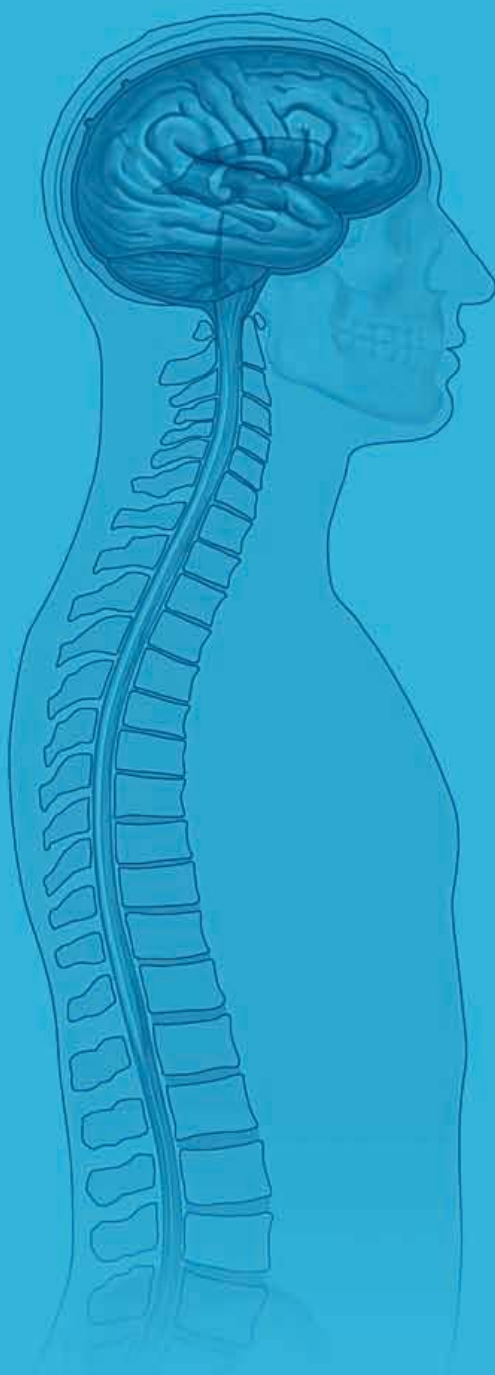


TRATAMIENTO de la ESPASTICIDAD

con TOXINA BOTULÍNICA

GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA

2010




ELSEVIER
DOYMA



Sociedad Española
de Rehabilitación
y Medicina Física
(SERMEF)

Esta guía debe citarse:

Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF). Guía de práctica clínica para el tratamiento de la espasticidad con toxina botulínica. Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física; 2010.

Depósito legal:

ISBN: 978-84-8086-869-3

© Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF)

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

TRATAMIENTO DE LA ESPASTICIDAD CON TOXINA BOTULÍNICA



GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA

2010

**Sociedad Española de Rehabilitación
y Medicina Física (SERMEF)**

Índice



Composición del grupo de trabajo Guía de práctica clínica para el tratamiento de la espasticidad con toxina botulínica	04	3.2.2. Patrones funcionales del miembro inferior	22
Revisores externos que han proporcionado comentarios adicionales	05	3.3. Escalas clínicas e instrumentos de valoración de los resultados	23
Notas para los usuarios de la Guía de práctica clínica	07	3.3.1. Medición de las variables de resultado	23
Resumen de las recomendaciones. Guía de referencia rápida toxina botulínica en al espasticidad ...	09	3.3.1.1. Consecución de los objetivos	23
Introducción	13	3.3.1.2. Valoración del déficit	23
1.1. Antecedentes	13	3.3.1.3. Evaluación de los síntomas asociados a la espasticidad	24
1.2. La necesidad de una guía	13	3.3.1.4. Cambios en la función	24
1.3. Objetivos	14	3.3.1.5. Cambios en la calidad de vida relacionada con la salud ...	24
1.4. Estructura de la guía	14	3.4. Otros sistemas de evaluación de la espasticidad	24
1.5. Niveles de evidencia y fuerza de recomendación	14	3.4.1. Pruebas electrodiagnósticas	26
1.6. Actualización	15	3.4.2. Medidas neuromecánicas	26
Espasticidad: conceptos generales	17	Espasticidad: tratamiento integral	27
2.1. Definición	17	4.1. Equipo multidisciplinario	27
2.2. Causas	17	4.2. Consideraciones previas	27
2.3. Fisiopatología	17	4.3. Objetivos terapéuticos	27
2.4. Consecuencias clínicas que se derivan	18	4.4. Intervenciones terapéuticas	28
Espasticidad: evaluación	21	4.4.1. Terapia física	28
3.1. Evaluación clínica	21	4.4.2. Ortesis	29
3.2. Anatomía funcional. Patrones clínicos comunes	21	4.4.3. Medicación oral	29
3.2.1. Patrones funcionales del miembro superior	22	4.4.3.1. Baclofeno	30
		4.4.3.2. Benzodiazepinas	30
		4.4.3.3. Clorhidrato de tizanidina ..	31
		4.4.3.4. Dantroleno sódico	31
		4.4.3.5. Cannabis y derivados cannabinoides	31
		4.4.4. Otras medicaciones no orales	31
		4.4.4.1. Baclofeno intratecal	31

4.4.4.2. Neurólisis química con alcohol y fenol	32	Toxina botulínica en la espasticidad del paciente con lesión medular	65
4.4.4.3. Bloqueo neuromuscular mediante inyección intramuscular de toxina botulínica	32	9.1. Manifestaciones clínicas	65
4.4.5. Cirugía	32	9.2. Análisis de la evidencia del uso de la toxina botulínica en la espasticidad de la lesión medular	65
4.5. Algoritmo de tratamiento de la espasticidad	32	9.3. Alteraciones neurológicas	66
Toxina botulínica	35	9.3.1. Disinergia del detrusor del esfínter externo	66
5.1. Estructura	35	9.3.1.1. Análisis de la evidencia del uso de la toxina botulínica en la disinergia del detrusor del esfínter externo	66
5.2. Mecanismo de acción	35	9.3.2. Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga	67
5.2.1. Efecto en la placa motora	35	9.3.2.1. Análisis de la evidencia del uso de la toxina botulínica en la hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga	67
5.2.2. Efecto central	36	Toxina botulínica en la espasticidad del paciente con esclerosis múltiple	69
5.2.3. Efecto en el sistema nociceptivo	36	10.1. Manifestaciones clínicas	69
5.3. Efectos adversos	37	10.2. Análisis de la evidencia del uso de la toxina botulínica en la espasticidad de la esclerosis múltiple	69
5.4. Dosis de toxina botulínica	37	Organización y capacitación de los servicios	71
5.4.1. Dosis máximas	38	11.1. ¿Quién debe administrar el tratamiento con toxina botulínica?	71
5.5. Dilución	41	11.2. Condiciones del médico prescriptor-inyector	71
5.6. Puntos de inyección y métodos de localización	41	11.3. Dotación que debe tener el servicio o departamento donde se administre toxina botulínica	72
Toxina botulínica en la espasticidad en el paciente post-ictus	43	11.4. Indicaciones y condiciones autorizadas	73
6.1. Espasticidad post-ictus	43	11.5. Toxina botulínica en condiciones diferentes de las autorizadas	74
6.2. Manifestaciones clínicas en la extremidad superior	44	11.6. Obligaciones del médico responsable del tratamiento	75
6.3. Análisis de la evidencia del uso de la toxina botulínica en la espasticidad de la extremidad superior post-ictus	44	11.7. Consentimiento informado	75
6.4. Manifestaciones clínicas en la extremidad inferior	45	Anexos	77
6.5. Análisis de la evidencia del uso de la toxina botulínica en la espasticidad de la extremidad inferior post-ictus	48	Anexo 1. Descripción de la revisión sistemática de la literatura realizada para la elaboración de la Guía	77
Toxina botulínica en la espasticidad del niño con parálisis cerebral	51	Anexo 2. Niveles de evidencia y fuerza de la recomendación	78
7.1. Análisis de la evidencia del uso de la toxina botulínica en la espasticidad en la parálisis cerebral	51	Anexo 3. Información para pacientes. Consentimiento informado sobre la toxina botulínica en la espasticidad	81
7.1.1. Espasticidad de miembro superior	51	Anexo 4. Direcciones interesantes en Internet	84
7.1.2. Espasticidad de miembro inferior	52	Bibliografía	85
7.1.2.1. Pie equino espástico	52		
7.1.2.2. Espasticidad de los aductores	57		
7.1.2.3. Infiltración multinivel	58		
7.1.3. Seguridad	58		
Toxina botulínica en la espasticidad postraumatismo craneoencefálico	61		
8.1. Manifestaciones clínicas	61		
8.2. Análisis de la evidencia del uso de la toxina botulínica en la espasticidad postraumatismo craneoencefálico	62		

COMPOSICIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESPASTICIDAD CON TOXINA BOTULÍNICA

COORDINACIÓN

Esther Duarte Oller

Medicina Física y Rehabilitación
Hospitals Mar-Esperança. Parc de Salut Mar
Barcelona

AUTORES

Montserrat Bernabeu Guitart

Medicina Física y Rehabilitación
Institut Universitari de Neurorehabilitació Guttmann
Badalona (Barcelona)

José M.ª Climent Barberá

Medicina Física y Rehabilitación
Servicio de Rehabilitación
Hospital General Universitario de Alicante
Alicante

Jesús Figueroa Rodríguez

Medicina Física y Rehabilitación
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
Santiago de Compostela (La Coruña)

Luis Guirao Cano

Medicina Física y Rehabilitación
Hospital de Mataró
Mataró (Barcelona)

Lourdes López de Munaín Marqués

Medicina Física y Rehabilitación
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Santander

Mercedes Martínez Moreno

Medicina Física y Rehabilitación
Hospital Universitario La Paz
Madrid

Manuel Rodríguez-Piñero Durán

Medicina Física y Rehabilitación
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Sevilla

Joan Vidal Samsó

Medicina Física y Rehabilitación
Institut Universitari de Neurorehabilitació Guttmann
Badalona (Barcelona)

Inma Bori Fortuny

Medicina Física y Rehabilitación
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona

Esther Duarte Oller

Medicina Física y Rehabilitación
Hospitals Mar-Esperança. Parc de Salut Mar
Barcelona

Roser Garreta Figuera

Medicina Física y Rehabilitación
Hospital Mútua de Terrassa
Tarrasa (Barcelona)

Francisco Javier Juan García

Medicina Física y Rehabilitación
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo
Vigo (Pontevedra)

Ester Marco Navarro

Medicina Física y Rehabilitación
Hospitals Mar-Esperança. Parc de Salut Mar
Barcelona

Susana Moraleda Pérez

Medicina Física y Rehabilitación
Hospital Universitario La Paz
Madrid

Agustín Torrequebrada Giménez

Medicina Física y Rehabilitación
Hospital Mútua de Terrassa
Tarrasa (Barcelona)

APOYO METODOLÓGICO

Mercè Marzo Castillejo

Médico de Familia
Medicina Preventiva y Salud Pública
Direcció Afers Assistencials del ICS
Sociedad Española de Medicina Familiar y
Comunitaria (semFYC)
Barcelona

REVISORES EXTERNOS QUE HAN PROPORCIONADO COMENTARIOS ADICIONALES

Francisco Javier Jorge Barreiro

Catedrático de Anatomía Humana
Jefe de Servicio de Rehabilitación del Hospital
Clínico Universitario de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela (La Coruña)

Alberto Esquenazi

Chair and Professor Department of PM&R & Chief
Medical Officer
MossRehab & Albert Einstein
Director Gait & Motion Analysis Laboratory and
Regional Amputee Center MossRehab
Estados Unidos

Guillermo Lanzas Melendo

Especialista en Medicina Física y Rehabilitación del
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla
Profesor de E.U.D.F. en la U. Alfonso X el Sabio del
H. Central de la Defensa Gómez Ulla
Director Médico del Instituto Linfático de Madrid
Madrid

Enrique C. Leira

Assistant Professor of Neurology
Vascular Neurology Residency Program Director

Division of Cerebrovascular Diseases
University of Iowa College of Medicine
Estados Unidos

Juan José Mascort Roca

Médico de Familia
CAP La Florida Sud del ICS
Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Samuel Ignacio Pascual Pascual

Especialista en Neurología y Pediatría
Servicio de Neurología pediátrica
Hospital Universitario La Paz
Profesor Asociado de la Universidad Autónoma Madrid
Madrid

Carme Vela Vallespín

Médico de Familia
ABS del Riu Nord i Sud del ICS
Santa Coloma (Barcelona)

M.^a José Zarco Perrián

Medicina Física y Rehabilitación
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Sevilla

Fuentes de financiación: esta guía de práctica clínica ha contado con la financiación externa de los laboratorios Allergan e Ipsen. Los patrocinadores no han influido en su elaboración ni en los contenidos.

Conflicto de intereses: Esther Duarte ha recibido honorarios por conferencias de Allergan. Montserrat Bernabeu ha recibido honorarios por conferencias y cursos de Allergan. Imma Bori ha recibido honorarios por impartir sesiones y/o cursos de Allergan, Ipsen y Merz. José María Climent ha recibido honorarios por conferencias, cursos y asistencia a congresos de Allergan, Ipsen y Merz. Jesús Figueroa ha recibido becas de investigación de Ipsen y honorarios por cursos de Allergan e Ipsen. Roser Garreta ha recibido honorarios por conferencias de Allergan. Luis Guirao ha recibido honorarios por cursos de formación de Allergan y Eisai. Francisco Javier Juan ha recibido becas de investigación de Allergan y honorarios por clases, cursos y asistencia a congresos de formación continuada de Allergan, Ipsen y Merz. Lourdes López de Munaín ha recibido honorarios de Ipsen por conferencias, cursos y participación en ensayos clínicos. Esther Marco declara no tener conflicto de intereses. Mercedes Martínez ha recibido honorarios por conferencias y cursos de Allergan e Ipsen. Susana Moraleda ha recibido honorarios derivados de conferencias y cursos de formación a médicos por parte de Allergan e Ipsen. Manuel Rodríguez-Piñero ha recibido honorarios por conferencias de Allergan e Ipsen. Joan Vidal declara no tener conflicto de intereses.

NOTAS PARA LOS USUARIOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

En este documento se presenta la Guía de práctica clínica (GPC) para el tratamiento de la espasticidad con toxina botulínica (TB). Esta guía ha sido realizada por autores que son miembros de la Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF).

En la elaboración de esta guía se han tenido en cuenta todos los criterios esenciales contemplados en el instrumento *Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe* (AGREE) (<http://www.agreecollaboration.org/>), que son estándares europeos sobre elaboración de las GPC.

Para clasificar la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones se ha utilizado el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group* (GRADE). El sistema GRADE es una propuesta de clasificación emergente que considera aspectos metodológicamente muy útiles y prácticos, y que tiene por objetivo consensuar un sistema homogéneo para todas las instituciones que formulan recomendaciones.

La Guía ha sido supervisada por revisores externos representantes de las diversas especialidades relacionadas con la espasticidad (Medicina Física y Rehabilitación, Neurología, Farmacología, Gestión Sanitaria, Epidemiología y Atención Primaria).

En esta GPC se proponen una serie de recomendaciones y estrategias para el uso correcto de la TB en los pacientes con espasticidad, que esperamos sean de ayuda en la toma de decisiones, tanto para los profesionales como para los pacientes. Aun así, sabemos que en esta GPC no existen respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria y que la decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o de tratamiento, dependerá de cada paciente en concreto y de las circunstancias y valores que estén en juego. De ahí, por tanto, la importancia del propio juicio clínico. Esta guía pretende disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer a los diferentes profesionales un referente.

Esta GPC se publicará en formato electrónico en la web de la SERMEF (www.sermef.es). Asimismo, se editará una versión en formato papel y también en la revista *Rehabilitación SERMEF*.

Esta versión de la GPC de 2010 será revisada en el año 2013, o antes si existieran nuevas evidencias disponibles. Cualquier modificación durante este periodo de tiempo quedará reflejada en el formato electrónico de la web citada anteriormente.

Barcelona, noviembre de 2010

ABREVIATURAS

AGREE	<i>Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe</i>	LM	Lesión de la médula espinal
AVD	Actividades de la vida diaria	MAS	Escala modificada de Ashworth
ECA	Ensayo clínico aleatorizado	MFR	Medicina Física y Rehabilitación
EM	Esclerosis múltiple	MRC	<i>Medical Research Council Scale</i>
EMG	Electromiografía	NMS	Neurona motora superior
FES	Estimulación eléctrica funcional	PC	Parálisis cerebral
FIM	<i>Functional independence measure</i>	RS	Revisión sistemática
GABA	Ácido gamma amino butírico	SERMEF	Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física
GAS	<i>Goal Attainment Scaling</i>	SNARE	<i>Soluble NSF-anchorage protein receptors</i>
GMFCS	<i>Gross Motor Function Classification System</i>	SNC	Sistema nervioso central
GPC	Guía de práctica clínica	TB	Toxina botulínica
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group</i>	TB-A	Toxina botulínica tipo A
		TB-B	Toxina botulínica tipo B
		TCE	Traumatismo craneoencefálico
		TO	Terapia ocupacional

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA TOXINA BOTULÍNICA EN LA ESPASTICIDAD

Espasticidad post-ictus en la extremidad superior

Evidencias y recomendaciones

- En pacientes con espasticidad de muñeca y mano tras un ictus se debería aplicar la TB en el contexto de un programa de rehabilitación (*evidencia moderada, recomendación débil a favor*)
- En pacientes con hombro doloroso espástico tras un ictus debería considerarse la infiltración con TB (*evidencia moderada, recomendación débil a favor*)
- En pacientes con otros patrones funcionales de miembro superior espástico tras un ictus (antebrazo en pronación, mano en garra y pulgar incluido) debería considerarse la infiltración con TB (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)

Recomendaciones de buena práctica

- El momento adecuado para la aplicación de TB depende de las manifestaciones clínicas de la espasticidad, y no del tiempo de evolución post-ictus
- La dosis recomendada dependerá de los músculos implicados en cada patrón funcional (tablas 5.2-5.6).
- En el ictus se debe contemplar la combinación de la TB con otras técnicas y realizar una evaluación continuada de los resultados

Espasticidad post-ictus en la extremidad inferior

Evidencias y recomendaciones

- En pacientes con pie equinovaro espástico tras un ictus debería considerarse la infiltración con TB (*evidencia moderada, recomendación débil a favor*)
- En pacientes con dedos en garra y pie estriatal tras un ictus debería considerarse la infiltración con TB (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)
- En pacientes con patrón de marcha en extensión de la rodilla tras un ictus debería considerarse la infiltración con TB (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)
- En pacientes con otros patrones funcionales que afectan a la cadera debería considerarse la infiltración con TB (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)

Recomendaciones de buena práctica

- El momento adecuado para la aplicación de la TB depende de las manifestaciones clínicas de la espasticidad, y no tanto del tiempo de evolución post-ictus
- En la extremidad inferior es aconsejable el uso de sistemas instrumentados de marcha para la evaluación de los resultados
- En pacientes no ambulantes, la TB puede representar una mejoría en los cuidados y en la función pasiva.
- La dosis recomendada dependerá de los músculos implicados en cada patrón funcional (tabla 5.2-5.6)
- En el ictus se debe contemplar la combinación de la TB con otras técnicas y realizar la evaluación continuada de los resultados

Espasticidad en la parálisis cerebral infantil

Evidencias y recomendaciones

- En los pacientes con parálisis cerebral y espasticidad del miembro superior se debe aplicar TB asociada a una terapia ocupacional planificada (*evidencia alta, recomendación fuerte a favor*)
- En los pacientes con parálisis cerebral y equinismo dinámico, para los que no existe otra terapia conservadora que muestre mejor eficacia, se debe aplicar TB (*evidencia alta, recomendación fuerte a favor*)
- La TB debería considerarse como opción de tratamiento en la espasticidad de los aductores de cadera (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)
- La TB debería considerarse en el control del dolor posquirúrgico de la cirugía de los aductores de cadera (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)
- La TB aplicada a diversos niveles del miembro inferior, y sobre pacientes seleccionados, debería considerarse como una opción de tratamiento para mejorar los parámetros de marcha y funcionalidad (*evidencia baja y débil a favor*)

Recomendaciones de buena práctica

- El tratamiento con TB es eficaz en la espasticidad focal o segmentaria siempre y cuando la deformidad no sea por contractura
- Los efectos adversos de la TB son en general leves, aunque determinadas situaciones funcionales y/o clínicas deberían hacernos ser prudentes en su uso (niveles V de la escala *Gross Motor Function Classification System* [GMFCS], disfagia, neumonías frecuentes o antecedentes de aspiración, uso de anestesia general para sedación)
- La dosis recomendada dependerá de los músculos implicados en cada patrón funcional (ver tabla de dosis)
- La TB en el niño se debe asociar habitualmente a otras intervenciones rehabilitadoras

Espasticidad en el traumatismo craneoencefálico

Evidencias y recomendaciones

- En los pacientes con TCE y espasticidad focal se debe aplicar TB en el contexto de los programas de rehabilitación específicos (*evidencia baja, recomendación fuerte a favor*)
- En los pacientes con trismus se debería aplicar TB (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)

Recomendaciones de buena práctica

- La aplicación de la TB en el TCE se ha de considerar precozmente cuando la espasticidad limita la capacidad funcional o interfiere con el programa rehabilitador
- En el tratamiento de la espasticidad post-TCE debe contemplarse la combinación de TB con otras intervenciones como fisioterapia y yesos correctores

Espasticidad en la lesión medular

Evidencias y recomendaciones

- En los pacientes con lesión medular y espasticidad se debería aplicar TB en el contexto de los programas de rehabilitación específicos (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)
- En los pacientes con disinergia vesicoesfinteriana secundaria a una lesión medular o a una EM se debería considerar la infiltración con TB en el esfínter externo (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)
- En los pacientes con hiperactividad vesical secundaria a una lesión medular o a una EM se debería considerar la infiltración con TB en músculo detrusor (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)

Recomendaciones de buena práctica

- En la hiperactividad vesical secundaria a alteraciones neurológicas la TB se debería plantear como alternativa en los pacientes con resistencia a los antimuscarínicos con acción relajante muscular

Espasticidad en la esclerosis múltiple

Evidencias y recomendaciones

- En los pacientes con EM y espasticidad se debería aplicar TB en el contexto de los programas de rehabilitación específicos (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)
- En los pacientes con EM y espasticidad de aductores se debería considerar la TB (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)
- En el manejo de la disfunción urinaria en pacientes con EM se debería considerar el uso de la TB (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)

Recomendaciones de buena práctica

- La aplicación de la TB en la EM se ha de considerar cuando la espasticidad limita la capacidad funcional o interfiere con el programa rehabilitador

1



Introducción

1.1. ANTECEDENTES

La espasticidad es un síntoma que refleja un trastorno del sistema nervioso central (SNC) y supone un problema médico de incidencia y trascendencia elevadas, tanto en la infancia como en el adulto. La espasticidad se caracteriza por la presencia de hiperactividad muscular involuntaria que, con frecuencia, se asocia a dolor, deformidad y discapacidad funcional. Puede interferir y limitar diferentes funciones y actividades como la deambulación, la manipulación, el equilibrio, el habla o la deglución. Afecta de forma significativa a la calidad de vida del paciente y de sus familiares y cuidadores. Las causas más comunes son la parálisis cerebral, el traumatismo craneoencefálico, el ictus, la lesión medular y las enfermedades neurodegenerativas.

