

Se cree que tras la infección se produce una inmunidad duradera para el virus. Esto se sustenta en la alta tasa de infección de viajeros procedentes de áreas no endémicas y la disminución de la incidencia de las infecciones del sistema nervioso paralela al incremento de la edad de la población residente en áreas endémicas [1].

Por el momento no existe una medicación antivírica eficaz para tratar a los pacientes con infección por el VTOS. En el futuro es posible que se desarrollen inmunoglobulinas específicas. Tampoco existen vacunas para prevenirla. Por tanto, la prevención se basa en medidas que minimicen el riesgo de exposición a los posibles vectores en las zonas de riesgo, como, por ejemplo, fumigaciones, uso de repelentes de mosquitos y ropas que cubran la mayor superficie corporal posible, y evitar las salidas al exterior por la tarde y por la noche [1].

Como se puede ver, la infección por el VTOS existe en nuestro medio y es necesario que los neurólogos y los demás médicos tengamos en cuenta a este virus como posible agente etiológico de meningitis aséptica, sobre todo en los meses de verano.

**F.A. Martínez-García<sup>a</sup>, A. Moreno-Docón<sup>b</sup>,  
M. López-López<sup>a</sup>, L. Albert-Lacal<sup>a</sup>,  
M.C. Martínez-Toldos<sup>b</sup>, M. Segovia-Hernández<sup>b</sup>,  
A. Fernández-Barreiro<sup>a</sup>**

Aceptado tras revisión externa: 06.07.07.

<sup>a</sup> Servicio de Neurología. <sup>b</sup> Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, España.

Correspondencia: Dr. Francisco Antonio Martínez García. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena, s/n. E-30120 El Palmar (Murcia). Fax: +34 968 369 664. E-mail: framgar@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

- Sánchez-Seco MP, Navarro JM. Infecciones por el virus de Toscana, el virus del Nilo occidental y otros arbovirus de interés en Europa. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 560-8.
- Verani P, Nicoletti L, Ciufolini MG. Antigenic and biological characterization of Toscana virus, a new *Phlebotomus* fever group virus isolated in Italy. *Acta Virol* 1984; 28: 39-47.
- Nicoletti L, Verani P, Cacioli S, Ciufolini MG, Renzi A, Bartolozzi D, et al. Central nervous system involvement during infection by *Phlebotomus tosca* of residents in natural foci in central Italy (1977-1988). *Am J Trop Med Hyg* 1991; 45: 429-34.
- Valassina M, Cusi MG, Valensin PE. A Mediterranean arbovirus: the Toscana virus. *J Neurovir* 2003; 9: 577-83.
- Mendoza-Montero J, Gámez-Rueda MI, Navarro-Marí JM, De la Rosa-Fraile M, Oyonarte-Gómez S. Infections due to sandfly fever virus serotype Toscana in Spain. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 434-6.
- Echevarría JM, De Ory F, Guisasaola ME, Sánchez-Seco MP, Tenorio A, Lozano A, et al. Acute meningitis due to Toscana virus infection among Spanish patients from both the Spanish Mediterranean region and the region of Madrid. *J Clin Virol* 2003; 26: 79-84.
- Navarro JM, Fernández-Roldán C, Pérez-Ruiz M, Sanbomatsu S, De la Rosa M, Sánchez-Seco MP. Meningitis por el virus Toscana en España: descripción de 17 casos. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 420-2.
- Gil J, Morillas F, Sanchís MC. Los flebotomos en España. *Rev San Hig Pub* 1989; 63: 15-34.
- Braito A, Ciufolini M, Pippi L, Corbisiero R, Fiorentini C, Gistri A, et al. *Phlebotomus*-transmitted Toscana virus infection of the central nervous system: a seven-year experience in Tuscany. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 505-8.
- Di Nicuolo G, Pagliano P, Battisti S, Starace M, Mininni V, Attanasio V, et al. Toscana virus central nervous system infections in southern Italy. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 6186-8.
- Eitrem R, Niklasson B, Weiland O. Sandfly fever among Swedish tourists. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 451-7.
- Dobler G, Treib J, Haass A, Frosner G, Woesner R, Schimrigk K. Toscana virus infection in German travellers returning from the Mediterranean. *Infection* 1997; 25: 325.
- Hemmersbach-Miller M, Parola P, Charrel RN, Durand JP, Brouqui P. Sandfly fever due to Toscana virus: an emerging infection in southern France. *Eur J Intern Med* 2004; 15: 316-7.
- Kuhn J, Bewermeyer H, Hartmann-Klosterkoetter U. Toscana virus causing severe meningoencephalitis in an elderly traveller. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1605-6.
- Dionisio D, Valassina M, Ciufolini MG, Vivarelli A, Esperti F, Cusi MG, et al. Encephalitis without meningitis due to sandfly fever virus serotype Toscana. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1241-3.
- Baldelli F, Ciufolini MG, Francisci D, Marchi A, Venturi G, Fiorentini C, et al. Unusual presentation of life-threatening Toscana virus meningoencephalitis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 515-20.
- De Ory-Manchón F, Sanz-Moreno JC, Aranzuez-Ruiz E, Ramírez-Fernández R. Sero-prevalencia edad dependiente frente al virus Toscana en la Comunidad de Madrid: años 1993-1994 y 1999-2000. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 187-9.

