram-se diferentes guias clínicas em que é revista a evidência disponível sobre as indicações e a utilização da TBA. A espasticidade caracteriza-se pela presença de hiperactividade muscular involuntária que, frequentemente se associa a dor, deformidade e incapacidade funcional. As vantagens da TBA são evidentes sob o ponto de vista clínico (facilidade de uso e doseamento, longa duração do efeito, reversibilidade em caso de resposta inadequada, etc.), e superam amplamente os seus inconvenientes. Para o seu emprego é necessária uma correcta selecção dos doentes, dos objectivos de tratamento e das áreas musculares a tratar, e finalmente requer-se o desenvolvimento de um plano de reabilitação personalizado. A crescente experiência na sua utilização sugere que a sua administração precoce é eficaz para evitar ou reduzir as complicações da espasticidade. *Conclusão.* A TBA é eficaz no tratamento da espasticidade e desempenha um papel evidente se os objectivos clínicos forem funcionais. Actualmente, já existe experiência bem documentada do seu uso e conhecimento das suas indicações, efeitos e segurança na prática clínica. [REV NEUROL 2004; 38: 971-8]

**Palavras chave.** Dose recomendada. Espasticidade. Guías clínicas. *Objetivos.* Selecção de doentes. Toxina botulínica tipo A.