El tratamiento de la espasticidad no debe estar al margen del programa rehabilitador global del paciente que ha sufrido una lesión del SNC. Además de la educación del paciente y del cuidador, para el manejo de la espasticidad disponemos de diversas terapias (físicas, farmacológicas, quirúrgicas) que utilizaremos aisladamente o en combinación según la gravedad y la forma de presentación (focal, multifocal o generalizada).

La toxina botulínica (TB) se ha convertido en uno de los tratamientos más eficaces para aliviar los síntomas de espasticidad y actualmente se considera como una de las alternativas terapéuticas de elección. Se administra por vía intramuscular en cantidades mínimas con el objetivo de conseguir una relajación selectiva del músculo infiltrado. La TB debe formar parte de un programa integral multidisciplinario de rehabilitación.

1.2. LA NECESIDAD DE UNA GUÍA

La Guía de práctica clínica (GPC) para el tratamiento de la espasticidad con TB se ha considerado prioritaria para poder conseguir el uso óptimo de este recurso terapéutico. Desde un punto de vista clínico (facilidad de uso y dosificación, larga duración del efecto, reversibilidad en caso de respuesta inadecuada, etc.) las ventajas de la TB son evidentes y superan ampliamente sus inconvenientes. Sin embargo, esta eficacia solo se puede conseguir si existe una correcta selección de los pacientes y unos objetivos concretos de tratamiento y de las áreas anatómicas a tratar. Asimismo, es importante que esta intervención terapéutica se desarrolle dentro de un plan de tratamiento y rehabilitación definido para cada paciente.

La elaboración de esta primera edición de la Guía proporciona un marco para presentar la evidencia científica disponible y recomendaciones adaptadas a nuestro medio. Esta GPC quiere orientar a los profesionales sanitarios en el manejo óptimo de la patología productora de la espasticidad, así como en el uso adecuado de los recursos sanitarios disponibles para el manejo del síndrome de la neurona motora superior (NMS). También pretende favorecer que los pacientes se beneficien de una atención homogénea y de calidad contrastada sin importar su localización geográfica.

Las recomendaciones de esta GPC quieren ser un referente en la práctica clínica para que los pacientes con espasticidad puedan beneficiarse del tratamiento con TB, con independencia del centro o el médico al que hayan acudido. A partir de la difusión e implantación de las recomendaciones propuestas en esta guía, intentamos ayudar a conseguir unos mejores resultados clínicos.

La guía pretende homogeneizar los criterios de actuación y crear un clima fluido de comunicación y de entendimiento entre todos los profesionales que atienden a personas con espasticidad. En este sentido la elaboración de esta guía pretende promover la cooperación entre los diferentes profesionales implicados en el tratamiento de la espasticidad.

1.3. OBJETIVOS

La finalidad de esta GPC es generar recomendaciones actualizadas para el tratamiento de la espasticidad con TB. El objetivo principal es optimizar el uso de la TB (indicaciones y calidad del proceso). Este objetivo conlleva identificar las condiciones precisas, entre ellas, la correcta selección de los pacientes, los objetivos de tratamiento y la administración adecuada. Su uso debe contemplarse como una intervención más del programa rehabilitador global.

Esta Guía hace recomendaciones sobre la utilización de la TB en el tratamiento de la espasticidad por:

- Ictus.
- Parálisis cerebral infantil.
- Traumatismo craneoencefálico (TCE).
- Lesión medular (LM).
- Esclerosis múltiple (EM).

1.4. ESTRUCTURA DE LA GUÍA

La GPC se estructura en 4 partes. En una primera parte (capítulo 1) se presentan los objetivos, las características, así como los aspectos metodológicos. En una segunda parte (capítulos del 2 al 5) se presentan los conceptos generales de la espasticidad, sus causas y los aspectos epidemiológicos, clínicos y de tratamiento, incluyendo de manera detallada la TB. En la tercera parte (capítulos del 6 al 10) se presentan las evidencias y recomendaciones sobre el uso de la TB para el tratamiento de la espasticidad para cada una de las patologías incluidas en la guía. La cuarta parte corresponde con los aspectos de organización y capacitación de los servicios, e incluye los anexos donde se presentan aspectos técnicos e informaciones que complementan lo expuesto en la guía.

1.5. NIVELES DE EVIDENCIA Y FUERZA DE RECOMENDACIÓN

Para que las GPC sean un instrumento que contribuya realmente a la mejora de la toma de decisiones clínicas, es necesario asegurar que el procedimiento por el cual se formulan las recomendaciones sea riguroso. Además, si se quiere que los clínicos y los pacientes confíen en ellas, el procedimiento ha de ser también transparente¹.

En la elaboración de esta Guía las preguntas se han formulado de forma explícita, siguiendo el modelo PICO (paciente, intervención, comparación y resultado [*outcome*]). Se ha revisado la literatura científica disponible hasta mayo de 2010 siguiendo la estrategia de búsqueda incluida en el anexo 1.

Para establecer los niveles de evidencia y la fuerza de la recomendación de las diferentes

intervenciones se ha utilizado el sistema GRADE²⁻⁶. Desde la perspectiva GRADE, la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación indican, respectivamente, hasta qué punto podemos confiar en que el estimador del efecto de la intervención es correcto y hasta qué punto podemos confiar en que la aplicación de la recomendación conllevará más beneficios que riesgos².

En el anexo 2 se indican los criterios del grupo de trabajo GRADE para evaluar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. El sistema GRADE se puede aplicar a una amplia variedad de intervenciones y contextos, y equilibra la necesidad de sencillez con la necesidad de considerar de forma global y transparente todos los aspectos importantes.

GRADE clasifica la calidad de la evidencia en alta, moderada, baja o muy baja, teniendo en cuenta el diseño del estudio, su ejecución, si la evidencia es directa o indirecta, la consistencia y la precisión de los resultados. Asimismo, distingue entre recomendaciones fuertes y débiles y hace juicios explícitos sobre los factores que

pueden afectar a la fuerza de una recomendación, que van más allá de la calidad de la evidencia disponible. El sistema GRADE tiene varias ventajas sobre otros sistemas, incluyendo definiciones explícitas y juicios secuenciales durante el proceso de clasificación; ponderación de la importancia relativa de los resultados de la intervención; criterios detallados para asignar la calidad de la evidencia a cada resultado importante y al conjunto de los resultados que se consideran clave a la hora de formular la recomendación; así como consideraciones sobre el balance entre los beneficios y los riesgos, los inconvenientes y los costes⁷.

1.6. ACTUALIZACIÓN

La Guía se revisará en el año 2013, o con anterioridad, si fuera necesario debido a la aparición de información importante. Cualquier modificación relevante durante este periodo quedará reflejada en el formato electrónico.

2



Espasticidad: conceptos generales

2.1. DEFINICIÓN

La espasticidad se define como «un trastorno motor caracterizado por un incremento, dependiente de la velocidad, de los reflejos de extensión tónicos (tono muscular), con sacudidas exageradas de los tendones, que resulta de la hiperexcitabilidad del reflejo de extensión, como un componente del síndrome de la neurona motora superior (NMS)⁸. Esta definición de espasticidad fue propuesta por James Lance en el año 1980 y es una de las definiciones más aceptadas y más referenciadas en la literatura científica.

En sentido estricto, el término espasticidad se refiere al aumento de la excitabilidad de los reflejos de estiramiento muscular tónicos y fásicos que se presenta en la mayoría de los pacientes con lesión de la NMS⁹. Además del reflejo de estiramiento tónico, la hiperactividad de los reflejos de estiramiento fásicos (contracciones y clonus exagerados) también se consideran fenómenos espásticos⁹.

Sin embargo, como demuestra una reciente revisión¹⁰, en la literatura científica la definición de espasticidad y su medición muestran escasa consistencia (ver apartado 3.3. «Escala clínica e instrumentos de valoración de los resultados»).

2.2. CAUSAS

La espasticidad es uno de los componentes más significativos de los trastornos neuromotores secundarios a la lesión de la NMS que se presentan en los pacientes que, por diversas razones, han sufrido lesiones del sistema corticoespinal descendente⁹, ya sea a nivel de las células del asta anterior de la médula, tronco cerebral o cerebro.

Las lesiones que causan la disfunción de la NMS pueden presentarse tanto en la infancia como en la edad adulta. Las patologías más frecuentes son la parálisis cerebral infantil y el daño cerebral adquirido como consecuencia de un ictus, hipoxia, traumatismo craneoencefálico y lesión medular. También como consecuencia de otras causas relacionadas con enfermedades neurodegenerativas, como son la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica.

2.3. FISIOPATOLOGÍA

La espasticidad no constituye un síntoma agudo, sino que es parte de un síndrome que se desarrolla gradualmente y persiste de modo indefinido. La causa del espacio de tiempo entre la

lesión primaria y la aparición de la espasticidad no está esclarecida. Este periodo es más largo en los seres humanos que en los cuadrúpedos. En su desarrollo están implicados las vías y células lesionadas y también los mecanismos y procesos que se van desencadenando posteriormente y que están englobados en un fenómeno conocido como neuroplasticidad¹¹. La hiperexcitabilidad del reflejo de estiramiento se desarrolla varias semanas o meses después de la lesión primaria, e implica la adaptación en los trazados de los circuitos espinales neuronales caudales a la lesión^{9,12}.

Las bases neurofisiológicas de la espasticidad han sido ampliamente debatidas: puede existir una hiperactividad de las neuronas gamma, alfa y/o de las interneuronas. Las diversas teorías hacen hincapié en el concepto de «procesamiento anormal» de señales en la médula espinal^{9,13,14}. Aunque el mecanismo básico subyacente de estos procesos no está claro, es muy probable que la mayor contribución sea un cambio en el balance (equilibrio) entre las redes neuronales de la NMS inhibitoria y la activadora (estimulante) comparado con un equilibrio neto. Otro posible factor es el incremento intrínseco de la excitación de las neuronas motoras alfa (reflejo miotático)¹². En cualquier caso sí se ha comprobado un gran aumento de la excitabilidad del reflejo monosináptico entre las fibras sensitivas de las motoneuronas alfa.

El arco reflejo de estiramiento es el circuito neural básico de la espasticidad. En la formación reticular bulbar medial se localiza un centro cuya activación produce 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. La corteza, fundamentalmente el córtex premotor (área 6), activa el área inhibitoria reticular mediante fibras yuxtapiramidales. Estas fibras son vitales para el mantenimiento del tono motor adecuado. La destrucción de las áreas premotoras o de las vías yuxtapiramidales impide la activación del área reticular inhibitoria del tono y en consecuencia provocan una hiperexcitabilidad del reflejo de estiramiento¹².

2.4. CONSECUENCIAS CLÍNICAS QUE SE DERIVAN

La espasticidad forma parte de los signos positivos del síndrome de la NMS^{9,12}. La descripción clásica del síndrome de la NMS recoge un conjunto de signos positivos y negativos (tabla 2.1).

Los rasgos principales clínicos que caracterizan a los pacientes con espasticidad son^{15,16}: a) la paresia; b) la contracción involuntaria y el acortamiento muscular que provoca retracción de los tejidos blandos asociados al músculo y la retracción articular y c) la hiperactividad muscular con la consecuente dificultad de relajación del músculo y la co-contracción (contracción simultánea).

El aumento de la velocidad dependiente del reflejo miotático se traduce en el incremento de la resistencia del músculo al estiramiento pasivo, el fenómeno de rigidez espástica o en «navaja de muelle» y una exageración de los reflejos osteotendinosos que son difusos y policinéticos, incluso con clonus. El clonus se presenta en estados de hiperreflexia exagerada por lesión de la vía piramidal y consiste en contracciones sucesivas como una oscilación muscular.

Los déficits secundarios al aumento de tono pueden ser rigidez y limitación articular, deformidades neuroortopédicas y posturas anómalas. Todo ello puede determinar dolor, disminución de la capacidad funcional con trastorno de la marcha y/o de la manipulación. Además puede aumentar el riesgo de caídas con aumento en la incidencia de fracturas.

La combinación de los diferentes signos y síntomas que afectan a las destrezas motoras que se requieren para la ejecución normal del movimiento, las actividades de la vida diaria (AVD) y la independencia personal producen un deterioro de la calidad de vida del individuo (movilidad, higiene, autocuidado, patrones de sueño, apariencia, autoestima, afectos y ánimo y función sexual).

La inactividad como consecuencia de la limitación de la capacidad funcional puede suponer también un impacto en diversas patologías: úlceras por decúbito, problemas cardiovasculares, infecciones respiratorias, tromboflebitis, osteoporosis, etc.

Tabla 2.1. Signos motores positivos y negativos en el síndrome de la neurona motora superior

Signos negativos	Signos positivos	
<ul style="list-style-type: none"> • Debilidad • Pérdida de la destreza de los dedos • Pérdida del control selectivo del movimiento de las extremidades 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento anormal de los reflejos tónicos y fásicos de estiramiento • Espasmos de flexores y extensores • Contracción simultánea 	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones asociadas (sincinesias) • Distonía espástica • Incremento de la rigidez muscular que puede ocasionar contracturas

Fuente: Mayer NH et al (2003)⁹.

3



Espasticidad: evaluación

La espasticidad es un síntoma duradero, dinámico y cambiante, en el que influyen múltiples factores. Su evolución natural es hacia la cronicidad.

3.1. EVALUACIÓN CLÍNICA

La identificación y la selección de los músculos afectados requieren una evaluación exhaustiva del patrón preponderante y de la presentación de la hiperactividad muscular teniendo en cuenta a cada paciente individualmente.

La evaluación inicial requiere la valoración de todos los síntomas (espasticidad, espasmos, clonus, dolor, deformaciones) junto con una evaluación de la afectación de las funciones activas (dificultades para agarrar, alcanzar, soltar y transportar objetos, limitaciones de la movilidad, marcha y carga de peso) y pasivas (entorpecimiento de las actividades de cuidado y aseo personal y de la capacidad para vestirse y dificultad para adoptar posiciones para comer, sentarse y dormir) del paciente y la dificultad en los cambios de posición.

Cuando se realiza la evaluación de la función activa es importante considerar con exactitud de qué manera la hiperactividad muscular afecta al movimiento activo y, en especial, evaluar si la

capacidad funcional muscular puede mejorarse al reducir o eliminar las fuerzas musculares anormales de oposición. De igual modo, cuando se evalúa la función pasiva, es fundamental valorar qué músculos contribuyen a las posturas patológicas y en qué músculos o tejidos blandos se producen las contracturas que afectan al movimiento.

La distribución topográfica de los problemas debe ser registrada de forma detallada para permitir la categorización de las incapacidades y déficits: problema focal, multifocal, regional o generalizado.

El conocimiento de la anatomía funcional que determina los patrones clínicos más comunes permite evaluar la espasticidad y su evolución clínica. Para su evaluación se deben utilizar diferentes escalas o instrumentos de valoración.

3.2. ANATOMÍA FUNCIONAL. PATRONES CLÍNICOS COMUNES

En el síndrome de la NMS, a menudo la espasticidad se presenta en patrones clínicos característicos, similares para las diferentes etiologías neurológicas¹⁷. A continuación se describen los patrones de espasticidad más frecuentes y

los músculos que más contribuyen a cada deformidad.

3.2.1. Patrones funcionales del miembro superior

- **Hombro en aducción y/o rotación interna**
Los músculos más frecuentemente implicados son el *subescapularis* y *pectoralis major*, responsables de la rotación interna y aducción del hombro respectivamente. Otros músculos que se afectan con menos frecuencia son: *rhomboideus major et minor*, *latissimus dorsi* y *teres minor*.
- **Codo en flexión**
Por afectación fundamentalmente del *biceps brachii*. Otros músculos que se pueden afectar son el *brachialis* y el *brachioradialis*.
- **Antebrazo en pronación**
Por afectación del *pronator teres* y *pronator quadratus*. Suele asociarse a actitud del codo en flexión y es en esta situación cuando el *pronator teres* está más implicado.
- **Muñeca en flexión**
Es uno de los componentes del patrón habitual en triple flexión. Los músculos más implicados son el *flexor carpi radialis* y el *flexor carpi ulnaris*. Menos habitual es la afectación del *palmaris minor*.
- **Mano en garra**
La compleja anatomía funcional de la mano hace que se puedan producir diferentes patrones espásticos. Los músculos que con mayor frecuencia se ven implicados son el *flexor digitorum superficialis* y el *flexor digitorum profundus* y, de forma adicional, el *flexor carpi radialis* y el *flexor carpi ulnaris*. Con menos frecuencia se afectan los *interossei dorsales* y *palmares* responsables de la separación y aproximación de los dedos. La «mano intrínseca plus» caracterizada por la flexión de las articulaciones metacarpofalángicas y extensión de las interfalángicas proximales y distales de los dedos,

se debe a la afectación de los músculos lumbricales y, en ocasiones, de los interóseos.

- **Pulgar incluido**

Prácticamente siempre asociado a la garra palmar. El músculo más frecuentemente afectado es el *adductor pollicis*. Cuando además hay componente de flexión de la metacarpofalángica o de la interfalángica, los músculos implicados serán el *flexor pollicis brevis* y *flexor pollicis longus* respectivamente. El *opponens pollicis* se afecta de forma muy ocasional.

3.2.2. Patrones funcionales del miembro inferior

- **Flexión de cadera**
Por afectación fundamentalmente del *iliopsoas* y en ocasiones del *recto femoris*. Otros músculos que desempeñan un papel secundario son: *pectineus*, *sartorius*, *tensor fasciae latae*, *adductor longus* y *adductor brevis*.
- **Aducción de cadera**
Por afectación de los aductores de cadera (*adductor longus*, *adductor brevis* y *adductor magnus*) y *gracilis*. En ocasiones puede haber participación del *iliopsoas* y *pectineus*.
- **Flexión de rodilla**
Por afectación de los isquiotibiales, el músculo más implicado es el *semitendinosus*, seguido por el *semimembranosus* y, más raramente, el *biceps femoris*. El *gastrocnemius* solo contribuye discretamente a la flexión de la rodilla.
- **Extensión de rodilla**
Por afectación predominantemente del *quadriceps femoris*.
- **Pie equinovaro**
El componente equino viene determinado por la afectación del tríceps sural (*gastrocnemius* y *soleus*). La hiperactividad del *tibialis posterior* se acompaña de supinación de la articulación subastragalina y la del *flexor digitorum longus*, de dedos en garra. De forma

ocasional pueden verse implicados el *tibialis anterior*, el *flexor digitorum longus* y el *extensor hallucis longus*. En ocasiones, puede existir una co-contracción dinámica asociada del *tibialis anterior* y el *extensor hallucis longus*.

- **Dedos en garra**

Por afectación fundamentalmente del *flexor digitorum longus* y *flexor hallucis longus*, así como del *quadratus plantae* y del *flexor digitorum brevis*.

- **Pie estriatal**

Por implicación del *extensor hallucis longus* responsable de la extensión de la falange distal del primer dedo.

3.3. ESCALAS CLÍNICAS E INSTRUMENTOS DE VALORACIÓN DE LOS RESULTADOS

Las escalas clínicas nos permiten medir las variables de resultado con el objetivo de cuantificar un estado físico y su cambio de una manera estandarizada y reproducible.

La escala ideal debe tener un sistema de puntuación bien definido, propiedades clinimétricas de fiabilidad, reproducibilidad y sensibilidad al cambio, así como instrucciones de aplicación bien determinadas. El desarrollo y aplicación de escalas clínicas para la espasticidad ha sido particularmente difícil debido a aspectos no resueltos referentes a la definición de la espasticidad^{10,18}, la heterogeneidad de las regiones corporales afectadas, la variedad de circunstancias que modifican su intensidad, y las dificultades en encontrar una medición objetiva del tono muscular. Además, existe una pobre correlación entre la reducción de la espasticidad y los cambios en la capacidad funcional.

3.3.1. Medición de las variables de resultado

Para evaluar los resultados de un procedimiento deben establecerse en primer lugar unos obje-

tivos y determinar las variables de cambio. En el resultado deben evaluarse diferentes aspectos¹⁹.

- Consecución de objetivos: ¿se han logrado los objetivos perseguidos?
- Déficit: ¿se ha conseguido una reducción de la espasticidad, dolor y rango de movimiento?
- Función: ¿la mejoría del déficit tiene algún impacto en la función?
- Mejoría en el nivel de participación: ¿se han conseguido cambios en el bienestar o calidad de vida del paciente y/o de su cuidador?

La elección de una escala u otra se basará en el cambio de resultados esperado. En función de estos objetivos debe establecerse qué medidas serán adecuadas para valorar el resultado y asegurarse de que se registran antes del procedimiento. En la tabla 3.1 se enumeran algunas de las escalas más frecuentemente utilizadas en la práctica clínica para la evaluación de resultados.

3.3.1.1. Consecución de los objetivos

Dado que los objetivos pueden variar mucho de un paciente a otro, no existe una medida de resultado única que refleje los beneficios del tratamiento en todos los casos. La *Goal Attainment Scaling (GAS)*²⁰ es una escala que permite registrar la consecución de los objetivos más importantes para cada individuo. Ha demostrado su utilidad en el contexto del manejo de la espasticidad^{21,22}, aunque hasta el momento no ha sido traducida ni validada para la población española.