CARTAS AL DIRECTOR

Efectos adversos de la toxina botulínica en el tratamiento de la espasticidad infantil

Hemos leído la interesante guía terapéutica de la espasticidad infantil con toxina botulínica publicada por Pascual-Pascual et al [1] en esta revista, en la que se sistematiza de manera muy didáctica y exhaustiva la experiencia acumulada en las últimas décadas en este campo.

Diferimos, no obstante, en la información suministrada acerca de los efectos secundarios adversos, pues si bien es verdad que los graves son muy raros, no lo es menos que pueden llegar a originar síntomas entre moderados y graves de botulismo parcial o generalizado [2-4] e incluso tener un desenlace fatal, como el publicado por nosotros en esta misma revista hace ahora cuatro años, en el que una niña falleció a los dos meses de haber recibido una dosis total de 46 UI/kg de Dysport® [5]. Tampoco parecen despreciables los efectos

secundarios leves que, según las series, varían entre el 5 y el 10% de los casos que han recibido la toxina [6,7].

Con fecha 6 de julio de 2007, el Ministerio de Sanidad y Consumo y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitieron un comunicado donde alertaban de la posibilidad de efectos adversos graves por diseminación de la toxina [8]. Del total de casos referenciados en dicha nota, la mitad ocurrió en niños menores de 13 años. El hecho de que la población infantil diana constituya un grupo mucho menos numeroso que la adulta hace pensar que pueda existir una mayor susceptibilidad en este grupo etario, condicionada o agravada por características específicas, como los trastornos neurológicos subyacentes, que pueden incluir dificultades para deglutir. Todo ello implica una exhaustiva valoración previa a la administración y obliga a ser prudentes y mantener una observación clínica de los niños tratados con toxina botulínica, así como ajustarse escrupulosamente a las dosis y técnicas de administración que se han mostrado seguras.

Creemos que es necesario que la observación clínica de estos niños sea realizada por personal muy habituado a tratarlos, pues los síntomas de la intoxicación botulínica pueden confundirse con catarros bronquiales y empeoramientos de su estado habitual.

**B. Beseler-Soto, M. Sánchez-Palomares,  
M. Benlloch-Muncharaz, L. Santos-Serrano,  
L. Landa-Rivera, M. Ferriol-Camacho,  
J.M. Paricio-Talayero**

Aceptado tras revisión externa: 01.08.07.

Servicio de Pediatría. Hospital Marina Alta. Denia, Alicante, España.

Correspondencia: Dra. Beatriz Beseler Soto. Servicio de Pediatría. Hospital Marina Alta. Partida Plana d'Est, 4. E-03700 Denia (Alicante). E-mail: beseler\_bea@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

- Pascual-Pascual SI, Herrera-Galante A, Póo P, García-Aymerich V, Aguilar-Barberá, M,

- Bori-Fortuny I, et al (Grupo Español de Espasticidad). Guía terapéutica de la espasticidad infantil con toxina botulínica. *Rev Neurol* 2007; 44: 303-9.
- Goldstein EM. Safety of high-dose botulinum toxin type A therapy for the treatment of pediatric spasticity. *J Child Neurol* 2006; 21: 189-92.
  - Cobb DB, Watson WA, Fernández MC. Botulism-like syndrome after injections of botulinum toxin. *Vet Hum Toxicol* 2000; 42: 163.
  - Bakheit AM, Ward CD, McLellan DL. Generalised botulism-like syndrome after intramuscular injections of botulinum toxin type A: a report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 198.
  - Beseler-Soto B, Sánchez-Palomares M, Santos-Serrano L, Landa-Rivera L, Sanantonio-Valdearcos F, Paricio-Talayero JM. Botulismo yatrógeno: una complicación a tener en cuenta en el tratamiento de la espasticidad en la infancia. *Rev Neurol* 2003; 37: 444-6.
  - Póo P, López-Casas J, Galván P, Manso M, Aquino-Fariña L, Terricabras-Carol L, et al. Toxina botulínica tipo A. Indicaciones y resultados. *Rev Neurol* 2003; 37: 74-80.
  - Calderón-González R, Calderón-Sepúlveda RF. Tratamiento clínico (no quirúrgico) de la espasticidad en la parálisis cerebral. *Rev Neurol* 2002; 34: 1-6.
  - Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa toxina botulínica (Botox<sup>®</sup>, Dysport<sup>®</sup>, Neurobloc<sup>®</sup>, Vistabel<sup>®</sup>): riesgo de efectos adversos. Ref: 2007/11. URL: [www.agemed.es](http://www.agemed.es). [06.07.2007].