3.3.1.2. Valoración del déficit

Muchos estudios equiparan la espasticidad con el aumento de tono muscular, pero la espasticidad puede comportar dolor, restricción del arco

de movimiento, limitación para el desempeño de las AVD, etc.^{23,24}. Por otra parte, no existe consenso respecto a lo que constituye una mejora funcional significativa en el tratamiento de la espasticidad del adulto²⁵.

- Escala de Ashworth y Escala Modificada de Ashworth (MAS): son escalas ordinales del tono muscular. A pesar de ser las escalas más utilizadas para la evaluación de la espasticidad, existen controversias en cuanto a su validez, fiabilidad y sensibilidad²⁶⁻²⁸.
- Escala de Tardieu: parece tener una mejor fiabilidad que la MAS^{29,30}, pero se necesita más tiempo para completarla y no suele registrarse en su totalidad. El examinador mueve la extremidad a diferentes velocidades, registrando el ángulo en el cual se opone una resistencia al movimiento.
- Prueba de Silverskiold: evalúa la dorsiflexión del tobillo en flexión de la rodilla y, posteriormente, en extensión. Si la dorsiflexión del tobillo es mayor con la rodilla flexionada, el *gastrocnemius* tiene mayor contribución que el *soleus* en el patrón de pie equino³¹.
- Las pruebas de Phelps³², de Duncan-Ely³³ y de Thomas³⁴ permiten evaluar patrones clínicos específicos como la aducción de cadera, la extensión de rodilla o la flexión de cadera.
- Los efectos físicos de la espasticidad, como las limitaciones del rango de movimiento, pueden evaluarse por goniometría convencional o digital o medición de distancias anatómicas.

3.3.1.3. *Evaluación de los síntomas asociados a la espasticidad*

Algunos síntomas como el dolor o la rigidez percibida son aspectos de la espasticidad que preocupan al paciente. La escala analógica visual del dolor permite cuantificar los cambios en el dolor percibido.

3.3.1.4. *Cambios en la función*

Las medidas de función global, como el índice de Barthel o la medida de la independencia funcional motora (m-FIM), no suelen detectar cambios significativos derivados de una intervención focal en la espasticidad¹⁹. La tabla 3.1 recoge algunas medidas de función para el miembro superior, así como medidas objetivas de utilidad en la práctica clínica y que proporcionan información sobre equilibrio, velocidad, trayecto recorrido, ayudas técnicas necesarias y ámbito de marcha. El registro en vídeo de una determinada actividad antes y después de la infiltración puede resultar útil para detectar cambios funcionales.

La facilitación del cuidado debe ser un aspecto considerado en los resultados. Existen diferentes escalas que intentan objetivar la carga de cuidado. Las variaciones en su puntuación pueden indicar un buen o mal resultado de la intervención terapéutica. Para su evaluación pueden emplearse escalas analógicas visuales o verbales de facilidad para el cuidado, registro del tiempo empleado para la realización de tareas o escalas formales de dependencia o carga del cuidador.

3.3.1.5. *Cambios en la calidad de vida relacionada con la salud*

Debido a la variabilidad de los objetivos y resultados, así como a la frecuente naturaleza focal de las manifestaciones clínicas y las intervenciones, las escalas de calidad de vida en relación con la salud tienden a ser poco útiles para valorar el resultado de la intervención. No obstante, es importante recoger la opinión del paciente utilizando escalas analógicas, así como cuestionarios para pacientes y cuidadores.

3.4. OTROS SISTEMAS DE EVALUACIÓN DE LA ESPASTICIDAD

Aunque la descripción clínica de la condición física, disfunción y estado del paciente constituyen

Tabla 3.1. Medidas utilizadas para la evaluación de la espasticidad

Consecución de objetivos	Goal Attainment Scaling
Valoración del déficit	Escala de Ashworth y Escala Modificada de Ashworth Escala de Oswestry Grado del tono muscular abductor Escala de Tardieu 0-10 Numeric Rating Scale
Sistemas de electrofisiología y biomecánica	Pendulum Testing of Spasticity Dual Channel EMG Evaluation of Interference Pattern H-Reflex and H_{max}/M_{max} Ratiodu
Evaluación de síntomas asociados a la espasticidad:	
a) Dolor	Escala analógica visual del dolor Pain Intensity Descriptor Scale
b) Restricción de movimiento	Rango de movimiento (goniometría) Distancias anatómicas (distancia entre rodillas) Prueba de Silverskiold Prueba de Phelps Prueba de Duncan-Ely Prueba de Thomas
Evaluación de la función:	
a) Fuerza y destreza del miembro superior	Grasp Dynamometer Testing Manual Muscle Testing The Tufts Assessment of Motor Performance (TAMP) The Perdue Pegboard Test The 9-Hole Peg Test Jebsen Taylor Hand Function Test Frenchay Arm Test
b) Marcha y equilibrio	Timed Ambulation Timed Up and Go Test Ambulation Index Functionnal Ambulation Classification Berg Balance Scale Análisis instrumentado de la marcha
c) Escalas de déficit motor global	Brunnstrom Stroke Scale Fugl-Meyer Evaluation of Physical Performance Rivermead Stroke Assessment Scandinavian Stroke Scale Toronto Stroke Scale Motricity Index and Trunk Control Test
d) Limitación funcional global	Medida de la Independencia Funcional (FIM) Índice de Barthel
Evaluación del cuidador	Escala de dependencia del cuidador Escalas de carga del cuidador
Medidas de calidad de vida	Short Form 36 Health Survey Sickness Impact Profile Canadian Occupational Performance Measure

el pilar de la evaluación, existen otros sistemas de medición más objetivos, pero con un uso más limitado en la práctica clínica.

3.4.1. Pruebas electrodiagnósticas

La electromiografía (EMG) puede definir los músculos hiperactivos o con una contracción inadecuada ante un determinado movimiento. La EMG también puede identificar si un músculo está parético mediante el análisis del patrón de reclutamiento. Los registros pre y postratamien-

to pueden mostrar cambios diferentes a los esperados por la clínica.

3.4.2. Medidas neuromecánicas

Las medidas cinéticas y cinemáticas pueden cuantificar el déficit de movimiento de miembros superiores e inferiores, aunque su correlación con las escalas clínicas todavía está poco estudiada³⁵⁻³⁷.

En un reciente estudio, con pocos casos, se ha demostrado una buena correlación de las escalas clínicas con la evaluación robótica en la extremidad superior³⁸.

4



Espasticidad: tratamiento integral

El abordaje del paciente con espasticidad debe tener en cuenta, para incrementar su eficacia, los siguientes aspectos que describimos a continuación^{19,39}:

- hacerse desde unidades especializadas a cargo de un equipo multidisciplinar;
- aplicarse solo cuando la espasticidad sea causa de dolor, interfiera en la función o el cuidado del paciente, e iniciarlo de forma precoz para evitar o prevenir las complicaciones;
- la valoración y el tratamiento deben ser individualizados;
- hay que prevenir y/o tratar la aparición de factores agravantes.

4.1. EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO

El equipo de rehabilitación necesario para atender adecuadamente a los pacientes con enfermedades neurológicas discapacitantes que presentan espasticidad debe estar formado por un médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación (MFR) que coordine un grupo multidisciplinario de profesionales expertos (fisioterapeuta, enfermero, terapeuta ocupacional, neuropsicólogo, trabajador social, logopeda y técnico ortoprotésico):

todos ellos trabajan conjuntamente para conseguir los objetivos previamente identificados en colaboración con el paciente y su familia. El médico especialista en MFR es el responsable de establecer un pronóstico funcional y de identificar los objetivos terapéuticos, determinar las intervenciones, controlar su eficacia y evaluar los resultados finales del programa de rehabilitación⁴⁰.

4.2. CONSIDERACIONES PREVIAS

Al considerar un plan de tratamiento se ha de tener en cuenta si la espasticidad impide la funcionalidad o la autonomía, si se acompaña de dolor y qué tratamientos se han empleado previamente y con qué resultados.

Asimismo, se ha de considerar: la gravedad del problema, si la espasticidad es focal o multifocal, regional o generalizada, el estado general del paciente y el riesgo-beneficio de las diferentes intervenciones, teniendo en cuenta los objetivos terapéuticos individuales.

4.3. OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

En primer lugar, hay que identificar los objetivos y ajustar las expectativas de pacientes y cuidadores.

- Mejorar la funcionalidad: marcha y movilidad general, equilibrio y postura en sedestación y manejo de la silla de ruedas y transferencias.
- Mejorar la calidad de vida y el nivel de bienestar: aliviar el dolor, aumentar la calidad del sueño, facilitar los cuidados y las actividades diarias como la higiene, el vestido y la alimentación y aliviar la labor del cuidador.
- Prevenir y tratar las complicaciones: musculoesqueléticas (contracturas y subluxaciones), cutáneas (úlceras por presión) y facilitar el programa de rehabilitación.

En los niños se ha de tener en cuenta que están en una etapa de crecimiento y que la espasticidad puede interferir en el aprendizaje de funciones básicas, producir deformidades ortopédicas, limitar una función puntual que interfiera con el aprendizaje escolar o con el desarrollo del control postural e impida la movilidad espontánea.

4.4. INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

Antes de plantear cualquier tratamiento debemos evaluar cuidadosamente al paciente e identificar los posibles factores que pueden desencadenar o exacerbar la espasticidad. Entre estos factores se incluyen infecciones del tracto urinario, estímulos nociceptivos como en la úlcera por presión, impactación fecal, fiebre, etc. En estos casos deberemos prevenir y tratar todas las posibles causas que puedan provocar y/o agravar la espasticidad¹⁹.

El tratamiento de la espasticidad incluye la combinación de diversas modalidades de terapia física, fisioterapia, terapia ocupacional, tratamiento farmacológico (TB, la medicación oral, la medicación intratecal, la fenolización del nervio) y quirúrgicas (cirugía ortopédica y neurocirugía). El tratamiento de la espasticidad debe contemplar el asesoramiento y apoyo a los pacientes, familiares y cuidadores.

4.4.1. Terapia física

Recomendada en todas las fases evolutivas de la espasticidad para mantener y/o aumentar la eficacia de otros tratamientos³⁹. El tratamiento es dinámico y debe modificarse en función de los cambios obtenidos en cada paciente. Aunque se considera un pilar básico en el tratamiento de la espasticidad focal y generalizada, su eficacia apenas ha sido estudiada^{19,41}. Además, dispone de pocos estudios que comparen los diferentes tratamientos disponibles.

- **Posicionamiento adecuado**

Posicionamiento adecuado del tronco y extremidades tanto en sedestación como en decúbito^{19,41}.

- **Cinesiterapia (terapia por el movimiento)**

Sus objetivos son mantener una longitud adecuada del músculo y de los tejidos blandos, facilitar el cuidado y el control activo del movimiento voluntario residual¹⁹. Las técnicas utilizadas incluyen:

Movilizaciones articulares: mediante el empleo de una fuerza ajena al paciente. Deben realizarse correctamente para no favorecer la aparición de osificaciones de partes blandas³⁹.

Estiramientos de la musculatura espástica: es la modalidad terapéutica más defendida⁴¹. El tiempo de influencia en el tono muscular oscila entre 30 minutos y 6 horas.

Entrenamiento del patrón de marcha con soporte parcial del peso del cuerpo (treadmill): ofrece ventajas comprobadas en la reeducación del mecanismo de marcha del paciente espástico³⁹. Diversas revisiones sistemáticas (RS) recientes sugieren que el entrenamiento con *treadmill* es seguro y factible en niños con parálisis cerebral, aunque se necesitan más estudios para confirmar dicho beneficio^{42,43}.

Ejercicios de fortalecimiento de los músculos antagonistas: mejoran la actividad y no aumentan la espasticidad⁴⁴.

Existe poca información relevante sobre las medidas que pueden modificar y/o aumentar la eficacia del tratamiento con TB, aunque algunos estudios indican que la cinesiterapia es fundamental. Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) que evalúa el efecto de la cinesiterapia (*taping*) como tratamiento adyuvante de la TB en la extremidad inferior (pie equino post-ictus), no muestra un claro beneficio⁴⁵. Actualmente está en marcha un ECA con el objetivo de evaluar en pacientes con espasticidad post-ictus si la asociación de TB y cinesiterapia es superior a la cinesiterapia sola (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00999180>).

- **Crioterapia**

Reduce la amplitud del potencial de acción motor, enlentece la conducción nerviosa y disminuye la actividad del huso muscular. Su aplicación puede ser local (geles fríos) o general (bañera). Su efecto es de corta duración (15-30 minutos)⁴¹.

- **Calor**

Disminuye el dolor secundario a la espasticidad⁴¹. El tratamiento por ultrasonidos mejora el rango articular con disminución electromiográfica, pero con escasa repercusión clínica⁴⁶.

- **Electroestimulación**

Su uso es controvertido, aunque algunos estudios señalan que tiene una eficacia temporal³⁹. La estimulación tanto de la musculatura agonista como de la antagonista puede reducir la espasticidad⁴⁷. En el ictus su uso combinado con las técnicas de Bobath (técnicas de cinesiterapia que inhiben el tono y los patrones de movimiento anormales) es más eficaz en la reducción de la espasticidad de la extremidad inferior que la aplicación aislada de estas técnicas⁴⁸. En niños con secuelas de parálisis cerebral, el uso combinado de técnicas de estiramiento y electroestimulación es más eficaz en la reducción de la espasticidad de miembros inferiores que si solo se utilizan los estiramientos⁴⁹.

Las técnicas utilizadas incluyen:

Estimulación funcional: disminuye la espasticidad tónica⁴¹. Su efecto es mayor cuanto más espástico sea el músculo tratado⁵⁰. Es útil para relajar los miembros inferiores espásticos en pacientes con lesión medular⁵¹.

Estimulación nerviosa transcutánea: es útil en el tratamiento de la espasticidad post-ictus y en el de la lesión medular. No se ha demostrado su eficacia en la esclerosis múltiple⁵². También es útil como tratamiento adyuvante tanto antes de los ejercicios de fortalecimiento, como del tratamiento farmacológico⁵³.

4.4.2. Ortesis

Las ortesis son útiles tanto en la prevención y corrección de limitaciones y/o deformidades articulares, como para compensar la paresia. Con su uso, sobre todo nocturno, se pretende mantener una correcta alineación articular y el estiramiento de los músculos espásticos³⁹. La aplicación aislada de ortesis no está indicada en casos de espasticidad severa o en aquellos pacientes con lesiones cutáneas⁴¹.

4.4.3. Medicación oral

La medicación oral se utiliza en la espasticidad generalizada^{19,54,55}. La eficacia de las diversas medicaciones orales no ha sido bien establecida, en particular la capacidad de estos tratamientos de conseguir mejores resultados de funcionalidad, debido a la escasez y limitación de estudios controlados bien realizados⁵⁴⁻⁵⁶. Además, los efectos adversos de su utilización son considerables⁵⁴⁻⁵⁶.

4.4.3.1. Baclofeno

El baclofeno es un agente GABA (ácido gamma amino butírico) agonista que debe considerarse en el tratamiento de la espasticidad generalizada^{19,39,54}.

El baclofeno posee un efecto antiespástico que ha demostrado ser más efectivo en la espasticidad de origen espinal, incluyendo las lesiones de médula espinal y esclerosis múltiple⁵⁴. La eficacia ha sido demostrada especialmente en los espasmos del músculo flexor⁵⁴. La evidencia en cuanto a la mejora de la función es escasa⁵⁴.

En niños con parálisis cerebral no se dispone de suficiente evidencia sobre la efectividad del baclofeno en la reducción de la espasticidad, pero sí sobre su toxicidad⁵⁷.

El baclofeno se excreta por el riñón y, en menor proporción, por el hígado. Los efectos secundarios incluyen somnolencia, mareo, debilidad y alteración de la función renal⁵⁴, por lo que no se recomienda su uso prolongado⁵⁸. Una sobredosis puede producir paro respiratorio, hipotensión y bradicardia. Si no hay efecto terapéutico a las 6 semanas, se aconseja una retirada gradual. Una retirada súbita puede producir epilepsia y trastornos mentales⁵⁴.

En adultos la dosis máxima recomendada es de 80 mg/día. La dosis inicial es de 15 mg/día (en 3 dosis) y se debe incrementar progresivamente (5 mg/día cada 4-7 días). No suele haber efecto terapéutico con dosis inferiores a 30 mg/día³⁹. La retirada debe ser progresiva⁵⁴.

4.4.3.2. Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son agentes GABA agonistas, que han demostrado eficacia clínica en los pacientes con esclerosis múltiple y lesión de médula espinal^{54,55}. La utilidad en los pacientes con espasticidad de origen cerebral no está bien establecida^{54,55}. El diacepam es la más utilizada⁵⁴.

En niños con parálisis cerebral el diacepam es efectivo en el tratamiento de la espasticidad a corto plazo, aunque no se dispone de suficiente evidencia sobre la mejora o no de la función motora⁵⁷.

La dosis inicial en adultos es de 2 mg/día, con aumento progresivo hasta un máximo de 60 mg/día³⁹. En los niños la dosis de inicio es de 0,1-0,2 mg/kg/día, repartidos en 3-4 tomas o en dosis única nocturna, con un aumento progresivo de

0,1 mg/kg/día cada 4-5 días y una dosis de mantenimiento de 0,2-0,8 mg/kg/día.

Las benzodiazepinas se metabolizan en el hígado y presentan como efectos secundarios: somnolencia, ataxia, debilidad, hipotensión y alteración de la memoria. También pueden provocar depresión respiratoria y broncopejía, por lo que se ha de guardar especial atención en los niños con parálisis cerebral. Los efectos secundarios y la dependencia física limitan su utilización a largo plazo⁵⁷.

Las benzodiazepinas están contraindicadas en los pacientes con miastenia grave, insuficiencia respiratoria grave, insuficiencia hepática, glaucoma de ángulo cerrado y depresión. Las benzodiazepinas interaccionan con los barbitúricos, los relajantes musculares centrales, la eritromicina, la rifampicina y la teofilina.

4.4.3.3. Clorhidrato de tizanidina

El clorhidrato de tizanidina es un agonista de los receptores alfa-2-adrenérgicos. Diversas revisiones concluyen que el clorhidrato de tizanidina en monoterapia es un tratamiento útil en los pacientes con espasticidad causada por esclerosis múltiple, ictus y lesiones espinales adquiridas^{54,55,59,60}.

En niños la experiencia es más escasa, y aunque se podría considerar en el tratamiento de la espasticidad en niños con parálisis cerebral, la evidencia en cuanto a la mejora de la función motora no es suficiente⁵⁷.

La tizanidina se metaboliza vía hepática y su farmacocinética conlleva una amplia variabilidad interpaciente. En los adultos la dosis inicial es de 2 mg/noche en dosis única que se incrementa gradualmente en 1-2 mg, hasta obtener beneficio o aparición de efectos secundarios³⁹. A causa de la hepatotoxicidad se debe controlar la función hepática.

Los efectos indeseables de la tizanidina incluyen hipotensión, astenia, sequedad de boca, vértigo, alucinaciones y hepatotoxicidad. En los niños no se ha determinado su seguridad ni su eficacia⁵⁷.

Algunos ensayos clínicos han demostrado que la eficacia de la tizanidina es comparable con

el baclofeno y el diazepam, pero que la tolerancia global es favorable a la tizanidina⁵⁹. Un ECA reciente, el primero que compara TB y tizanidina, realizado en pacientes con espasticidad del miembro superior secundaria a un ictus, muestra mayor eficacia de la toxina en la reducción de la espasticidad de la muñeca y de los músculos flexores, así como una mejor tolerancia⁶¹.

4.4.3.4. *Dantroleno sódico*

El dantroleno es un derivado de la hidantoína, de utilidad para disminuir las contracciones clónicas y los espasmos musculares involuntarios. Inhibe la liberación de calcio del retículo sarcoplasmático⁵⁴. El dantroleno no está comercializado en España.

No se dispone de suficiente evidencia de la eficacia del dantroleno en adultos⁵⁴. En niños con parálisis cerebral, la eficacia del dantroleno está poco documentada, y con frecuencia causa efectos indeseables⁵⁷.

En los adultos la dosis inicial es de 25 mg/día, con un aumento progresivo hasta una dosis máxima de 400 mg/día, repartidos en cuatro tomas³⁹. Debido a su hepatotoxicidad no se recomienda un uso prolongado⁵⁸.

Entre los efectos indeseables se ha descrito: somnolencia, debilidad, fatiga, mareos, náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento. Todos estos efectos tienden a desaparecer con el tratamiento continuado. Otros efectos más graves aunque poco frecuentes son hepatotoxicidad, depresión respiratoria, convulsiones y reacciones pleuropericárdicas.

4.4.3.5. *Cannabis y derivados cannabinoides*

Los extractos de cannabis se están utilizando cada vez más en el tratamiento de la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple. Una RS muestra que este tratamiento podría proporcionar una mejoría de la espasticidad⁶². Sin embargo, la evidencia disponible se basa sobre todo en escalas de medición subjetivas^{62,63}. Por

otro lado, se han descrito efectos indeseables, tales como boca seca, vértigo, somnolencia y náuseas y se desconocen los efectos a largo plazo⁶³. No se aconsejan en adolescentes, personas con psicosis y mujeres embarazadas⁶³.

4.4.4. *Otras medicaciones no orales*

4.4.4.1. *Baclofeno intratecal*

En los pacientes con espasticidad generalizada que no responden al tratamiento oral, o que presentan efectos secundarios intolerables, se puede utilizar baclofeno intratecal. El baclofeno intratecal mediante bomba de infusión está indicado en los casos de espasticidad grave secundaria a lesión medular que no responde a tratamiento oral^{55,64,65}.

La técnica consiste en implantar un sistema automático de medicación continuada mediante una bomba que se coloca debajo de la piel mediante una intervención quirúrgica, lo que permite llevar una vida normal dentro de sus limitaciones. Consta de un reservorio colocado subcutáneamente en el abdomen, a partir del que se libera la medicación que entra en el espacio intratecal por un catéter conectado con el reservorio.

Su principal ventaja es que, al concentrarse la medicación directamente al nivel de la segunda neurona motora, se evita la difusión cerebral y, por tanto, los efectos adversos. Además, las dosis necesarias son mucho menores (se dosifica en microgramos). Es un sistema seguro de tratamiento, de implantación sencilla, en muchos casos con un mínimo ingreso hospitalario y baja incidencia de infecciones.