**Replika.** La lectura de la carta de Beseler-Soto et al sobre los efectos adversos de la toxina botulínica tipo A reafirma la importancia de la publicación de guías o recomendaciones de especialistas con experiencia en su uso debido a que este producto farmacéutico tiene unas características peculiares: por una parte, presenta un amplio margen de seguridad, superior al de muchos de los fármacos en uso neurológico [1,2], pero, por otra, el método de infiltración de unos u otros especialistas puede ser distinto, al contrario de lo que ocurre con cualquier fármaco administrado por vía oral, cuya absorción, distribución y efectos positivos o negativos van a depender de la dosis y de factores del propio paciente, no del modo de administración. Con la toxina botulínica, los efectos adversos se relacionan sólo en parte con la dosis total (o en la infancia, más apropiadamente, con la dosis/kg infiltrada al paciente en la sesión). La dosis administrada en un músculo concreto y la técnica de infiltración tienen una clara influencia en los efectos adversos. Veamos estos dos aspectos por separado.

La toxina botulínica se ha estudiado muy ampliamente en la bibliografía, son miles los trabajos publicados en los últimos años. En todos los que se ocupan de la seguridad se notifica una tasa estable y similar de efectos adversos, inferior al 15% tanto en adultos como en niños, siendo leves casi todos ellos. En un metaanálisis publicado por Naumann et al [2] de los estudios controlados, doble ciego, pu-

blicados en la bibliografía, que engloba 36 series con un total de 2.309 pacientes tratados, se notifica un 25% de efectos secundarios, todos leves o moderados, en comparación con un 15% en los controles. Los autores comparan la seguridad de la toxina botulínica con otros fármacos de uso común, como antiinflamatorios no esteroideos o gabapentina, siendo el perfil claramente favorable a la toxina botulínica. Hay, eso sí, comunicaciones aisladas de botulismo leve, en tres casos de adultos [3].

En lo que respecta a la infancia, una publicación reciente [4] recoge el consenso entre especialistas europeos (neuropediatras, rehabilitadores, fisioterapeutas, cirujanos ortopédicos) al analizar más de 5.500 casos tratados entre todos ellos, y concluye en la seguridad de su uso en las dosis y con las condiciones apropiadas, recomendando dosis que son incluso superiores a las recomendadas en nuestra guía [2]. Otras publicaciones refieren similares datos de seguridad [5-7] y sólo hemos encontrado publicado en la bibliografía un caso de fallecimiento, el de Beseler-Soto et al [8].

En España, la tasa de efectos adversos en dos series publicadas es similar. Sobre 224 casos, Póo et al indican un 9,5% de efectos adversos, pero en un solo caso (0,5%) duró más de dos meses, y en tres casos (1,5%) duraron de dos semanas a dos meses [9]. En nuestra serie encontramos un total de 11% de efectos adversos, de los cuales sólo un 1,5% de los casos duraron más de una semana [10]. La tasa de efectos adversos no es mayor en los niños, no depende de la edad. Incluso en niños menores de dos años, uno de los autores (S.I. Pascual-Pascual, no publicado) ha encontrado una tasa de efectos adversos del 5,4% (4 de 74 pacientes), todos ellos de duración inferior a cuatro días. Eso sí, en niños espásticos, las dosis empleadas son proporcionalmente mayores a las de los adultos en relación al peso corporal, motivo por el cual es necesario ser riguroso en la técnica y en la metodología.