En niños con parálisis cerebral no se dispone de datos suficientes para su uso continuo en el tratamiento de la espasticidad. Asimismo, se han descrito complicaciones relacionadas con el catéter, seromas y las infecciones de la herida ocurren con frecuencia⁵⁷. Un ECA que compara la infusión continua intratecal de baclofeno con el tratamiento estándar muestra que la infusión continua es efectiva en niños con parálisis cerebral seleccionados⁶⁶.

4.4.4.2. *Neurólisis química con alcohol y fenol*

La utilización de bloqueos locales es una herramienta más que puede utilizarse dentro del abanico de opciones para el abordaje del síndrome espástico, y puede tener efecto tanto sobre la espasticidad fásica como la tónica, interfiriendo en los reflejos mono y polisinápticos^{19,55,67}. El uso localizado de agentes neurólíticos como el fenol y el alcohol puede proporcionar una relajación muscular durante un tiempo de entre 8 semanas y 36 meses⁶⁷. El fenol (3-5%) y el alcohol (35-60%) actúan sobre el tejido neuronal y causan una desnaturalización de las proteínas y la lesión de las fibras nerviosas, lo que reduce la espasticidad.

Los efectos adversos potenciales asociados al uso del fenol y del alcohol incluyen dolor quemante en el sitio de la inyección, dolor y disestesias que duran varias semanas después de la inyección y dolor crónico en el sitio de la inyección que puede impedir o complicar la repetición del tratamiento con estos agentes⁶⁷. Su uso quedaría limitado al tratamiento de la espasticidad focal cuando el único objetivo es el bienestar o la higiene. La administración de los agentes neurólíticos requiere destreza de quien los administra.

4.4.4.3. *Bloqueo neuromuscular mediante inyección intramuscular de toxina botulínica*

La TB se ha convertido en un tratamiento de elección en múltiples patologías relacionadas con la sobreactividad muscular. La inyección intramuscular de TB actualmente es el tratamiento de elección en la espasticidad focal y también puede ser beneficiosa en la espasticidad multifocal¹⁹.

Generalmente se percibe que las inyecciones de TB son más eficaces y mejor toleradas que los tratamientos orales en la reducción de la es-

pasticidad focal, pero hasta ahora no se dispone de estudios que comparen las diferentes intervenciones. El único ECA hasta ahora disponible es el que compara TB y tizanidina, realizado en pacientes con espasticidad del miembro superior secundaria a un ictus, y este sí muestra mayor eficacia de la TB⁶¹.

En el capítulo 5 se describen de forma amplia diferentes aspectos acerca de la TB.

4.4.5. Cirugía

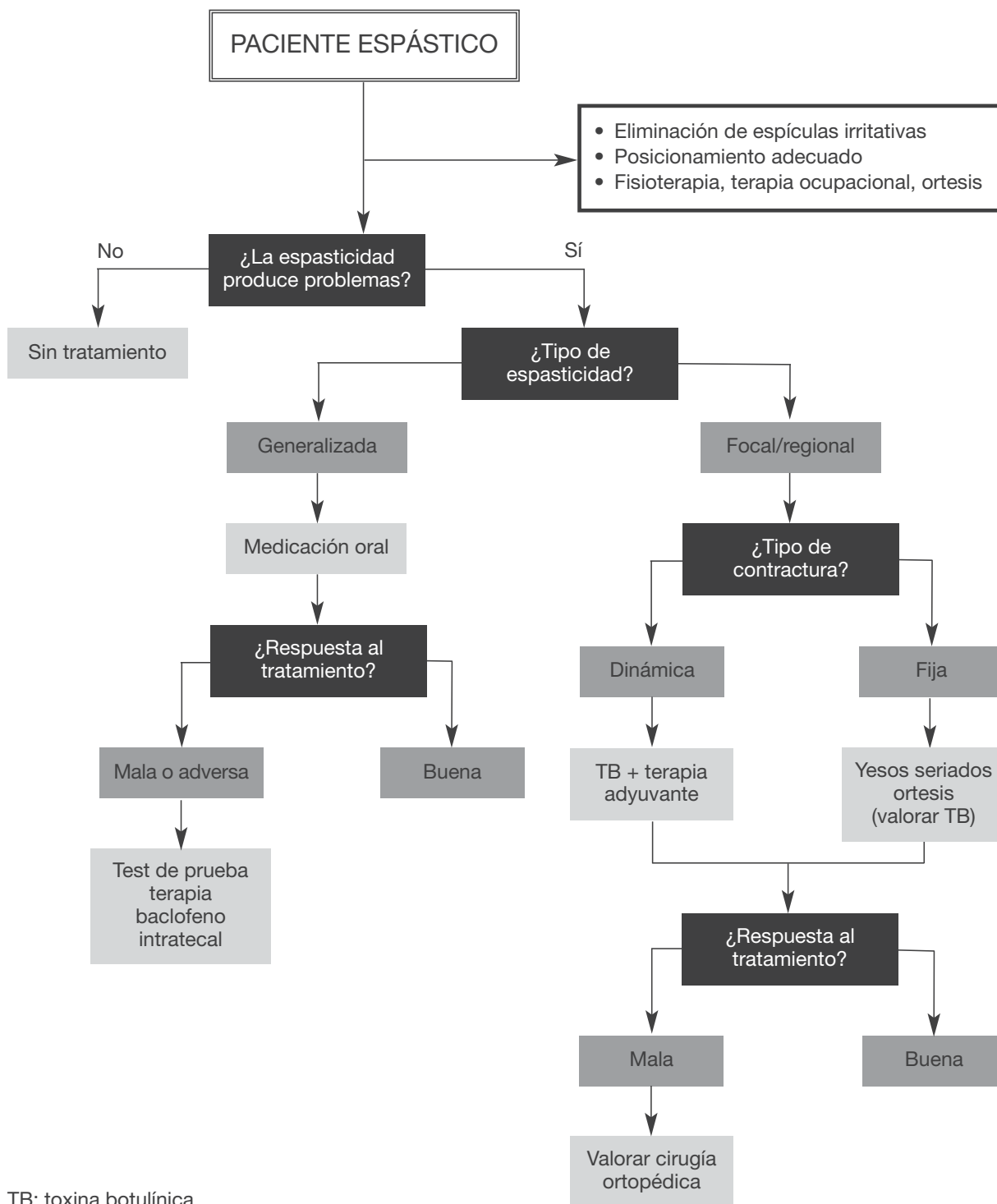
Cuando las secuelas se han estabilizado y el tratamiento conservador de la espasticidad no es eficaz, pueden plantearse intervenciones quirúrgicas a diferentes niveles: cerebro, médula espinal, nervio periférico y aparato locomotor. Es condición indispensable que la cirugía esté integrada en el proceso de rehabilitación y que no pretenda eliminar por completo la espasticidad de los miembros afectados.

Aunque cualquier efecto sobre el tono es temporal, la cirugía ortopédica tiene un papel importante en el tratamiento de las deformidades musculoesqueléticas en los niños con parálisis cerebral. La cirugía ortopédica en el paciente pediátrico y adulto mejora la postura articular al alargar las estructuras musculotendinosas, transfiriendo tendones, realizando osteotomías para reducir articulaciones dislocadas y normalizando la rotación y la fusión de articulaciones seleccionadas para mejorar la estabilidad.

Las técnicas neuroquirúrgicas, aunque poco utilizadas, pueden reducir la espasticidad en algunos pacientes correctamente seleccionados⁶⁸.

4.5. ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA ESPASTICIDAD

En la figura 4.1 se describe el algoritmo para el tratamiento de la espasticidad.



5



Toxina botulínica

5.1. ESTRUCTURA

La TB tipo A es una proteína de 150 kDa, constituida por una cadena ligera (50 kDa, aminoácidos 1-448) y una cadena pesada (100 kDa, aminoácidos 449-1.280), unidas por un puente disulfuro⁶⁹.

El *Clostridium botulinum* produce 7 neurotoxinas (denominadas desde las letras A hasta la G) todas ellas bloquean el proceso de exocitosis de las vesículas presinápticas que contienen acetilcolina (ACh) en la placa motora⁷⁰. Dos de estas neurotoxinas, la TB tipo A y la tipo B, están disponibles como fármacos para uso clínico y se utilizan habitualmente para el tratamiento de diversas condiciones en las que exista una hiperactividad muscular⁷¹.

5.2. MECANISMO DE ACCIÓN

5.2.1. Efecto en la placa motora

En el proceso de liberación de la ACh intervienen diversas proteínas transportadoras que se vinculan formando el complejo *soluble NSF-anchorage protein receptors*⁷² (SNARE), responsable de la unión de la vesícula de ACh a la membrana y de la consiguiente liberación del neurotransmi-

tor. Este complejo está constituido por tres proteínas: la sinaptobrevina (o VAMP), que se fija a la vesícula, la syntaxina, que se fija a la membrana, y la *synaptosome-associated protein of 25 kDa* (SNAP-25), que vincula ambas proteínas y las solidariza a la membrana. Una última proteína, la sinaptotagmina, completa la unión entre la vesícula y la membrana presináptica ante la entrada de Ca⁺ al interior de la célula.

La cadena pesada de la toxina tiene una gran afinidad por los receptores de la membrana sináptica a través de un dominio de internalización. Una vez fijada a la membrana, se produce una endocitosis de la TB. Dentro de la célula, la cadena ligera queda liberada al citosol y actúa como endoproteasa zinc-dependiente⁷³ fragmentando la proteína SNAP-25⁷⁴. Tras la fragmentación no se forma el complejo transportador (SNARE) y la acetilcolina no se libera, al permanecer incluida en las vesículas presinápticas que no han conseguido vincularse a la membrana para producir la normal exocitosis en la sinapsis. Se produce así una denervación química que puede ser utilizada terapéuticamente cuando existe actividad excesiva en el músculo. La TB tipo B funciona de un modo semejante, fragmentando la sinaptobrevina. Las fases en que se divide la acción de la TB tipo A se describen en la tabla 5.1.

Tabla 5.1. Fases y subfases del mecanismo de acción de la toxina botulínica tipo A en la placa motora y otras sinapsis colinérgicas

Fase	Subfase	Estructura o función celular implicada	Estructura de la toxina implicada
Unión al receptor	Baja afinidad	Receptor de membrana con ácido siálico y gangliósido	Cadena pesada
Internalización	Alta afinidad Endocitosis mediada por receptor	Receptor no conocido Dominio de internalización Mecanismo de recirculación de vesículas	Cadena pesada Cadena pesada
Envenenamiento intracelular	Traslocación inducida por pH Unión a la proteína diana Actividad enzimática	Paso al citosol SNAP-25 Fragmentación de la SNAP 25. No se completa el complejo SNARE	Puente disulfuro Cadena ligera Zinc

Fuente: Simpson LL et al (2004)⁷⁵. SNARE: *soluble NSF. Anchorage protein receptors*; SNAP-25: *synaptosome-associated protein of 25kda*.

Para la TB tipo A, el bloqueo de la exocitosis se hace definitivo al tercer día y perdura hasta el final del tercer mes en el músculo estriado. A partir del día 28 la neurona reacciona al bloqueo mediante la creación de nuevos botones sinápticos (*sprouting*), que finalmente no serán funcionales, ya que hacia el día 98 de evolución se recupera la actividad sináptica original⁷⁶.

5.2.2. Efecto central

Además del mecanismo descrito, que supone un bloqueo presináptico de la actividad de la neurona motora alfa, la TB actúa sobre el sistema gamma. Las fibras intrafusales también utilizan la ACh como neurotransmisor, así que hay también bloqueo presináptico del sistema gamma-motor. Ambas acciones disminuyen la entrada de las señales aumentadas procedentes del músculo y aminoran la actividad cíclica del reflejo miotático y de la espasticidad. Esta remodelación periférica es capaz de favorecer la neuroplasticidad central que podría ser la responsable de las mejoras funcionales observables tras la inyección⁷⁷.

Finalmente, hay cada vez más pruebas de la captación retrógrada de TB en el sistema nervioso central, que podría suponer un efecto directo, aún por determinar^{78,79}.

5.2.3. Efecto en el sistema nociceptivo

La observación clínica de la mejora del dolor ha dirigido la atención hacia una acción directa de la TB sobre la nocicepción. Se han establecido diversos perfiles de acción, como el bloqueo de la liberación de la sustancia P y de otros neuropéptidos (CRPG, TRPV1, VIP) en las terminales nociceptivas. Estas sustancias se liberan retrógradamente cuando el estímulo doloroso periférico se mantiene e inician el fenómeno de sensibilización (FS). Se cree que el efecto antinociceptivo de la TB es más definido cuando el FS se ha consolidado y persiste la liberación de los neuropéptidos en ausencia del estímulo álgico originario⁸⁰. Esta acción podría deberse al efecto proteasa sobre el complejo transportador de los péptidos, que en el caso del péptido relacionado con la calcitonina (CGRP) es

también un complejo SNARE⁸¹, o sobre las proteínas transportadoras del receptor de membrana, sobre el que interaccionarán estos péptidos tras ser liberados como nociceptores.

5.3. EFECTOS ADVERSOS

La TB produce debilidad muscular. Este efecto terapéutico puede convertirse en adverso dependiendo de la dosis, de los puntos de inyección o de la difusión a regiones no deseadas. Los efectos adversos graves son infrecuentes, aunque es posible observar efectos transitorios y leves ocasionalmente. No obstante, se considera que la TB es un fármaco seguro⁸².

Existen efectos adversos ligados al efecto global de la TB y efectos adversos locales. Los efectos adversos generales más frecuentes son: letargia, fatiga general, fiebre y síndrome pseudogripal. Los efectos locales dependen de la zona de inyección. En la cara, los más destacados son ptosis, diplopía y glaucoma. En el cuello son disfagia y debilidad del cuello. En la extremidad superior e inferior, debilidad muscular local y atrofia muscular con posible repercusión funcional y riesgo de caídas.

Pueden producirse también efectos adversos autonómicos como disminución de la salivación, del sudor, estreñimiento, hipotensión ortostática, cólico biliar, incontinencia urinaria y fecal, disfunción eréctil y anomalías en la respuesta vasomotora y cardíaca a la postura o el ejercicio. Algunos de estos potenciales efectos adversos pueden convertirse en acciones terapéuticas en determinadas condiciones patológicas.

Se han descrito efectos adversos graves, como bloqueos cardíacos y síndromes botulismo-*like*⁸³. En algunos casos pediátricos donde el medicamento no se utilizó con cuidado se produjeron consecuencias fatales⁸⁴.

El facultativo debe informar cuidadosamente de los posibles efectos adversos a los pacientes y a sus familias, planificar y realizar la infiltración adecuadamente y programar los controles evolutivos necesarios para disminuir al mínimo los efectos indeseables y manejarlos adecuadamente en caso de que se presenten.

5.4. DOSIS DE TOXINA BOTULÍNICA

La dosis óptima de TB es la menor cantidad de TB necesaria para alcanzar unos resultados predeterminados (disminuir el tono muscular, mejorar el rango de movilidad, aumentar funciones activas o facilitar la higiene), sin causar efectos adversos (por ejemplo, excesiva debilidad)⁸⁵. Aunque es bien conocido que el resultado de la terapia con TB se debe a un conjunto de factores, algunos estudios clínicos y en animales sugieren que la dosis de TB es crucial y determinante en la obtención de los objetivos^{86,87}.

La TB se suministra en forma de liofilizado y se diluye con suero fisiológico. La solución recién preparada se inyecta dentro del músculo afectado, usando una jeringa desechable con una aguja fina.

La dosis de TB es la cantidad de TB diluida y medida en unidades de actividad (diferente para cada tipo de TB). El volumen de dilución es la cantidad necesaria de suero fisiológico en mililitros que debe de ser añadida a la TB para su reconstitución. La concentración es la dosis de TB dividida por el volumen.

A medida que se ha ido ganando experiencia en el uso de la TB, la cantidad de dosis y el número de infiltraciones por sesión ha ido aumentando, tanto en adultos como en niños. Existen estudios referidos a los efectos secundarios de los cambios de volumen y dilución, pero en niños son escasos^{88,89}.

La elección de la dosis de TB depende de diversos factores⁸⁵:

- Factores relacionados con el paciente: gravedad de la espasticidad, número y volumen de los músculos afectados, cronicidad de la espasticidad, índice de masa corporal y edad, respuesta previa al tratamiento con TB y tratamientos complementarios para la espasticidad (tabla 5.2).
- Factores relacionados con el médico: experiencia del médico que trata al paciente.
- Otros factores: coste de la TB, el añadir otras terapias físicas (cinesiterapia, electroestimulación, etc.)

Tabla 5.2. Factores modificadores de la dosis de toxina botulínica

Situación clínica	Recomendable disminuir	Recomendable aumentar
Peso del paciente	Bajo	Elevado
Duración aproximada del tratamiento	Crónico	Aguda/corto
Masa muscular	Pequeña	Grande
Número de músculos en los que se inyecta simultáneamente	Muchos	Pocos
Escala de Ashworth	Baja	Muy alta
Efecto adverso previo de debilidad	Presente	Ausente/escaso
Fármacos sistémicos antiespasmódicos o bloqueantes de la placa motora	En tratamiento	Sin tratamiento
Resultado de la aplicación previa	Debilidad	Respuesta inadecuada

Fuente: Mayer NH et al (2000)⁹⁰.

5.4.1. Dosis máximas

Diversos estudios han valorado el efecto de las dosis con relación a la mejora de la espasticidad, tanto en el miembro superior como en el inferior (tabla 5.3).

En los adultos, aunque la ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de Botox[®] recomienda no sobrepasar la dosis de 300 U Allergan para una sesión de tratamiento, el consenso general limita la dosis máxima entre 400 y 600 U Allergan. En la tabla 5.4 se recoge la dosis máxima recomendada por músculo y puntos de inyección, que está basada en las recomendaciones del grupo WE MOVE (*Worldwide Education and Awareness for Movement Disor-*

ders) para Botox[®] (WE MOVE. TB tipo A [BOTOX[®]]) *Adult Dosing Guidelines for the Management of Spasticity*⁹⁴. En la práctica clínica, sin embargo, se han utilizado en diversas ocasiones dosis altas de 1.200 U Allergan, sin efectos secundarios. En muchas ocasiones, médicos expertos utilizan de manera habitual dosis de 800 U Allergan, sin que aparezcan efectos adversos. La seguridad y eficacia con el uso de dosis de más de 500 U Allergan no ha sido aún estudiada. Aunque no se ha demostrado que el número de puntos de infiltración en un grupo muscular influya en el resultado clínico, la ficha técnica de Botox[®] recomienda no infiltrar más de 50 U Allergan por punto⁹⁷.

En los niños la dosis máxima de Botox[®] no debe superar las 25 U Allergan/kg por sesión ni

Tabla 5.3. Dosis de toxina botulínica recomendadas en adultos y en niños

	Botox [®]	Dysport [®]	Xeomin [®]
Adultos			
Dosis máxima por sesión (U)	400-600	1.000-1.500	400
Dosis máxima por punto (U)	50	150-200	No establecida
Niños			
Dosis máxima en U/kg	1-20 (-25)	10-30	No establecida
Dosis máxima por sesión (U)	400-600	500-1.000	No establecida
Dosis máxima por punto (U)	10-50	50-200	No establecida

Fuente: Francisco GE (2007)⁹⁵, WE MOVE⁹⁴, Pascual SI (2004)⁹⁵, Heinen F⁹⁶.

Tabla 5.4. Dosis recomendadas de toxina botulínica en el adulto según la localización muscular

Músculo	Botox®	Dysport®	Neurobloc®	Punto inyección
Miembro superior				
<i>Pectoralis major</i>	100 (50-200)	300 (150-400)	2.500-5.000	2-4
<i>Pectoralis minor</i>	75 (75-150)	300 (150-400)	2.500-5.000	1-2
<i>Subscapularis</i>	75 (50-100)	150 (75-250)	1.000-3.000	1
<i>Latissimus dorsi</i>	100 (50-150)	300 (100-400)	2.500-5.000	2-4
<i>Teres major</i>	50 (25-75)	80 (50-150)	1.000-3.000	1
<i>Brachioradialis</i>	50 (25-75)	150 (75-250)	1.000-3.000	1-2
<i>Biceps brachii</i>	100 (50-200)	300 (200-400)	2.500-5.000	2-4
<i>Braquialis</i>	50 (25-75)	200 (100-300)	1.000-3.000	2
<i>Pronator teres</i>	50 (25-75)	80 (50-150)	1.000-2.500	1
<i>Palmaris longus</i>	50 (25-100)	100 (50-200)	1.000-3.000	2
<i>Flexor carpi radialis</i>	50 (25-100)	80 (50-200)	1.000-3.000	1-2
<i>Flexor carpi ulnaris</i>	50 (25-100)	80 (50-200)	1.000-3.000	1-2
<i>Flexor pollicis longus</i>	50 (25-100)	40 (30-60)	1.000-2.500	1-2
<i>Abductor pollicis brevis</i>	50 (25-100)	30 (20-50)	500-1.500	1-2
<i>Opponens pollicis</i>	10 (5-25)	30 (20-50)	500-1.500	1
<i>Flexor pollicis brevis</i>	10 (5-25)	30 (20-50)	500-1.500	1
<i>Flexor digitorum superficialis</i>	50 (25-100)	50 (20-120)	250-1.500	1-2
<i>Flexor digitorum profundus</i>	50 (25-100)	50 (20-120)	250-1.500	1-2
<i>Lumbricales</i>	15 (5-20)	25 (20-40)	200-500	1
<i>Interossei</i>	15 (5-20)	25 (20-40)	200-500	1
Miembro inferior				
<i>Iliopsoas</i>	100 (50-150)	300 (150-600)	3.000-7.500	2
<i>Psoas</i>	100 (50-150)	300 (150-600)	3.000-7.500	2
<i>Recto anterior</i>	100 (75-200)	300 (200-600)	2.500-5.000	2
<i>Semimembranosus et semitendinosus</i>	100 (75-200)	300 (150-450)	3.000-7.500	3
<i>Adductor magnus</i>	200 (75-300)	700 (400-1000)	5.000-1.0000	3
<i>Gastrocnemius</i>	100 (75-150)	400 (200-800)	3.000-7.500	4
<i>Soleus</i>	75 (50-100)	200 (100-300)	2.500-5.000	2
<i>Tibialis posterior</i>	75 (50-200)	150 (100-300)	3.000-7.500	2
<i>Tibialis anterior</i>	50 (50-150)	150 (100-300)	2.500-5.000	3
<i>Flexor digitorum longus</i>	75 (50-100)	150 (100-300)	2.500-5.000	4
<i>Flexor hallucis longus</i>	50 (25-75)	150 (100-300)	1.500-3.500	1-2
<i>Extensor hallucis longus</i>	50 (20-100)	150 (100-300)	2.000-4.000	2

Las dosis de Botox®, Dysport® y Neurobloc® no son equivalentes. Dosis (U).

Fuente: Mayer NH et al (2000)⁹⁰, Moore P et al (2005)⁹⁶, Pleguezuelos E et al (2008)⁹⁹, Muñoz E et al (2002)¹⁰⁰, Russman B et al (2002)¹⁰¹.

Tabla 5.5. Dosis recomendable de toxina butulínica en edad pediátrica según la localización muscular (I)

Músculo	Botox®	Dysport®	Punto de inyección
Miembro superior			
<i>Pectoralis major</i>	2	6-10	2-3
<i>Biceps brachii</i>	3	6-10	2
<i>Brachioradialis</i>	2-3	3-5	1-2
<i>Deltoideus</i>	2-3	5-10	3
<i>Flexor carpi radialis</i>	2-3	3-10	2-4
<i>Flexor digitorum superficialis</i>	1-2	3-10	1-2
<i>Pronator teres</i>	1	3-5	1
Eminencia tenar	1-2	3-5	1
Otros músculos pequeños	0,5-1	3-5	1
Miembro inferior			
<i>Gastrocnemius/soleus</i>	3-6	10-20	2-4
<i>Tibialis posterior</i>	1-2	30-100	1
<i>Adductor magnus</i>	2-3	3-10	2
<i>Semimembranosus et semitendinosus</i>	2-3	3-6	2-3

Las dosis de Botox® y Dysport® no son equivalentes). Dosis (u/kg peso).

Fuente: Mayer NH et al (2000)⁹⁰, WE MOVE⁹⁴, Moore P et al 2005⁹⁸, Pleguezuelos E et al (2008)⁹⁹, Muñoz E et al (2002)¹⁰⁰, Russman B et al (2002)¹⁰¹.

las 50 U Allergan por punto de inyección. Aunque la dosis máxima recomendada en la ficha técnica es de 200 U Allergan, en la práctica las dosis máximas oscilan entre 400 y 600 U Allergan.

En Dysport® la dosis máxima recomendada en adultos es de 1.500 U DL₅₀ por sesión según el tamaño, número y localización de los músculos afectados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular y de respuesta al tratamiento previo⁹⁷. En el niño, en cambio,

las dosis máximas no deben exceder las 30 U DL₅₀/kg o la dosis total de 1.000 U DL₅₀ por paciente¹⁰² (tablas 5.5 y 5.6).

Algunos estudios utilizan rangos de dosis de Dysport® entre 15 y 30 U DL₅₀/kg de peso¹⁰³ y otros rangos de dosis de Dysport® 20-30 U DL₅₀/kg^{104,105}.

Recientemente ha aparecido en el mercado otra TB de tipo A denominada Xeomín®, con la indicación de espasticidad de miembro superior

Tabla 5.6. Dosis recomendable de toxina butulínica en edad pediátrica según localización muscular (II)

	Botox®		Dysport®	
	(U/kg peso)	Total/músculo	(U/kg de peso)	Total/músculo
Músculos pequeños (extremidad superior)	1-3	10-50	5-10	50-150
Músculos grandes (extremidad inferior)	3-6	30-100	10-30	10-500

Fuente: Mayer NH et al (2000)¹⁰⁸, WE MOVE⁹⁴, Moore P et al (2005)⁹⁸, Pleguezuelos E et al (2008)⁹⁹, Muñoz E et al (2002)¹⁰⁰, Russman B et al (2002)¹⁰¹.

secundaria a ictus en adultos, además del blefarospasmo y la distonía cervical. Xeomin® tiene la peculiaridad de estar libre de complejos proteicos. La dosis máxima recomendada por sesión es de 400 U DL₅₀. Su eficacia y tolerabilidad se han descrito en voluntarios sanos y en casos de blefarospasmo y distonía cervical¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. No existen estudios de Xeomin® en la población pediátrica y las dosis recomendadas no están establecidas para niños.

Neurobloc® es una TB tipo B, otro de los subtipos serológicos de TB utilizados en terapéutica cuya única indicación aprobada es la distonía cervical. Un estudio piloto en niños con parálisis cerebral y distonía en la extremidad superior sugiere una dosis máxima de Neurobloc® de 400 U/kg¹⁰⁹.

5.5. DILUCIÓN

Las diluciones de TB pueden variar, según los estudios, de 0,5 a 20 ml de solución salina. La incidencia de parálisis involuntaria de los músculos sin tratamiento depende en gran medida de la dosis inyectada en el músculo distónico¹¹⁰ y según Redaelli¹¹⁰, de la solución salina en la que es diluida. Con una cantidad de TB fija, una mayor dilución causa mayor difusión con incremento del riesgo de efectos secundarios debido al efecto en músculos adyacentes¹¹⁰.

La duración de la TB una vez reconstituida es de 24 horas a una temperatura de entre 2 y 8 °C para Botox® y Xeomin®. Dysport® debe ser conservada en nevera (entre 2 y 8 °C) como máximo hasta 8 horas antes de su uso, una vez reconstituida.

En los últimos años se han realizado diversos estudios para encontrar vías que aumenten la eficacia y mejoren la relación coste-beneficio del tratamiento con TB. El coste podría disminuir si las dosis por sesión pudieran ser menores y si se pudiera prolongar el efecto más allá de 3-4 meses. Las opciones que se podrían utilizar serían, entre otras:

- modificar las técnicas de infiltración,
- añadir terapias físicas pre y postinfiltración: cinesiterapia,

- incrementar la actividad del músculo post-infiltración,
- modificar la preparación de la TB con diferentes volúmenes de dilución.

La opción de utilizar diferentes volúmenes de dilución parece la más atractiva, dado que no se precisa de terapias adicionales o de experiencia especial⁸⁵. Sin embargo, la utilización de más dilución puede provocar un aumento del malestar en el paciente por el alto volumen de inyección que se necesita y, potencialmente, la migración a músculos adyacentes podría aumentar y provocar parálisis en músculos no deseados. Una manera de disminuir el malestar es no infiltrar más de 1 ml por punto⁸⁵. Se ha demostrado en animales que, aumentando el volumen de TB, se incrementa la parálisis del músculo infiltrado¹¹⁰. Se han realizado estudios en pacientes con espasticidad de miembro superior, y se ha observado que a más volumen de TB infiltrada, más reducción percibida del tono muscular^{85,110}.

Para maximizar el número de placas motoras bloqueadas en un músculo se puede aumentar la dilución de TB con la esperanza de que el gran volumen de líquido administrado en el músculo lleve la TB a las placas motoras remotas del lugar de la inyección¹¹⁰. Gracies recomienda el uso de inyecciones de elevado volumen para lograr mayor eficacia y potencialmente permitir la reducción de la dosis de inyección de grandes músculos espásticos, como los de la extremidad inferior o de la extremidad superior por encima del codo¹¹¹.

En resumen, las evidencias preliminares de estos estudios sugieren que inyectar más dilución en preparados de TB produce mayor reducción del tono muscular. Los mecanismos son aún desconocidos, pero podría ser debido a la mayor difusión de la TB dentro del músculo, lo que permite llegar a mayor número de placas motoras⁸⁵.

5.6. PUNTOS DE INYECCIÓN Y MÉTODOS DE LOCALIZACIÓN

La localización de los puntos de infiltración en el músculo es un tema esencial para garantizar

la eficacia del tratamiento. Dos ensayos clínicos han demostrado que en músculos profundos o de pequeño tamaño la localización para la inyección mediante referencias anatómicas es poco fiable, menos del 50% de las inyecciones serían correctas^{112,113}.

La infiltración guiada por EMG, estimulación eléctrica o por ecografía es una buena alternativa para la localización muscular, sobre todo en los músculos profundos y en aquellos cuyas referencias anatómicas ofrezcan dudas^{114,115}. Sin embargo, la EMG no es un buen método cuando no existe control voluntario del músculo que se debe infiltrar y la estimulación eléctrica no per-

mite ver la contracción de músculos profundos¹¹⁶, mientras que la ecografía requiere un dispositivo costoso y entrenamiento previo en su uso, pero representaría una técnica complementaria de localización más exacta que la ES en los gemelos¹¹⁷.

Aunque la localización del músculo mediante estas técnicas es muy útil, hay que tener en cuenta que su uso rutinario puede generar malestar en el paciente, además de alargar de forma significativa los tiempos de consulta. Por lo tanto, habría que individualizar en cada caso la necesidad de utilizar métodos complementarios de localización.

6



Toxina botulínica en la espasticidad en el paciente post-ictus

El ictus es un síndrome clínico caracterizado por una rápida presentación de signos de alteración focal o global de la función cerebral, con una duración superior a 24 horas o que causa la muerte, sin otra causa aparente que la vascular¹¹⁸. Se trata de alteraciones transitorias o definitivas del funcionamiento de una o varias zonas del encéfalo que aparecen como consecuencia de un trastorno circulatorio cerebral.

El ictus es la segunda causa de muerte entre la población general en España (Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social 2009) y la primera de discapacidad en los países occidentales¹¹⁹. Se calcula que el 50% de los supervivientes a un ictus presenta algún tipo de déficit residual por el que requerirá asistencia en las AVD¹²⁰.

En España existen pocos estudios sobre la incidencia del ictus¹²¹ y los que existen muestran variaciones geográficas¹²²⁻¹²⁷. En un estudio llevado a cabo en Cataluña en el año 2002, la tasa de mortalidad cerebrovascular por cada 100.000 habitantes mayores de 24 años fue de 92 en hombres y 119 en mujeres¹²⁷. La incidencia acumulada (casos fatales y no fatales) por 100.000 habitantes fue de 218 (intervalo de confianza [IC] 95%: 214 a 221) en hombres y de 127 (IC 95%: 125 a 128) en mujeres. Las tasas de mortalidad ajustadas por edad fueron de

58 (IC 95%: 56 a 61) y 43 (IC 95%: 41 a 44), respectivamente¹²⁷.

Tres cuartas partes de los ictus afectan a pacientes mayores de 65 años. Según datos de la Encuesta Nacional de Morbilidad Hospitalaria del Instituto Nacional de Estadística (INE) en el año 2003, la cifra de pacientes ingresados con el diagnóstico principal al alta de enfermedad cerebrovascular fue de 114.498 casos¹²⁸.

6.1. ESPASTICIDAD POST-ICTUS

La espasticidad es un fenómeno discapacitante frecuente en el ictus, aunque su incidencia no se conoce con precisión. La espasticidad post-ictus puede afectar tanto a la extremidad superior como a la inferior¹²⁹. Hay estudios que sugieren que el 19% de los pacientes que han sufrido un ictus presentan espasticidad a los 3 meses, mientras que al año el porcentaje alcanza el 38%^{130,131}.

En el estadio agudo del ictus, habitualmente las extremidades afectas suelen estar flácidas y, posteriormente, se incrementa el tono muscular junto con la aparición de movimientos sinérgicos. Aunque no siempre hay una relación constante entre el grado de parálisis y el de espasticidad¹³²,

esta suele disminuir típicamente en la medida en que aparece el control motor analítico¹³³.

6.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LA EXTREMIDAD SUPERIOR

En la extremidad superior la espasticidad es uno de los factores implicados en el desarrollo del síndrome del hombro doloroso en el paciente hemipléjico¹³⁴. La extremidad superior muestra habitualmente un patrón en aducción y/o rotación interna del hombro (*3.2.1: Patrones funcionales del miembro superior*): su persistencia puede desencadenar dolor, limitar el balance articular, interferir con el tratamiento rehabilitador y restringir considerablemente el resultado funcional y la calidad de vida de los pacientes¹³⁵.

La espasticidad suele afectar a la musculatura flexora de la extremidad superior y en los pacientes con déficit motor severo la contractura en flexión de la muñeca (*3.2.1: Patrones funcionales del miembro superior*) se desarrolla con rapidez¹³⁶. En estos casos, la extensión de muñeca y dedos, necesaria para la liberación voluntaria de la prensión, se verá dificultada, así como las AVD como la higiene de la palma de la mano, cortarse las uñas o vestirse.

6.3. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA DEL USO DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN LA ESPASTICIDAD DE LA EXTREMIDAD SUPERIOR POST-ICTUS

Las diferentes GPC para la rehabilitación de los pacientes adultos con espasticidad tras un ictus recomiendan valorar el uso de la TB como un elemento más del programa rehabilitador^{18,19}. En la mayoría de los países europeos, entre las indicaciones autorizadas de la TB tipo A, está la espasticidad de la extremidad superior tras un ictus¹⁸.

Entre las diferentes RS¹³⁷⁻¹⁴¹ e informes de evaluación disponibles sobre el tema^{142,143}, solo una de ellas aborda de forma específica la eficacia de la TB en la espasticidad post-ictus del miembro superior¹³⁸.

Todas estas RS, a pesar de que evalúan diferentes variables, no incluyen los mismos ECA y su calidad es diferente y concluyen que la TB es eficaz en términos de reducción de la espasticidad muscular (mejora del tono muscular) del miembro superior tras un ictus y es bien tolerada¹⁴⁴. Asimismo, también concluyen que los ECA han demostrado una mayor facilidad para realizar las actividades funcionales básicas del miembro superior (higiene de las manos, meter el brazo en la manga) y una mejor puntuación global de la satisfacción de los pacientes, cuidadores y médicos^{143,145}.

En general, los diferentes ECA no muestran una evidencia consistente en cuanto a la discapacidad global, mejoría del rango de movimiento, fuerza, dolor, función activa (voluntaria) y los beneficios conseguidos no se reflejan en cambios en las AVD ni en la calidad de vida¹⁴⁴.

Sin embargo, dos ECA han demostrado que la infiltración tanto del pectoral mayor¹⁴⁷ como del subescapular¹⁴⁶ reduce el dolor y la espasticidad y mejora la rotación externa en el hombro doloroso espástico. Un ECA ha demostrado que la infiltración de la musculatura flexora del lado parético reduce las reacciones asociadas (como la co-contracción en garra de la mano sana) y la interferencia de las mismas en las AVD¹⁴⁸.

Recientemente se han publicado los resultados del ECA BOTULS¹⁴⁹, un estudio multicéntrico realizado por 12 centros del Reino Unido que incluye 333 pacientes con espasticidad del hombro, codo, muñeca o mano y reducción de la función de la extremidad superior post-ictus. Este ECA demuestra que la TB reduce el tono muscular al mes, mejora la fuerza muscular a los 3 meses y facilita la práctica de tareas básicas (introducir el brazo en una manga, higiene de la palma y cortar las uñas) al mes, a los 3 y a los 12 meses, aunque no consigue mejorar la función de la extremidad superior medida con el *Action*

Research Arm Test (ARAT) al mes de la intervención. Este ECA también concluye que la TB fue bien tolerada y sus efectos secundarios fueron menores. El estudio coste-efectividad realizado no consideró que añadir el tratamiento con TB a un programa de rehabilitación de la espasticidad de la extremidad superior post-ictus fuera coste-efectivo, teniendo en cuenta los estándares del Sistema Nacional de Salud del Reino Unido¹⁴⁹.

Asimismo, también muy recientemente se han publicado los resultados de un ECA multicéntrico realizado en Japón que incluye 112 casos con espasticidad de la extremidad superior post-ictus¹⁵⁰. Este ECA demuestra que la TB tipo A a dosis elevadas (200-240 U), comparado con TB a dosis inferiores (120-150 U) y placebo reduce la espasticidad del miembro superior y mejora las AVD en términos de posición del brazo y al vestirse¹⁵⁰.

En la tabla 6.1 se describen los diferentes ECA publicados hasta la fecha realizados en pacientes con ictus y se resumen los principales aspectos de estos estudios^{91,93,146-162}. Únicamente se han seleccionado los ECA realizados en pacientes con ictus y no se han contemplado los estudios que incluyen pacientes con otras patologías del sistema nervioso central. El primer ECA que evaluó la eficacia de la TB en la espasticidad de la extremidad superior post-ictus se publicó en el año 1996⁹¹. La mayoría de los estudios se han realizado en pacientes con ictus crónicos, aunque alguno de ellos ha incluido pacientes a partir de los 3 meses de evolución post-ictus¹⁵³. En la mayoría de los ECA la intervención es en pacientes con espasticidad de muñeca y mano.

La evidencia disponible sobre la TB en la espasticidad del miembro superior constata que se requieren nuevos ECA en cuyo diseño se tenga en cuenta una selección adecuada de los pacientes, momento de la intervención (fase aguda o crónica del ictus) y medidas de resultado y que sean evaluados con instrumentos de medida adecuados.

En los ECA que combinan la aplicación de TB con otras intervenciones, como la electroestimulación¹⁵¹ o la terapia de restricción del lado

Evidencias y recomendaciones

- En pacientes con espasticidad de muñeca y mano tras un ictus se debería aplicar la TB en el contexto de un programa de rehabilitación (*evidencia moderada, recomendación débil a favor*)
- En pacientes con hombro doloroso espástico tras un ictus debería considerarse la infiltración con TB (*evidencia moderada, recomendación débil a favor*)
- En pacientes con otros patrones funcionales de miembro superior espástico tras un ictus (antebrazo en pronación, mano en garra y pulgar incluido) debería considerarse la infiltración con TB (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)

Recomendaciones de buena práctica

- El momento adecuado para la aplicación de TB depende de las manifestaciones clínicas de la espasticidad, y no tanto del tiempo de evolución post-ictus
- La dosis recomendada dependerá de los músculos implicados en cada patrón funcional (tablas 5.2-5.6)
- En el ictus se debe contemplar la combinación de la TB con otras técnicas y realizar una evaluación continuada de los resultados

sano¹⁶⁰, los efectos son superiores a la aplicación aislada de TB.

6.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LA EXTREMIDAD INFERIOR

En los pacientes con secuelas de ictus, la presencia de espasticidad en las extremidades inferiores se puede asociar a una limitación funcional variable, dependiendo del grado de espasticidad propiamente dicha y de la presencia de otras alteraciones asociadas al ictus como la pérdida de fuerza muscular, el control motor, el equilibrio y el nivel funcional del paciente¹⁹.

Tabla 6.1. ECA sobre el uso de la TB en la espasticidad de la extremidad superior post-ictus

Autor (año)	Tipo estudio	Pacientes	Intervención	Áreas	Variables	Resultados
Simpson DM et al (1996) ⁹¹	ECA seguimiento 6 semanas	N = 39 ictus crónicos	B (75/150/300 U) frente a placebo	Codo, muñeca	Tono (MAS)	Reducción del tono muscular
Hesse S et al (1998) ¹⁵¹	ECA seguimiento 12 semanas	N = 24 ictus crónicos	D (1.000 U) + FES frente a placebo, + FES	Codo, muñeca	Tono (MAS), función	Mejoría superior en el grupo TB + FES
Bhakta BB et al (2000) ¹⁵²	ECA seguimiento 12 semanas	N = 40 ictus crónicos	D (1.000 U) frente a placebo	Codo, muñeca, dedos	Discapacidad (escala 8 ítems), <i>Care of burden</i> (escala 4 ítems), tono (MAS), fuerza (MRC; dinamometría), dolor	Mejoría del <i>Care of burden</i> semanas 2-12, mejoría de la discapacidad en las semanas 2 y 6; mejoría de la espasticidad flexora de la muñeca; reducción de la fuerza de garra
Bakheit BB et al, (2000) ¹⁵³	ECA multicéntrico, seguimiento 16 semanas	N = 83 ictus > 3 meses evolución	D (500, 1.000, 1.500 U) frente a placebo	Codo, muñeca y dedos	Tono (MAS), función (Barthel, RMA), evaluación subjetiva función	Reducción del tono muscular; dosis óptima: 1.000 U; sin cambios en el Barthel ni en el RMA
Bakheit AM et al (2000) ¹⁵⁴	ECA multicéntrico	N = 59 ictus	D (1.000 U) frente a placebo	Codo, muñeca y dedos	Tono (MAS), cambio en el BA, índice de Barthel; dolor, evaluación subjetiva de la función (GAS, beneficio global)	Reducción del tono muscular; mejoría del BA del codo a las 16 semanas; sin cambios en el Barthel, dolor ni GAS; mejoría en la valoración subjetiva del beneficio global
Brashear A et al (2002) ⁹³	ECA multicéntrico, seguimiento 12 semanas	N = 126, ictus crónicos	B (200-240 U) frente a placebo	Muñeca y dedos	Discapacidad (higiene de la mano, vestido, postura y dolor); tono (MAS); valoración global (GAS)	Reducción de la discapacidad, del tono muscular e incremento del GAS
Childers MK et al (2004) ¹⁵⁵	ECA, multicéntrico, seguimiento 9 semanas	N = 91, ictus crónicos	B (90/180/360 U), frente a placebo	Codo, muñeca y dedos	Tono (MAS), función (FIM), calidad de vida (SF-36)	Reducción del tono muscular, sin efecto en la función o en la calidad de vida
Suputtitada A et al (2005) ¹⁵⁶	ECA, seguimiento 24 semanas	N = 50, ictus	D (350/500/1.000 U) frente a placebo		Tono (MAS), función motora (ARA); discapacidad (índice de Barthel); dolor (VAS)	Reducción del tono muscular y dolor; dosis óptima: 500 U

Tabla 6.1. (cont.) ECA sobre el uso de la TB en la espasticidad de la extremidad superior post-ictus

Autor (año)	Tipo estudio	Pacientes	Intervención	Áreas	Variables	Resultados
Kong KH et al (2007) ¹⁵⁷	ECA, seguimiento 12 semanas	N = 17	D: 500 U	Pectoral mayor y bíceps	Dolor hombro (VAS); tono adductor hombro y flexor codo (MAS), BA abducción hombro	Reducción del tono solo en la semana 4, sin cambios en el dolor ni en el BA del hombro
Marco E et al, (2007) ¹⁴⁶	ECA, seguimiento 12 semanas	N = 31, ictus	D: 500 U frente a placebo	Pectoral mayor	Dolor (VAS), tono (MAS), BA hombro	Reducción del dolor y mejoría de la rotación externa del hombro
Yelnik AP et al (2007) ¹⁴⁷	ECA, seguimiento, 4 semanas	N = 20, ictus	D: 500 U frente a placebo	Subescapular	BA hombro (rotación externa y abducción); tono (MAS)	Reducción del dolor; incremento de la rotación externa; reducción del tono muscular
Jahangir AW et al (2007) ¹⁵⁸	ECA, seguimiento 12 semanas	N = 27, ictus crónicos	¿?	Muñeca y dedos	Tono (MAS), discapacidad (índice de Barthel), calidad de vida (EQ-5D, EQ VAS)	Mejoría del tono; sin cambios en la discapacidad ni en la calidad de vida
Bhakta BB et al (2008) ¹⁴⁸	ECA, seguimiento 12 semanas	N = 40, ictus crónicos	D (1.000 U) frente a placebo	Codo, muñeca y dedos	Reacciones asociadas (fuerza de garra en la mano sana [dinamometría]); interferencia de las reacciones asociadas en las AVD	Reducción de las reacciones asociadas (fuerza de garra en la mano sana) y de la interferencia en las AVD
McCrory P et al (2009) ¹⁵⁹	ECA multicéntrico, seguimiento 6 meses	N = 96, ictus crónicos	D (750-1.000 U)	Codo, muñeca y mano	Calidad de vida (AqoL); consecución de objetivos (GAS); tono (MAS)	Reducción del tono muscular e incremento GAS; sin efecto en la calidad de vida
Sun SF et al (2009) ¹⁶⁰	ECA, seguimiento 6 meses	N = 32, ictus crónicos	TB + mCIMT, frente a TB	Muñeca y mano	Tono (MAS), función (MAL, ARA)	Mejoría del tono y la función en el grupo TB + mCIMT
Shaw L et al (2010) ¹⁴⁹	ECA multicéntrico, seguimiento 12 meses	N = 333, ictus > 1 mes	D (1.000 U) + RHB 4 s frente a RHB 4 s	Hombro, codo, muñeca y mano	Función (ARA), fuerza (MI), tono (MAS)	Sin mejoría de la función; mejoría en las tareas básicas; mejoría de la fuerza; reducción del tono muscular
Kaji R et al (2010) ¹⁵⁰	ECA, multicéntrico, seguimiento 12 meses	N = 109, ictus	TB (200-240 U; 120-150 U) o placebo	Muñeca y mano	Tono (MAS), calidad de vida (ADL, DAS)	TB dosis alta reducción tono y mejora en las AVD

AqoL: *Assessment of Quality of Life Scale*; ARA: *Action Research Arm Test*; AVD: actividades de la vida diaria; B: Botox®; BA: balance articular; D: Dysport®; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EQ: *Euroqol instrument*; FES: estimulación eléctrica funcional; FIM: *Functional Independence Measure*; GAS: *Goal Attainment Scaling*; MAL: *motor activity log*; MAS: *modified Ashworth scale*; mCIMT: *modified constraint-induced movement therapy*; MI: *motricity index*; MRC: *Medical Research Council Scale*; RMA: *Rivermead Motor Assessment*; SF-36: *Short-form 36*; VAS: *Visual Analogue Pain Score*.