Sin embargo, hay que considerar que la administración de toxina botulínica es más compleja que la de un fármaco oral. Su uso debe plantearse en base a una buena exploración clínica, a si el tratamiento es adecuado para corregir la función alterada, deben elegirse y localizarse bien los músculos, ha de introducirse el fármaco en el músculo evitando la diseminación venosa y debe adaptarse la dosis a las características del músculo, ya que si se sobrepasa la 'dosis de saturación' de éste, aparecen los defectos indeseables generalizados o en músculos a distancia [11-13]. Las dosis sucesivas se calculan, además, en base a la eficacia y/o a los efectos adversos de las previas, y las dosis de los preparados de toxina botulínica tipo A, Botox<sup>®</sup> y Dysport<sup>®</sup>, no son intercambiables. Conviene evitar la infiltración o tener precauciones especiales (reducción de dosis) en caso de que el paciente presente un proceso febril o respiratorio. Todo esto explica que tanto conseguir éxitos como evitar efectos adversos sea en gran parte una cuestión 'artesanal' que precisa de una formación y experiencia del clínico. Resulta obligado el control del paciente mediante diferentes parámetros de distintas escalas (de función, de espasticidad o distonía, etc.) previas y posteriores a

la infiltración y añadir los tratamientos complementarios adecuados a cada caso.

Creemos que era importante, por todo ello, exponer en una guía nuestra experiencia en el uso de la toxina botulínica en la espasticidad infantil, como también se hizo en la espasticidad del adulto [14], y pensamos que en ella se hace una amplia descripción de todas estas condiciones, al igual que sucede en las guías internacionales [4,15]. De hecho, creemos que con las recomendaciones de administración y seguimiento expresadas en la guía, el caso publicado por Beseler-Soto et al [8] probablemente hubiera tenido otra evolución.

Por todo lo anterior, estamos de acuerdo con Beseler-Soto et al y con el comunicado de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo [16] en que el tratamiento debe realizarse por médicos con experiencia en estas patologías, en que las dosis no son intercambiables y deben ajustarse individualmente, en que han de seguirse las técnicas de administración recomendadas y, por supuesto, en que debe informarse apropiadamente a los padres.

Con estas precauciones de procedimiento, queremos precisar que la toxina botulínica tipo A ha probado ser uno de los productos farmacéuticos neurológicos con menor tasa y gravedad de efectos adversos.

S.I. Pascual-Pascual<sup>a</sup>, A. Herrera-Galante<sup>b</sup>,  
P. Póo<sup>c</sup>, V. García-Aymerich<sup>d</sup>,  
M. Aguilar-Barberà<sup>e</sup>, I. Bori-Fortuny<sup>f</sup>,  
P.J. García-Ruiz<sup>g</sup>, R. Garreta-Figuera<sup>h</sup>,  
G. Lanzas-Melendo<sup>i</sup>, I. de Miguel-León<sup>j</sup>,  
F. Miquel-Rodríguez<sup>k</sup>, F. Vivancos-Matellano<sup>l</sup>  
(Grupo Español de Espasticidad)

Acceptado tras revisión externa: 04.09.07.

<sup>a</sup> Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital La Paz, Madrid. <sup>b</sup> Servicio de Rehabilitación. Hospital Carlos Haya, Málaga. <sup>c</sup> Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona. <sup>d</sup> Departamento de Rehabilitación. Hospital La Fe, Valencia. <sup>e</sup> Servicio de Neurología. Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona. <sup>f</sup> Servicio de Rehabilitación. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>g</sup> Servicio de Neurología. Fundación Jiménez Díaz, Madrid. <sup>h</sup> Servicio de Rehabilitación. Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa, Barcelona. <sup>i</sup> Servicio de Rehabilitación. Hospital Central de la Defensa, Madrid. <sup>j</sup> Servicio de Rehabilitación. Hospital La Fe, Valencia. <sup>k</sup> Servicio de Neurología. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>l</sup> Hospital La Paz, Madrid.

Correspondencia: Dr. Samuel Ignacio Pascual-Pascual. Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital La Paz. Paseo de la Castellana, 261. E-28046 Madrid. E-mail: [ipascualp.hulp@salud.madrid.org](mailto:ipascualp.hulp@salud.madrid.org)

## BIBLIOGRAFÍA

- Pascual-Pascual SI, Herrera-Galante A, Póo P, García-Aymerich V, Aguilar-Barberà M, Bori-Fortuny I, et al (Grupo Español de Espasticidad). Guía terapéutica de la espasticidad infantil con toxina botulínica. *Rev Neurol* 2007; 44: 303-9.
- Naumann M, Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 981-90.
- Bhatia KP, Munchau A, Thompson PD, Houser M, Chauhan VS, Hutchinson M, et al.