Tabla 6.2. ECA sobre el uso de la TB en la espasticidad de la extremidad inferior post-ictus

Autor/año	Tipo estudio	Pacientes	Intervención	Áreas	Variables	Resultados
Burbaud P et al (1996) ¹⁶³	ECA	N = 23	D (1.000 U) frente a placebo	Tobillo	Tono (MAS); control motor (EFM); vídeo	Reducción del tono muscular y mejoría de la marcha
Kirazli Y et al (1998) ¹⁶⁴	ECA	N = 20	B (400 U) frente a fenol	Tobillo	Tono (MAS); balance articular; parámetros de marcha; tolerancia a ortesis	Ambos tratamientos son efectivos
Pittock SJ et al (2003) ¹⁶⁵	ECA	N = 234	D (500 U/1.000 U/1.500 U) frente a placebo	Tobillo	Tono (MAS); parámetros de marcha	Mejoría del tono muscular
Verplancke D et al (2005) ¹⁶⁶	ECA	N = 33	Fisioterapia/ férula +suero fisiológico/ férula+ TB	Tobillo	Tono (MAS); balance articular	Reducción del tono muscular
Mancini F et al (2005) ¹⁶⁷	ECA	N = 45	B (167 U) (322 U) (540 U)	Tobillo	Tono (MAS); parámetros de marcha; dolor	Reducción del tono muscular; mejoría del dolor; mejoría de la marcha
Kaji R et al (2010) ¹⁶⁸	ECA multicéntrico, seguimiento 12 meses	N = 120	TB A (300 U) frente a placebo	Tobillo	Tono (MAS); parámetros de marcha	Mejoría de la espasticidad; reducción del tono muscular; mejoría por parte del clínico, no del paciente ni del terapeuta

B: Botox®; D: Dysport®; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EFM: escala Fugl-Meyer; MAS: *Modified Aschworth Scale*.

Las consecuencias de la espasticidad en la extremidad inferior pueden comportar cambios en la función pasiva por la dificultad en los cuidados y la higiene, así como de la función activa por deterioro de la capacidad de marcha¹⁹.

Existen patrones típicos reconocibles de presentación de la espasticidad en la extremidad inferior en el adulto, según la localización articular y la musculatura implicada que son: flexión de cadera, aducción de cadera, flexión de rodilla, extensión de rodilla, pie equinovaro, dedos en garra y pie estriatal (ver apartado 3.2.2: Patrones funcionales del miembro inferior).

6.5. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA DEL USO DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN LA ESPASTICIDAD DE LA EXTREMIDAD INFERIOR POST-ICTUS

Las diferentes GPC para la rehabilitación de los pacientes adultos con espasticidad post-ictus del miembro inferior recomiendan valorar el uso de la TB como un elemento más del programa rehabilitador^{18,19}.

Se han identificado diversas RS e informes de evaluación^{146-143,161,162}. En todos ellos se esta-

Evidencias y recomendaciones

- En pacientes con pie equinvaro espástico tras un ictus debería considerarse la infiltración con TB (*evidencia moderada, recomendación débil a favor*)
- En pacientes con dedos en garra y pie estriatal tras un ictus debería considerarse la infiltración con TB (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)
- En pacientes con patrón de marcha en extensión de la rodilla tras un ictus debería considerarse la infiltración con TB (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)
- En pacientes con otros patrones funcionales que afectan a la cadera debería considerarse la infiltración con TB (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)

Recomendaciones de buena práctica

- El momento adecuado para la aplicación de la TB depende de las manifestaciones clínicas de la espasticidad, y no tanto del tiempo de evolución post-ictus
- En la extremidad inferior es aconsejable el uso de sistemas instrumentados de marcha para la evaluación de los resultados
- En pacientes no ambulantes, la TB puede representar una mejoría en los cuidados y en la función pasiva
- La dosis recomendada dependerá de los músculos implicados en cada patrón funcional (tabla 5.2-5.6)
- En el ictus se debe contemplar la combinación de la TB con otras técnicas y realizar la evaluación continuada de los resultados.

blece que la TB es eficaz para reducir el tono muscular en el tratamiento de la espasticidad en la extremidad inferior en el adulto y mejorar la funcionalidad pasiva (cuidados), y que el tratamiento es seguro. No obstante, si solo se tienen en cuenta los ECA de mayor calidad, la evidencia disponible sobre la eficacia de la TB en la espasticidad de la extremidad inferior es insuficiente¹⁴¹. Las diferentes revisiones coinciden en que los ECA disponibles se caracterizan por un pequeño tamaño de la muestra y una pobre calidad metodológica y la utilización de medidas de función poco específicas para la extremidad inferior (tabla 6.2). La mayoría de los ECA existentes se centran en el patrón equinvaro en pacientes ambulantes tras tratamiento de la musculatura flexora plantar del tobillo.

Entre los diferentes estudios disponibles sobre la extremidad inferior, los resultados sobre la mejoría en el rango de movimiento y medidas de la marcha, como la longitud del paso y la velocidad, son contradictorios. Una RS, que incluye 7 estudios con espasticidad y pie equinvaro, muestra un incremento aunque pequeño y estadísticamente significativo de la velocidad de la marcha¹⁶².

No se han encontrado estudios que valoren la utilidad del tratamiento con TB en los patrones de dedos en garra e hiperextensión del primer dedo, ni estudios sobre el tratamiento de los diferentes patrones espásticos en combinación con diferentes niveles funcionales del paciente que se dan en la práctica clínica habitual.

En estudios controlados se ha demostrado una mejoría del tono muscular, de los parámetros de la marcha y del patrón de rodilla en extensión, en pacientes ambulantes, tratados con TB^{169,170}.

Un ECA recientemente publicado realizado en Japón que incluye 120 pacientes tratados con TB tipo A o con placebo, que evalúa el tono de la cadera en flexión y las características y la velocidad de la marcha, muestra una mejora significativa de la espasticidad, aunque no una mejor valoración por parte del paciente ni del terapeuta ocupacional¹⁶⁸. Asimismo, tampoco se muestran diferencias significativas en la velocidad de la marcha, aunque existe una tendencia a la mejoría en el grupo tratado con TB¹⁶⁸. No obstante, en este estudio solo se incluyen pacientes con secuelas de larga evolución y se administra una única dosis de tratamiento.

7



Toxina botulínica en la espasticidad del niño con parálisis cerebral

El 80% de los niños afectados de parálisis cerebral (PC) presentan espasticidad, ya sea sola o asociada a otros trastornos del movimiento¹⁷¹. La falta de progresión del daño cerebral no implica que las manifestaciones clínicas de la enfermedad permanezcan constantes, de hecho, en la PC, a diferencia de lo que ocurre en el paciente adulto, el crecimiento esquelético condiciona una mayor capacidad de la espasticidad para producir deformidades y limitar la función¹⁷².

En la actualidad se considera que el trastorno espástico en la PC puede presentar una afectación unilateral o bilateral, y que un subgrupo de estos últimos van a ser pacientes no ambulantes. En estos últimos, la espasticidad será especialmente intensa y deformante¹⁷³. La espasticidad en estos niños supone una fuente inagotable de problemas, pues no solo limita la función o dificulta los cuidados, sino que también provoca dolor, alteraciones posturales y deformidades. Esto hace que cualquier planificación en el tratamiento pase por un adecuado manejo de la espasticidad, en el que se tracen estrategias y se coordinen tratamientos.

7.1. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA DEL USO DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN LA ESPASTICIDAD EN LA PARÁLISIS CEREBRAL

A pesar de que las fichas técnicas de las diversas TB solo recojan su uso para el tratamiento del pie equino dinámico a partir de los dos años de edad, su utilización, como recoge la literatura, en otros problemas focales o regionales se ha generalizado.

A la hora de describir la evidencia científica disponible, presentamos de un lado los datos sobre efectividad y de otro los de seguridad, aunque generalmente los trabajos analizan ambos aspectos. Al presentar los datos sobre eficacia, igualmente hemos separado los trabajos que versaban sobre espasticidad de miembros superiores y de miembros inferiores al considerar que los aspectos que se deben analizar son distintos.

7.1.1. Espasticidad de miembro superior

Se han identificado diversas RS e informes de evaluación con relación a la eficacia de la TB en

el miembro superior en niños con PC, publicadas entre 2007 y 2010^{57,174-177}. Las diferentes revisiones muestran que la TB es segura y efectiva para reducir la espasticidad y promover una mejoría funcional^{57,174-177}.

Los resultados de la revisión más reciente¹⁷⁷ que incluye 10 ECA de buena calidad, muestra que la TB en el miembro superior en combinación con la terapia ocupacional, comparado con la terapia ocupacional sola, mejora los resultados tanto de estructura y función corporal como de nivel de actividad¹⁷⁷. Asimismo, se muestra que la TB en combinación con terapia ocupacional, comparada con TB sola, placebo, o no tratamiento mejora los resultados pero, cuando se compara placebo, o no tratamiento, con TB sola, esta no muestra ser efectiva para mejorar la función¹⁷⁷. Una revisión, en la que se evalúa la eficacia de diversas terapias para mejorar la funcionalidad del miembro superior (terapias de neurodesarrollo, movimiento inducido por restricción, entrenamiento en actividades bimanuales), refiere que el uso de la TB asociada al entrenamiento motor es la intervención que más evidencia de eficacia aporta y la de resultados más prometedores¹⁷⁶.

En la tabla 7.1 se describen los diferentes ECA publicados en relación con la aplicación terapéutica de TB en la espasticidad del miembro superior en la PC. La mayoría de estos ECA evalúan niños hemiparéticos, aunque algunos incluyen tetraparéticos. Con relación a su diseño la mayoría de los trabajos no están controlados con placebo y son simple ciego, los tamaños muestrales son pequeños y el seguimiento oscila entre 3 y 24 meses. En casi todos los casos la intervención asocia la TB y terapia ocupacional. Los instrumentos de medidas de resultados son variables aunque existen una serie de ellos que se repiten en la mayoría de los trabajos.

Las dosis más elevadas no son las más efectivas¹⁸⁶. Una mayor movilidad pasiva, menor espasticidad, capacidad de iniciar movimientos y sobre todo una mayor fuerza prensil predicen buena respuesta a la intervención¹⁸⁰. Las infiltraciones repetidas del miembro superior se muestran seguras y eficaces¹⁸³ y el uso de ortesis nocturnas podría mejorar el efecto de la toxina¹⁹².

7.1.2. Espasticidad de miembro inferior

Se han identificado diversas RS e informes de evaluación con relación a la eficacia de la TB en el miembro inferior en niños con PC, publicadas entre 2007 y 2010^{57,174,175}. Las diferentes revisiones establecen que la TB es efectiva para reducir la espasticidad^{57,174,175}, pero no todas ellas apoyan una mejoría de la funcionalidad^{57,174}.

La RS más reciente⁵⁷ concluye que la TB es eficaz y segura. Otra revisión concluye que la TB supone un importante avance en el tratamiento de la espasticidad que, combinado con la cirugía y otras medidas farmacológicas llevadas a cabo por un equipo multidisciplinar, suponen el mejor manejo posible del niño con PC¹⁷⁵. Una RS compara los yesos seriados y la TB, concluyendo que a partir de los estudios disponibles existen dudas sobre si la asociación de la TB y yesos seriados incrementará su eficacia, pues mientras algunos trabajos apuntan que puede mejorar la efectividad a largo plazo, otros por el contrario no encuentran beneficios en su asociación. Tampoco existen claras evidencias sobre si, en el caso de asociarlas, sería preferible poner primero los yesos o la toxina¹⁹³.

Las estrategias más estudiadas para el manejo de la espasticidad en el miembro inferior de los niños con PC son las infiltraciones para el tratamiento de los patrones de pie equino y de aducción del la cadera. Otros trabajos plantean la aplicación de la TB a distintos niveles para el tratamiento simultáneo de varios patrones espásticos en el miembro inferior.

7.1.2.1. Pie equino espástico

El uso mejor establecido de la TB es el tratamiento de la espasticidad local de los gemelos y el soleo. En una revisión se concluye que la infiltración de TB en los gemelos es efectiva en el tratamiento del pie equino espástico en pacientes con PC¹⁷⁴. Algunos autores refieren que la mejoría inducida se manifiesta no solo sobre parámetros estructurales como el tono y la movilidad articular, sino también sobre parámetros funcionales^{194,195} y de marcha¹⁹⁶⁻¹⁹⁷.

Tabla 7.1. ECA con TB tipo A en el tratamiento de la espasticidad del miembro superior en la parálisis cerebral

Autor (año)	Diseño y seguimiento	Intervención vs control	N.º pacientes Tto.: control, rango edad Tipo PC	Medida de resultados	Resultados
Corry IS et al (1997) ¹⁷⁸	ECA DC CP	TB-A frente a placebo Botox®	14 7:7 4-19 años H y T	AS BAa Cuestionario	Mejoría significativa del tono muscular y de la extensión activa del codo y pulgar a las 2 semanas pero no a las 12. Sin efectos adversos sistémicos
Fehlings D et al (2000) ¹⁷⁹	3 meses ECA SC 6 meses	TB-A + TO frente a TO Botox®	30 15:15 2,5-10 años H	MAS PEDI QUEST	Sin diferencias en cuanto a reducción del tono, pero sí mejoría significativa en la función en grupo de intervención. Sin efectos adversos sistémicos
Fehlings D et al (2001) ¹⁸⁰	ECA SC 6 meses	Respondedores frente a no respondedores Botox®	30 15:15 2,5-10 años H	AS PEDI QUEST	BAp, espasticidad, capacidad de iniciar movimientos y fuerza de empuñadura, características predictoras de buena respuesta al tratamiento
Speth LA et al (2005) ¹⁸¹	ECA SC 9 meses	TB-A + TO/FT frente a TO/FT solas Botox®	20 10:10 4-16 años H	AS BAa MA PEDI NHPT	En el grupo tratado con TB se observa un incremento de la flexión dorsal activa y disminución en el tono de la musculatura del antebrazo. No se observan diferencias funcionales significativas entre ambos grupos. Sin efectos adversos
Lowe K et al (2006) ¹⁸²	ECA SC 6 meses	TB-A (dosis baja/concentración elevada) frente a TO	42 21:21 2-8 años H	AS QUEST COPM GAS PEDI	El grupo tratado con TB-A experimenta una significativa mayor mejoría en tono y función a 1, 3 y 6 meses, excepto el QUEST a los 6 meses. Efectos adversos acontecidos no relacionados con TB-A sin diferencia entre grupos
Lowe K et al (2007) ¹⁸³	ECA SC 24 meses	Infiltraciones repetidas de TB-A (dosis baja/concentración elevada) frente a TO	42 21:21 2-8 años H	AS QUEST COPM GAS PEDI	Iguals hallazgos que el previo. Confirma eficacia y seguridad de TB-A en uso repetido
Wallen MA et al (2007) ¹⁸⁴	ECA SC 6 meses	TB-A + TO frente a TB-A frente a TO frente a sin tratamiento	72 20:20:17:15 2-14 años H, T y D	COPM GAS QUEST CHQ PEDI MA BAa BAp	La TB-A asociada a TO muestra una disminución significativa del tono a corto plazo y mejora de la función manual (solo en 2 pruebas funcionales) comparada con la TB sola, TO sola o sin tratar. En los grupos tratados con TB-A aparecen en 9 niños efectos adversos leves atribuibles a la toxina y/o la anestesia: vómitos, inquietud, síntomas gripales, dolor, fiebre, infección vírica respiratoria
Russo RN et al (2007) ¹⁸⁵	ECA SC 6 meses	TB-A + TO frente a TO Botox®	43 21:22 3-16 años	MAS MTS GAS	TB asociada a TO produce una disminución significativa del tono y mejora la función manual a los 3

Tabla 7.1. (cont.) ECA con TB tipo A en el tratamiento de la espasticidad del miembro superior en la parálisis cerebral

Autor (año)	Diseño y seguimiento	Intervención vs control	N.º pacientes Tto.: control, rango edad Tipo PC	Medida de resultados	Resultados
			H	PEDI PedsQL AMPS	meses comparada con la TO sola. Con relación a la seguridad acontecen más efectos adversos graves en el grupo control; los efectos adversos leves más frecuentes fueron malestar y vómitos tras la anestesia
Kawamura A et al (2007) ¹⁸⁶	ECA DC 3 meses	TB dosis altas frente a TB dosis bajas Botox®	39 -- 2,5-12 años H	QUEST PEDI Fuerza BAp GAS MAS	Sin diferencias significativas entre grupos en ninguno de los instrumentos de medida utilizados. El efecto adverso más frecuente fue la pérdida de fuerza prensil pasajera y 3 pacientes refirieron astenia, sin diferencia entre grupos
Rameckers EA et al (2007) ¹⁸⁷	ECA SC 1 mes	TB-A + TO/FT frente a TO/FT solas Botox®	20 10:10 4-16 años H	KAT	La TB-A produce de forma inmediata una disminución de la fuerza en la mano. El KAT es un instrumento adecuado para detectar cambios funcionales tras TB-A en el miembro superior
Redman TA et al (2008) ¹⁸⁸	ECA SC 6 meses	TB frente a sin tratamiento	22 12:10 7-13,9	PedsQL Cuestionario	Tratamiento con TB-A sin efectos significativos sobre la calidad de vida relacionada con la salud
Redman Ta et al (2008) ¹⁸⁹	ECA SC 6 meses	TB frente a sin tratamiento	H 22 12:10 7-13,9 H	PME (EMT)	No se observan diferencias estadísticamente significativas en relación con la reorganización motora cortical
Rameckers EA et al (2009) ¹⁹⁰	ECA SC 9 meses	TB-A + TO/FT frente a TO/FT solas Botox®	20 10:10 4-16 años H	FIG	Se produce un incremento de la fuerza durante el periodo de terapia. En el grupo tratado con TB se produce una disminución de la fuerza tras recibir la TB que no sucede en el grupo control
Olesh CA et al (2009) ¹⁹¹	ECA SC 12 meses	TB-A + TO frente a TO Botox®	22 -- 1,8-4,8 años H	COPM GAS QUEST PDMS MTS	Se produce una disminución significativa del tono, así como de la percepción paterna de la habilidad motora (COPM y GAS), esta diferencia no se aprecia en el QUEST
Kanellopoulos AD et al (2009) ¹⁹²	ECA SC 12 meses	TB-A + ortesis nocturna frente a TB-A Botox®	20 10:10 2,5-12 años --	QUEST	Eficacia terapéutica de la combinación de ortesis estática de reposo nocturno tras la infiltración de TB-A en reducir la espasticidad y mejorar la función

AS: escala de Ashworth ; BAa: balance articular activo; BAp: balance articular pasivo; CHQ: *Child Health questionnaire*; COPM: *Canadian Occupational Performance Measurement*; CP: controlado con placebo; D: dipléjicos; DC: doble ciego; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EMT: estimulación magnética transcraneal; ET: sistema de evaluación de Tardieu; FIG: fuerza isométrica generada; FT: fisioterapia; GAS: *Goal Attainment scale*; H: hemipléjicos; KAT: *Kinematic Aiming Task*; MA: *Melbourne assesment of unilateral upper limb function*; MAS: escala de Ashworth modificada; MTS: escala modificada de Tardieu; NHPT: *Nine Hole Peg Test*; PC: parálisis cerebral; PEDI: *Pediatric Evaluation of Disability Inventory*; PME: potenciales motores evocados; QUEST: *Quality of Upper Extremity Skills Test*; SC: simple ciego; T: tetrapléjicos; TB: toxina botulínica; TB-A: toxina botulínica tipo A; TO: terapia ocupacional.

En la tabla 7.2 se describen los diferentes ECA que abordan la utilidad de la TB en la espasticidad en relación con el equinismo. Entre los pacientes evaluados encontramos tanto dipléjicos como tetrapléjicos, y los periodos de seguimiento varían

entre 4 meses y 2 años. En general, los ECA disponibles se caracterizan por un pequeño tamaño de la muestra y una pobre calidad metodológica.

Con relación a las dosis parecen más efectivas las dosis elevadas, pues a la vez que asegu-

Tabla 7.2. ECA con TB tipo A en el tratamiento del pie equino espástico dinámico en la parálisis cerebral

Autor (año)	Diseño y seguimiento	Intervención vs control	N.º pacientes Tto.: control rango edad Tipo PC	Medida de resultados	Resultados
Corry IS et al (1998) ¹⁹⁴	ECA 3 meses SC	TB frente a YS Botox®	20 10:10 2-9 años H, D y T ambulantes	AIM PRS BAp AS	Reducción del tono con TB-A que permitía una mejoría más prolongada en la dorsiflexión del tobillo. AIM mostraba mejora en la cinemática del tobillo que se mantenía a las 12 semanas en el grupo de TB-A. Menos efectos adversos en grupo TB-A (1:6) y coste similar
Sutherland DF et al (1999) ¹⁹⁷	ECA DC CP 2 meses	TB frente a placebo Botox®	20 10:10 2-16 años H, D y T ambulantes	AIM	Eficacia de la TB-A para reducir a corto plazo la marcha equina en pacientes jóvenes con PC
Flett PJ et al (1999) ¹⁹⁸	ECA SC 6 meses	TB frente a YS Botox®	20 10:10 2-8 años H, D y T ambulantes	BAp MAS GMFM PRS GSS	La TB-A presenta una eficacia similar a los YS para alargar el tríceps sural y mejorar el equino dinámico. TB-A preferida por los padres frente a YS
Koman LA et al (2000) ¹⁹⁹	ECA DC CP 3 meses	TB frente a placebo Botox®	114 57:57 2-16 H y D	PRS BAp BAa EMG	Mejorías en: BAa, PRS. EMG confirma denervación química. TB-A mejora la posición equina del pie sin efectos adversos importantes
Ubhi T et al (2000) ²⁰⁰	ECA DC CP 3 meses	TB frente a placebo Dysport®	40 22:18 -- H y D ambulantes	AVM PCI BAp GMFM	Mejoría en: AVM y GMFM. La TB reduce la espasticidad y mejora la marcha equina en niños con hemiplejía y diaplejía espásticas
Love SC et al (2001) ¹⁹⁴	ECA 6 meses	TB frente a sin tratamiento Botox®	24 12:12 3-13 años H ambulantes	GMFM Tardieu MAS	La reducción de la espasticidad lograda por la TB-A parece conllevar una significativa aceleración del progreso motor y mejora en los patrones de marcha. La mejoría funcional persiste a los 6 meses
Detrembleur C et al (2002) ²⁰¹	ECA SC 6 meses	TB-A +EE frente a TB-A Botox®	12 6:6 4,75-6 años H y D	BAp MAS PRS AIM	Todos los pacientes presentan mejorías clínicas significativas al mes y los 3 meses. El tratamiento combinado con EE no fue superior a la TB-A sola
Polak F et al (2002) ²⁰⁶	ECA DC	TB-A (8 u/kg) frente a TB-A	48 25:23	BAp AIM	TB es efectiva en el tratamiento de niños con hemiplejía espástica, la

Tabla 7.2. (cont.) ECA con TB tipo A en el tratamiento del pie equino espástico dinámico en la parálisis cerebral

Autor (año)	Diseño y seguimiento	Intervención vs control	N.º pacientes Tto.: control rango edad Tipo PC	Medida de resultados	Resultados
	2 años	(24 u/kg) Dysport®	3-15 años H ambulantes		dosis más elevada produce mayores y más prolongados beneficios. Sin diferencias entre incidencias de efectos adversos aunque el único paciente con efecto adverso reseñable fue el que recibió la más alta dosis (1.200 U)
Baker R et al (2002) ⁹⁶	ECA DC PC 4 meses	Placebo frente a TB-A (10 u/kg) frente a TB-A (20 u/kg) frente a TB-A (30 u/kg) Dysport®	125 31:36:28:30 2-9 años D ambulantes	BAp GMFM	Las dosis utilizadas son seguras y efectivas para mejorar el equinismo dinámico. Diferencias en eficacia entre dosis baja/ intermedia y alta. No existen diferencias en los efectos adversos aunque el grupo que recibió dosis más alta presentó más efectos adversos. Los autores aconsejan iniciar tratamiento con dosis intermedia
Bottos M et al (2003) ¹⁹⁹	ECA SC 12 meses	TB-A frente a TB-A + YS Dysport®	10 5:5 4-11 años D ambulantes	AS GMFM BAp AIM	Los autores confirman los beneficios de la TB-A en la espasticidad de gemelos, y el beneficio adicional de combinarlo con YS: mantiene la reducción de AS y la mejoría en GMFM y AIM a los 4 y 12 meses
Kay RM et al (2004) ²⁰⁸	ECA SC 12 meses	YS frente a TB-A + YS Botox®	23 12:11 4,3-13,8 años H, D y T ambulantes	BAp AS GMFM AIM	La adición de TB-A a los YS no supone incremento alguno de efectividad en el tratamiento conservador del equinismo estructurado, incluso parece que su uso disminuiría la eficacia de los yesos
Sättilä H et al (2005) ²⁰⁹	ECA SC 4 meses	TB-A proximal frente a TB-A distal Botox®	13 -- 1,5-7 años H, D y T ambulantes	BAp/BAa MAS MTS OGS	Diferencias significativas en parámetros analizados a favor del grupo que recibe inyección en localización distal (unión 1/3 medio e inferior de gemelos), aunque su relevancia clínica es incierta. EA leves y pasajeros (alrededor de 1 semana)
Ackman JD et al (2005) ²¹⁰	ECA DC PC 12 meses	TB-A frente a placebo/YS frente a TB-A/YS	39 12:14:13 3-9 años --	AIM MAS MTS Fuerza	El tratamiento del equino dinámico TB-A es efectivo a corto plazo mientras que los YS y YS/TB-A también lo serían a largo plazo
Bjornson K et al (2007) ²¹¹	ECA PC 24 meses	Botox® TB-A frente a placebo Botox®	33 17:16 3,1-11,9 años D ambulantes	AS BAp/Fuerza GMFM ICE COMP GAS	TB-A produce mejoría en parámetros mecánicos y fisiológicos de forma significativa, pero no con suficiente intensidad para que provoquen mejorías funcionales suficientes como para que sean detectadas por los instrumentos utilizados. Sin diferencias significativas de EA
Newman CJ et al (2007) ²⁰⁷	ECA SC 6 meses	TB-A + YS inmediato frente a TB-A +	12 6:6 3,5-7,5 años	OGS MTS	Claro beneficio con el inicio diferido de YS tras 4 semanas de la infiltración con TB en la recurrencia de la

Tabla 7.2. (cont.) ECA con TB tipo A en el tratamiento del pie equino espástico dinámico en la parálisis cerebral

Autor (año)	Diseño y seguimiento	Intervención vs control	N.º pacientes Tto.: control rango edad Tipo PC	Medida de resultados	Resultados
		YS diferido (4 semanas) Dysport®	H y D ambulantes		espasticidad. Esta estrategia disminuye también el número de episodios dolorosos asociados a los yesos
Sättilä H et al (2008) ²⁰⁸	ECA SC 4 meses	TB un punto frente a TB-A múltiples puntos Botox®	17 8:9 1,8-9,4 años H, D, T ambulantes	BAp/BAa MAS MTS GAS OGS	Mejoría de BA, tono y función sin diferencia con relación al número de puntos inyectados. Aunque de forma no significativa, hay mayor incidencia de EA en el grupo de múltiples puntos de inyección
Hu GC et al (2009) ²⁰⁹	ECA SC 2 meses	TB-A volumen alto (500/5 ml) frente a TB-A volumen bajo (500 u/1 ml) Dysport®	22 Dcha:izda 2-8 años D y T ambulantes	BAp/BAa MAS PAM	Mejoría en ambos grupos aunque los que reciben volúmenes superiores mejoran más de forma estadísticamente significativa. Los volúmenes altos son más efectivos. Sin diferencias significativas de EA
Kanovsky P et al (2009) ²¹⁰	ECA SC 28 meses	TB-A/4 meses frente a TB-A/12 meses Dysport®	214 110:104 1-8 años ambulantes	BAp GMFM ESM COSTART	Diferencias a favor de régimen de infiltraciones cuatrimestrales pero sin significación estadística ($p = 0,055$). Sin diferencias en EA
Xu KS et al (2009) ²¹¹	ECA SC	TB-A guiada por EE + FT frente a TB-A guiada por palpación + FT frente a FT	65 25:24:21 2-10 años H y D ambulantes	BAp MAS CSS GMFM	El grupo que recibe TB-A con guía de electroestimulador presenta mayor reducción de la espasticidad y mejoría funcional
Lee JH et al (2009) ²¹²	ECA SC 6 meses	TB bajo volumen (2 ml) frente a TB volumen alto (8 ml)	38 19:19 2-8 años H y D ambulantes	BAp MAS AIM	Sin diferencias en parámetros clínicos ni en estudio de marcha. El grupo donde se inyecta mayor volumen presenta EA de forma más frecuente

AIM: análisis instrumentado de marcha; AS: escala de Ashworth; BAa: balance articular activo; BAp: balance articular pasivo; COPM: *Canadian Occupational Performance Measurement*; COSTART: *Coding symbols for a thesaurus of adverse reactions terms*; CP: controlado con placebo; CSS: *Composite Spasticity Scale*; D: dipléjicos; DC: doble ciego; EA: efectos adversos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EE: electroestimulación; ESM: escala subjetiva de marcha; GAS: *Goal Attainment scale*; GMFM: *Gross motor function measurement*; GOS: *Gait Observational scale*; H: hemipléjicos; ICE: índice de coste energético; MAS: escala de Ashworth modificada; MTS: escala modificada de Tardieu; PAM: potencial de acción muscular; PC: parálisis cerebral; PRS: *physical rafting scale*; SC: simple ciego; T: tetrapléjicos; TB: toxina botulínica; TB-A: toxina botulínica tipo A; YS: yesos seriados.

ran una mayor duración del efecto, no suponen un incremento significativo de efectos adversos^{103,202}. También parece ser más efectivo inyectar volúmenes altos²⁰⁹ y la inyección a nivel distal de los gemelos²⁰⁴, sin que existan pruebas de que múltiples puntos de inyección mejoren la eficacia del fármaco²⁰⁸.

7.1.2.2. Espasticidad de los aductores

Los trabajos consultados muestran un intento de manejar la espasticidad sobre los aductores e isquiotibiales como mecanismos patogénicos de la luxación de caderas que acontece en es-

tos pacientes. Una revisión demuestra que la TB es probablemente efectiva en la mejora del tono y el rango de movimiento, así como para controlar el dolor tras la cirugía de alargamiento de los aductores¹⁷⁴.

En la tabla 7.3 se describen los ECA que abordan la utilidad de la TB en la espasticidad de la musculatura aductora de cadera. Los diferentes estudios disponibles no permiten sacar conclusiones sobre la eficacia de la TB en la prevención de la luxación de la cadera. En general, los ECA disponibles se caracterizan por un pequeño tamaño de la muestra y una pobre calidad metodológica.

7.1.2.3. Infiltración multinivel

Diversos trabajos ponen de manifiesto el valor de una estrategia de infiltración multinivel en el paciente con PC. En la tabla 7.4 se describen los ECA que abordan su utilidad. En general, las estrategias de tratamiento son diversas y los pacientes, los resultados medidos y los instrumentos de medida son también heterogéneos.

A partir de estos ECA se puede afirmar que en determinadas situaciones clínicas un abordaje multinivel de la espasticidad de los miembros inferiores de estos niños conlleva mejoras objetivas en su capacidad para caminar²⁰¹.

7.1.3. Seguridad

Una RS examina específicamente la seguridad de la TB en niños con PC²²⁵. Se trata de un metaanálisis que abarca estudios realizados desde enero de 1990 hasta febrero de 2008 e incluye 20 ECA con 882 pacientes. En esta RS se concluye que la TB tiene un buen perfil de seguridad durante los primeros meses de uso, sin que se puedan extrapolar estos datos a un uso a largo plazo. Su análisis sugiere que la TB se asocia a efectos adversos (solo consideran aquellos efectos comunicados en al menos 3 estudios): faringitis, dolor inespecífico, caídas, infec-

ciones del tracto respiratorio, bronquitis, vómitos, crisis epilépticas, incontinencia urinaria, asma e infecciones víricas de las vías respiratorias superiores.

La ocurrencia de 2 muertes²¹⁷, aunque sin relación directa con la TB, sugiere que bajo condiciones específicas pueden suceder efectos adversos graves asociados al fármaco.

Evidencias y recomendaciones

- En los pacientes con parálisis cerebral y espasticidad del miembro superior se debe aplicar TB asociada a una terapia ocupacional planificada (*evidencia alta, recomendación fuerte a favor*)
- En los pacientes con parálisis cerebral y equinismo dinámico en los que no existe otra terapia conservadora que muestre mejor eficacia, se debe aplicar toxina botulínica (*evidencia alta, recomendación fuerte a favor*)
- La TB debería considerarse como opción de tratamiento en la espasticidad de los aductores de cadera (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)
- La TB debería considerarse en el control del dolor posquirúrgico de la cirugía de los aductores de cadera (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)
- La TB aplicada a diversos niveles del miembro inferior, y sobre pacientes seleccionados, debería considerarse como una opción de tratamiento para mejorar los parámetros de marcha y funcionalidad (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)

Recomendaciones de buena práctica

- El tratamiento con TB es eficaz en la espasticidad focal o segmentaria siempre y cuando la deformidad no sea por contractura
- Los efectos adversos de la TB son en general leves, aunque determinadas situaciones funcionales y/o clínicas deberían hacernos ser prudentes en su uso (niveles V de la escala GMFCS, disfagia, neumonías frecuen-

Tabla 7.3. ECA con TB tipo A en el tratamiento de la espasticidad de aductores de cadera en la parálisis cerebral

Autor (año)	Diseño y seguimiento	Intervención vs control	N.º pacientes Tto.: control rango edad Tipo PC	Medida de resultados	Resultados
Barwood S et al (2000) ²¹³	ECA DC CP 48 horas	TB-A frente a placebo Botox®	16 8:8 2-10 años D y T	Analgésicos Dolor	Diferencias significativas en necesidad de consumo de analgésicos y puntuación de dolor postoperatorio (0-24 horas) tanto inmediato como diferido (25-48 h)
Boyd RN et al (2001) ²¹⁴	ECA SC 12 meses	TB-A + SWASH frente a sin tratamiento Botox®	39 19:20 1-4 años D y T	IMR/AA MAS MTS Cirugía	Pequeña mejoría no significativa en GMFM. Mejoría se produce sobre todo en grupos con niveles funcionales más altos. Dos niños sufrieron infecciones pulmonares.
Mall V et al (2006) ²¹⁵	ECA DC CP 3 meses	TB-A frente a placebo Dysport®	60 33:28 1,9-10,8 años T	DIC BAp MAS GMFM GAS	Mejoría en DIC, BAp, MAS y GAS. No en GMFM. EA más frecuentemente observados fueron debilidad muscular, disfagia e incontinencia urinaria
Hazneci B et al (2006) ²¹⁶	ECA SC 3 meses	TB-A frente a JPS	43 22:21 -- D	GMFM BAp MAS DIC	Mejorías significativas en BAp, DIC y MAS en grupo de TB-A. Mejoría de GMFM en ambos grupos pero superiores en grupo que recibió TB
Graham HK et al (2008) ²¹⁷	ECA SC 3 años	TB + SWASH frente a sin tratamiento Botox®	91 47:44 1-5 años D y T	GMFM IMR Cirugía	Disminución de la evolución del IMR 1,4% anual en grupo de tratamiento. Existe un pequeño beneficio, de cualquier modo el desplazamiento continúa. Los resultados obtenidos no permiten recomendar este tratamiento. Incidencia de EA mayor del 6%; incluye dos fallecimientos

AA: ángulo acetabular; BAa: balance articular activo; BAp: balance articular pasivo; CP: controlado con placebo; D: dipléjicos; DC: doble ciego; DIC: distancia intercondilia; EA: efectos adversos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; GAS: *Goal Attainment scale*; GMFM: *Gross motor function measurement*; H: hemipléjicos; IMR: índice de migración de Reimer; JPS: *Johnstone pressure splints*; MAS: escala de Ashworth modificada; MTS: escala modificada de Tardieu; PC parálisis cerebral; SC: simple ciego; SWASH: *Sitting, walking and standing hip orthosis*; T: tetrapléjicos; TB: toxina botulínica; TB-A: toxina botulínica tipo A.

tes o antecedentes de aspiración, uso de anestesia general para sedación)

- La dosis recomendada dependerá de los músculos implicados en cada patrón funcional (tablas 5.2-5.6)
- La TB en el niño se debe asociar habitualmente a otras intervenciones rehabilitadoras

Tabla 7.4. ECA con TB tipo A en el tratamiento multinivel de los miembros inferiores en la parálisis cerebral

Autor (año)	Diseño y seguimiento	Intervención vs control	N.º pacientes Tto.: control rango edad Tipo PC	Medida de resultados	Resultados
Wissel J et al (1999) ²¹⁸	ECA DC CP	TB-A dosis baja (100/pierna) frente a TB-A dosis alta (200/pierna) Botox®	33 -- -- D ambulantes	MAS BAp AIM	Mejoría funcional dependiente de la dosis: mejor con la dosis alta. Los pacientes menores de 8 años son los que encuentran mayor mejoría. Dosis alta no incrementa riesgo de EA
Desloovere K et al (2001) ²¹⁹	ECA SC 6 meses	YS + TB-A frente a TB-A + YS Botox®	34 17:17 4,5-9,8 años D y H ambulantes	AIM	Mejoría de patrones de marcha tras TB-A multinivel y YS. El efecto más pronunciado se produce al nivel de la articulación del tobillo. Los resultados sobre rodilla, cadera y pelvis indican que el tratamiento debe iniciarse a edades tempranas. Con relación al momento de colocar los YS, se observan ligeras ventajas si el YS se coloca tras la TB-A
Reddihough DS et al (2002) ²²⁰	ECA SC Cruzado 12 meses	TB-A/FT frente a FT/TB-A Botox®	49 22:27 1,9-6,7 años D y C ambulantes	GMFM VAB MAS BAp PP	Únicamente diferencias significativas a favor de la fase con TB-A para la motilidad fina del VAB y PP
Steenbeek D et al (2005) ²²¹	ECA SC Cruzado 3,5 meses	FI/TB-A frente a TB-A/FI Botox®	11 5:6 3-12 años D y H ambulantes	GAS	TB-A produce efectos clínicamente relevantes para mejorar el nivel funcional. La GAS puede ser usada para medir estos efectos individualmente
Scholtes VA et al (2006) ²²²	ECA SC 12 meses	TB-A frente a FT Botox®	46 23:23 4,2-11 años D ambulantes	GMFM VO2 PP	TB-A multinivel mejora de forma significativa GMFM y PP, no el VO ₂
Wang Y et al (2008) ²²³	ECA SC 1 mes	TB-A dosis bajas (1 u/kg) frente a TB-A dosis medias (3 u/kg) frente a TB-A dosis altas (5 u/kg). Botox®	150 50:50:50 2-12 años D, H y T ambulantes	MAS PRS	Las dosis altas tienen un mayor efecto en la reducción del tono y mejora de los parámetros de marcha. Los EA observados fueron moderados y autolimitados sin diferencias entre grupos
Moore AP et al (2008) ²²⁴	ECA DC CP 24 meses	TB-A/3meses frente a placebo Dysport®	64 32:32 2-8 años D y T	GMFM PEDI Cirugía	No existen evidencias del efecto acumulativo o persistente de ciclos repetidos de TB-A durante 1 o 2 años. Sin EA a largo plazo

AIM: análisis instrumentado de marcha; BAp: balance articular pasivo; D: dipléjicos; DC: doble ciego; EA: efectos adversos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; GAS: *Goal Attainment Scale*; GMFM: *Gross motor function measurement*; H: hemipléjicos; MAS: escala de Ashworth modificada; PC: parálisis cerebral; PEDI: *Pediatric Evaluation of Disability Inventory*; PP: percepción paterna; PRS: *physical rating scale*; SC: simple ciego; T: tetrapléjicos; TB: toxina botulínica; TB-A: toxina botulínica tipo A; VAB: *Vulpe Assessment Battery*; VO₂: consumo de oxígeno; YS: yesos seriados.

8



Toxina botulínica en la espasticidad postraumatismo craneoencefálico

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es una lesión cerebral aguda consecuencia de una fuerza mecánica externa que puede ocasionar déficits físicos, cognitivos y conductuales/emocionales^{228,229}. Los resultados de la lesión son muy variables, sobre todo en los pacientes gravemente dañados. Las consecuencias del TCE dependen no solo de la gravedad inicial y de la localización, sino también de las complicaciones que puedan surgir.

No existen datos precisos acerca de la incidencia de TCE en España, ya que no existe un registro nacional de TCE y la mayoría de los estudios epidemiológicos van más encaminados a la repercusión social de este problema y, sobre todo, al gran impacto económico que generan. Se calcula que el número de pacientes con un TCE leve atendidos en los hospitales públicos españoles en el año 2000 fue superior a 92.000²³⁰. En un estudio realizado en Cantabria la incidencia de TCE se cifra en 91/100.000 habitantes/año²³¹. El TCE es la primera causa de muerte en el segmento de población que se encuentra por debajo de los 45 años; en el resto, constituye la segunda causa, tras las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, pero si tenemos en cuenta la potencialidad de los años de vida útiles y productivos que se pierden, es muy superior. Con mayor incidencia ocurre en varo-

nes jóvenes. La causa más frecuente son los accidentes de tráfico.

8.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La espasticidad es una de las consecuencias del TCE, la cual a su vez es responsable de síntomas relacionados con disfunción motora, dolor, contractura, etc. Las manifestaciones clínicas en los adultos y los jóvenes y niños presentan características diferentes y las repercusiones varían según la etapa de crecimiento.

La espasticidad se puede presentar según dos patrones. Un patrón de decorticación o un patrón de descerebración, y a menudo estos patrones se presentan de forma combinada³⁹.

Los objetivos del tratamiento son mejorar la funcionalidad y/o el dolor, facilitar la higiene y en general las AVD, mejorando la calidad de vida por un lado y mejorando y corrigiendo las deformidades.

El tratamiento de la espasticidad debe ser multifactorial con diferentes opciones farmacológicas y/o quirúrgicas, en combinación con fisioterapia o terapia ocupacional. El tratamiento farmacológico mediante medicación antiespástica vía oral ha demostrado su eficacia en el trata-

miento de la espasticidad²³², aunque en el TCE puede provocar efectos secundarios relacionados con sedación y deterioro cognitivo. El tratamiento local con inyecciones intramusculares está indicado en la espasticidad focal y en aspectos focales de la espasticidad generalizada.

8.2. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA DEL USO DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN LA ESPASTICIDAD POSTRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

Las diferentes GPC²²⁹ y RS^{39,233,234} recomiendan valorar el uso de la TB para el tratamiento de la espasticidad focal en pacientes con TCE como un elemento más del programa rehabilitador, y su utilización es una práctica habitual en la espasticidad en el TCE.

La utilización de TB en los pacientes con TCE está poco documentada en la literatura y la mayoría de los ECA que han demostrado un beneficio del uso de la TB en el tratamiento focal de la espasticidad incluyen pacientes con ictus

o con PC infantil. El carácter heterogéneo de la población con TCE y la complejidad de los problemas relacionados con el tono muscular son algunas de las explicaciones de la casi total ausencia de estudios controlados. En las tablas 8.1 y 8.2 se describen los diferentes ECA publicados hasta la fecha realizados en pacientes con TCE (estudios solo a ME y ME y otras etiologías) y se resumen los principales aspectos de estos estudios. Se dispone de pocos ECA realizados solo en pacientes con TCE. En la fase aguda post-TCE tratamientos como yesos correctores e infiltración con TB han demostrado mejores resultados que el tratamiento físico habitual¹⁶⁶.

De los estudios revisados lo que se observa es que mayoritariamente hacen referencia a la espasticidad de la extremidad superior^{61,235-240}. Estos estudios demuestran que la TB es efectiva en la espasticidad de las extremidades superiores en pacientes con TCE y mejora el rango de movimiento. Un ECA investiga el efecto de la TB en los músculos maseteros para el tratamiento del trismus y, aunque la muestra es pequeña, los resultados evidencian una reducción de la hipertonia y un efecto positivo sobre la apertura bucal²⁴¹.

Tabla 8.1. ECA con TB en espasticidad en estudios con muestras puras de pacientes con TCE

Autor/año	Tipo de estudio	Pacientes	Intervención	Áreas	Variables	Resultados
Yablon SA et al (1996) ²³⁵	Estudio abierto	n = 21 TCE con espasticidad severa	--	Muñeca y dedos		Reducción del tono muscular
Fock J et al (2004) ²³⁶	Estudio abierto, seguimiento 12 semanas	n = 7 TCE	B (300 UI)	Pie equino	Dorsiflexión tobillo, velocidad de marcha, cadencia y longitud del paso	Mejora de la velocidad de marcha, cadencia y longitud del paso a las 12 semanas postinyección
Verplancke D et al (2005) ¹⁶⁶	ECA Seguimiento 12 semanas	n = 35 TCE fase aguda	Fisioterapia frente a yesos + placebo frente a yesos + B (200 UI)	Pie equino	Resultado (GOS); Tono (MAS) Dorsiflexión del tobillo	Mejora de MAS en los grupos de intervención activa. Papel de la TB incierto

B: Botox®; ECA: ensayo clínico aleatorizado; GOS: *Glasgow Outcome Scale*; MAS: *Modified Aschworth Scale*; TB: toxina botulínica; TCE: traumatismo craneoencefálico.

Tabla 8.2. ECA con TB en espasticidad en estudios con muestras de pacientes de diferentes etiologías incluido TCE

Autor/año	Tipo estudio	Pacientes	Intervención	Áreas	Variables	Resultados
Richardson D et al (2000) ²³⁷	ECA, seguimiento 12 semanas	N = 52 ictus (23), TCE (12), lesión medular incompleta (6), tumor (5), PC (3) y encefalopatía anóxica (3)	B frente a placebo (30-305 UI en extremidad superior); (75-500 UI en extremidad inferior)	Extremidad superior y extremidad inferior	MAS, porcentaje de movilidad pasiva de la articulación; percepción de la gravedad del problema; RMA tiempo 10 metros marcha NHPT <i>modified</i> GAS	Disminución del tono a las 3 semanas. Mejora en la percepción subjetiva de severidad de problema a las 3 y 6 semanas. La consecución de objetivos (GAS) fue similar en los dos grupos a las 12 semanas
Smith SJ et al (2000) ²³⁸	ECA, seguimiento 12 semanas	n = 21 hemiplejía (ictus 19 y TCE 2)	D (500 UI/1.000UI/1.500 UI) frente a placebo	Codo, muñeca y dedos	MAS, BA, alineación postural de los dedos, discapacidad (tiempo de vestido parte superior y FAT) y GAS	Reducción de la espasticidad en muñeca y dedos asociada a un aumento de BA. Tendencia a mayor efecto en la reducción de la espasticidad en codo y muñeca con el aumento de dosis, pero no en los dedos. Efectos presentes a las 6 semanas se pierden a las 12 semanas excepto leve mejora BM codo a dosis de 1.500 UI. Sin cambio en el nivel de discapacidad. Discreta mejora en el GAS
Mayer NH et al (2004) ²³⁹	ECA, seguimiento 3 semanas	n = 31 TCE (21) ictus (8), encefalopatía hipóxica (2)	B (bíceps 50-200UI, braquiorradial 25-75 UI) en punto motor frente a inyección en varios puntos	Codo	AS, Tardieu (<i>cach angle</i>) y actividad EMG bíceps braquiorradial y braquial anterior	A las 3 semanas no se observaron diferencias significativas entre grupos. Si se hallaron diferencias significativas dentro de cada grupo pre y postratamiento
Esquenazi A et al (2008) ²⁴⁶	Estudio abierto multicéntrico	N = 15	B (120-200 UI)	Codo	MAS Velocidad de marcha	Mejoría significativa de la velocidad de marcha y disminución de MAS después del tratamiento
Simpson DM et al (2009) ⁶¹	ECA, seguimiento 22 semanas	n = 60 ictus (49) TCE (11)	B (50-500UI) frente a TZD (2 mg-36 mg) frente a placebo	Muñeca y dedos	MAS DAS EA	TB produjo mayor reducción del tono que la TZD o placebo en flexores de dedos y muñeca a la semana 3 y 6. El efecto de la TZD en la reducción del tono muscular no fue mayor que placebo en

Tabla 8.2. (cont.) ECA con TB en espasticidad en estudios con muestras de pacientes de diferentes etiologías incluido TCE

Autor/año	Tipo estudio	Pacientes	Intervención	Áreas	Variables	Resultados
Fietzek UM et al (2009) ²⁴¹	ECA, seguimiento 9 semanas	n = 11 ictus, encefalopatía anóxica TCE	N (5.000 UI-1.0000 UI) frente a placebo	Maseteros	Distancia entre incisivos (mm) Volumen saliva GAS	ningún momento. La incidencia de EA fue superior con TZD frente a TB o placebo A las 3 semanas, el grupo TB mostró una apertura bucal significativamente superior al grupo control. Además del efecto paralizante del músculo, la GAS demostró un beneficio clínico en el grupo de TB

AS: *Ashworth Scale*; B: Botox®; BA: balance articular; D: Dysport®; DAS: *Disability Assessment Scale*; EA: efectos adversos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; FAT: *Frenchay Arm Test*; GAS: *Goal Attainment Scaling*; GOS: *Glasgow Outcome Scale*; MAS: *Modified Ashworth Scale*; N: Neurobloc®; NHPT: *Nine Hole Peg Test*; PC: parálisis cerebral; RMA: *Rivermead Motor Assessment*; TB: toxina botulínica; TCE: traumatismo craneoencefálico; TZD: tizanidina.

Un ECA reciente realizado en 60 pacientes con secuelas tanto de ictus como de TCE ha comparado el tratamiento de la espasticidad en la extremidad superior con TB frente a tizanidina y placebo y concluye que la TB debería ser el tratamiento de elección, ya que es más segura y efectiva que la tizanidina en la reducción del tono muscular y en la mejoría del aspecto estético de la extremidad superior⁶¹.

Evidencias y recomendaciones

- En los pacientes con TCE y espasticidad focal se debe aplicar TB en el contexto de los programas de rehabilitación específicos (*evidencia baja, recomendación fuerte a favor*)

- En los pacientes con trismus se debería aplicar TB (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)

Recomendaciones de buena práctica

- La aplicación de la TB en el TCE se ha de considerar precozmente cuando la espasticidad limita la capacidad funcional o interfiere con el programa rehabilitador
- En el tratamiento de la espasticidad post-TCE debe contemplarse la combinación de TB con otras intervenciones como fisioterapia y yesos correctores

9



Toxina botulínica en la espasticidad del paciente con lesión medular

La lesión de la médula espinal (LM) es una de las entidades más discapacitantes y con más graves repercusiones no solamente en lo personal, sino también en los ámbitos sanitario, laboral y económico, y acontece en la mayoría de los casos de forma imprevisible. Produce la interrupción de las vías sensoriales ascendentes y las vías motoras descendentes en el SNC, lo que causa una devastadora y permanente pérdida de funciones motoras, sensoriales y autonómicas por debajo del nivel de lesión.

Existen pocos estudios en España sobre la incidencia de LM traumática, que se cifra en unos aproximadamente 20 nuevos casos por millón de habitantes cada año²⁴². Casi la mitad de estas LM son el resultado de accidentes de tráfico y muchos ocurren en edad joven²⁴³.

9.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La espasticidad severa en la LM puede ser causa de intenso dolor, contracturas en flexión y extensión, con grave deterioro del estado neurológico del paciente y puede dificultar considerablemente el desarrollo de las AVD y los cuidados.

La incidencia de espasticidad secundaria a LM traumática se calcula entre un 65 y un 78%, según los diferentes autores²⁴⁴⁻²⁴⁶ y afecta prin-

cipalmente a las lesiones medulares cervicales y dorsales altas²⁴³.

Sin embargo, la espasticidad tiene también efectos positivos como el de mantener la masa muscular, reducir la atrofia muscular y permitir la bipedestación sin ortesis. Puede incluso llegar a facilitar la marcha y la realización de las AVD. Asimismo, puede ayudar a un mejor control de la micción y la evacuación refleja, y ser un factor preventivo de la trombosis venosa profunda.

Es un error pensar que todo paciente con espasticidad tiene que ser tratado farmacológicamente, ya que es necesario en cada caso un abordaje terapéutico individualizado²⁴⁷. Es necesario descartar en primer lugar la presencia de complicaciones asociadas a la LM que pueden ser la causa de un aumento del grado de espasticidad: en estos casos deberemos resolver primero la complicación, antes de iniciar cualquier tipo de terapia farmacológica antiespástica.

9.2. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA DEL USO DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN LA ESPASTICIDAD DE LA LESIÓN MEDULAR

Los diferentes tratamientos de la espasticidad en la LM incluyen varias modalidades de terapia

física, eliminación del estímulo nociceptivo, tratamiento farmacológico oral, infusión continua intratecal de baclofeno con sistemas implantables, bloqueos nerviosos y procedimientos neuroortopédicos y neuroquirúrgicos. Las infiltraciones con TB en el paciente con LM podrían indicarse para tratar la hipertonia espástica focal.

En la LM, las indicaciones de tratamiento son similares a las que existen para otras hipertónicas focales y no existe una GPC específica para los diferentes usos de la TB en la LM. Se han publicado estudios observacionales sobre la eficacia de la TB en la espasticidad focal secundaria a una LM, limitados a algún caso aislado y sin ningún nivel de evidencia; recomiendan su utilización para las mismas condiciones que las demostradas en otros pacientes con espasticidad secundaria a lesión del SNC^{248,249}.

9.3. ALTERACIONES NEUROUROLÓGICAS

Los pacientes con una vejiga neuropática presentan como alteraciones importantes la hiperreflexia del detrusor y la disinergia del esfínter. Todo ello es causa de la disinergia vesicoesfinteriana, debido a una hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga que no se coordina con la relajación del esfínter uretral externo. Ambas situaciones ocasionan un aumento de la presión intravesical y pueden ocasionar un daño del tracto urinario superior.

El tratamiento actual de la hiperreflexia del detrusor y de la disinergia esfinteriana incluye el uso del cateterismo intermitente, terapias con fármacos y cirugía. Los tratamientos actuales basados en fármacos anticolinérgicos no siempre son efectivos ni bien tolerados.

La TB, en diversos consensos actuales, se plantea como alternativa de tratamiento en los pacientes que presentan resistencia a los antimuscarínicos²⁵⁰. El consenso del *International Consultation on Incontinence* sobre el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior, la vejiga hiperactiva y la sobreactividad del detrusor, tras una extensa revisión de la literatura, re-

comienda como primera elección los antimuscarínicos basado en su eficacia, aceptación, tolerabilidad y seguridad. La TB se recomienda en pacientes que presentan resistencia a los antimuscarínicos²⁵⁰.

9.3.1. Disinergia del detrusor del esfínter externo

La disinergia vesicoesfinteriana es un trastorno espástico comúnmente observado en pacientes con LM o con esclerosis múltiple, que afecta a los nervios que controlan el músculo esquelético y el músculo liso del sistema urinario, y trae como consecuencia una falta de coordinación entre la vejiga y el esfínter externo.

9.3.1.1. Análisis de la evidencia del uso de la toxina botulínica en la disinergia del detrusor del esfínter externo

Diferentes GPC y RS señalan que la inyección de TB muestra una mejoría clínica significativa y es bien tolerada^{251,252}, aunque no todos los ECA presentan resultados favorables. Las diversas revisiones coinciden en que la evidencia disponible es insuficiente debido al limitado número de estudios y de pacientes, a la amplia variación en las dosis, y a la diversidad de parámetros de valoración empleados en estos estudios²⁵¹.

Un estudio que analiza el uso de la TB en el detrusor del esfínter externo, comparado con lidocaína en 13 pacientes afectados de LM, muestra mejores resultados en cuanto a residuo posmiccional, presión máxima del detrusor y escala de satisfacción en el diario de micciones²⁵³.

Se requieren ECA de tamaño adecuado y bien diseñados, con parámetros de valoración validados y reproducibles. Se desconoce la dosis óptima, el número y la localización de las inyecciones, los efectos a largo plazo y el impacto de la asociación con otros tratamientos y cuándo se debe repetir el tratamiento^{251,252}.

9.3.2. Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga

La hiperactividad del detrusor produce incontinencia urinaria. Este tipo de incontinencia de causa neurológica engloba las alteraciones de la dinámica miccional que se originan en el sistema nervioso. En sus causas se incluyen el ictus, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson y las lesiones medulares.

9.3.2.1. **Análisis de la evidencia del uso de la toxina botulínica en la hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga**

Diferentes CPC y RS indican que las inyecciones de TB en el detrusor proporcionan una mejora clínica significativa en los adultos con hiperactividad del músculo detrusor e incontinencia, o síntomas de vejiga hiperactiva de origen neurológico que no han respondido a los antimuscarínicos^{251,252,254}. Todas estas revisiones señalan que hasta la fecha no se dispone de suficiente evidencia y los resultados son inconsistentes. Se dispone de pocos ECA, son de pequeño tamaño y de corta duración, emplean diferentes dosis y los resultados son evaluados con diferentes variables. Se requieren ECA que evalúen la eficacia y tolerabilidad de la TB a largo plazo utilizando medidas de resultado estandarizadas^{251,252,254}.

La TB en estos pacientes es segura^{251,252,254}. Entre los potenciales efectos adversos, los resultados de una RS señalan la retención urinaria aguda en algunos casos y también crónica, con sus efectos negativos sobre la calidad de vida de estos pacientes²⁵⁵.

Evidencias y recomendaciones

- En los pacientes con lesión medular y espasticidad se debería aplicar TD en el contexto de programas de rehabilitación específica (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)
- En los pacientes con disinergia vesicoesfinteriana secundaria a una lesión medular o una esclerosis múltiple se debería considerar la infiltración con TD en el esfínter externo (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)
- En los pacientes con hiperactividad vesical secundaria a una lesión medular o una esclerosis múltiple se debería considerar la infiltración con TB en músculo detrusor (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)

Recomendaciones de buena práctica

- En la hiperactividad vesical secundaria a alteraciones neurourológicas la TB se debería plantear como alternativa en los pacientes con resistencia a los antimuscarínicos con acción relajante muscular

10



Toxina botulínica en la espasticidad del paciente con esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, neurodegenerativa y crónica del SNC. La desigual distribución de la EM en la población puede atribuirse a las diferencias genéticas y ambientales, así como a su interacción²⁵⁶. En España las cifras de prevalencia oscilan entre el 0,04 y el 0,08%²⁵⁷.

10.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La espasticidad y los espasmos son comunes en la EM y pueden representar la principal causa de discapacidad en estos pacientes. Los espasmos están presentes en el 21%²⁵⁸, mientras que la espasticidad afecta al 49% de los casos²⁵⁹.

Es necesario abordar el tratamiento de los posibles factores agravantes de la espasticidad como el dolor o la infección, instruir a los familiares y cuidadores en el manejo postural de los pacientes, y solo se deberían plantear tratamientos específicos cuando interfiera con la capacidad funcional y la actividad del paciente. Entre las intervenciones disponibles destacan: fisioterapia, medicación, yesos seriados, baclofeno intratecal e inyecciones intramusculares de fenol o TB¹⁹. El uso de cannabinoides por vía oral en

pacientes con EM ha mostrado una mejoría de la espasticidad^{62,63}.

10.2. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA DEL USO DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN LA ESPASTICIDAD DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Diferentes GPC y RS¹⁸ señalan que la inyección de TB debe utilizarse en el tratamiento de la hipertonía o espasticidad por EM, aunque su uso no debe ser rutinario y siempre en el contexto de un equipo especializado de rehabilitación¹⁹.

Un ECA que analiza la eficacia de la TB en la espasticidad de aductores en la EM concluye que esta es eficaz y bien tolerada²⁶⁰.

Los síntomas de disfunción urinaria son comunes en la EM. El documento de consenso del Reino Unido propone la indicación de medidas como la fisioterapia y estrategias para mejorar el vaciado vesical, como medicación e inyecciones del detrusor con TB²⁶¹.

Este consenso recomienda como primera elección en los trastornos de la vejiga en los pacientes con EM los medicamentos antimuscarínicos y, si fuera necesario, en combinación con el cateterismo intermitente²⁶¹.

Evidencias y recomendaciones

- En los pacientes con EM y espasticidad se debería aplicar TB en el contexto de los programas de rehabilitación específicos (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)
- En los pacientes con EM y espasticidad de aductores se debería considerar la TB (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)
- En el manejo de la disfunción urinaria en pacientes con EM se debería considerar el

uso de la TB (*evidencia baja, recomendación débil a favor*)

Recomendaciones de buena práctica

- La aplicación de la TB en la EM se ha de considerar cuando la espasticidad limita la capacidad funcional o interfiere con el programa rehabilitador

11



Organización y capacitación de los servicios

11.1. ¿QUIÉN DEBE ADMINISTRAR EL TRATAMIENTO CON TOXINA BOTULÍNICA?

El tratamiento de la espasticidad con TB debe ser parte de un programa integral de rehabilitación que incluya: ejercicio y estiramientos musculares postinyección, así como ortesis y férulas posturales, con el fin de adquirir el máximo beneficio terapéutico^{18,19}.

Por este motivo, el tratamiento debe ser planificado y llevado a cabo por un equipo multidisciplinar capaz de aplicar de forma coordinada los diferentes tratamientos coadyuvantes necesarios. Antes de aplicar la TB el equipo debe organizar y asegurar la disponibilidad del tratamiento adecuado postinyección¹⁸.

Dicho equipo o unidad debe estar compuesto al menos por: médico rehabilitador, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional y técnico ortopédico (*4.1. Equipo multidisciplinario*).

Los servicios de rehabilitación tienen como ventaja que sus profesionales son expertos en guiar a los pacientes hacia objetivos realistas, relevantes para el paciente, ajustados en el tiempo y encaminados a obtener la máxima ganancia funcional posible¹⁹.

11.2. CONDICIONES DEL MÉDICO PRESCRIPTOR-INYECTOR

La TB debe ser indicada y aplicada por médicos expertos tanto en neurorrehabilitación, como en la técnica de inyección^{18,19}.

- La experiencia en neurorrehabilitación supone: suficiente conocimiento de los criterios diagnósticos, pronóstico de recuperación funcional, biomecánica y anatomía funcional, experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la espasticidad, manejo integral de las deformidades neuroortopédicas, distinción entre espasticidad y contractura o acortamiento de los tejidos blandos, prescripción y chequeo de ortesis, así como capacidad de coordinación del equipo de tratamiento.
- Además, debe estar entrenado en la técnica de inyección. Ello supone la preparación y pericia en la selección de los músculos responsables de la deformidad o problema, a través de la exploración física o de las técnicas instrumentales necesarias. Así mismo, se requiere entrenamiento en la técnica de localización de los músculos implicados.

Tabla 11.1. Competencias necesarias del médico inyector de toxina botulínica

Conocimientos básicos	Habilidades básicas
<ul style="list-style-type: none"> • Principios y técnicas de neurorrehabilitación • Fisiopatología de la espasticidad • Impacto de la espasticidad en el paciente, cuidador y proceso rehabilitador • Anatomía funcional • Manejo integral de las deformidades neuroortopédicas • Cómo distinguir la espasticidad de la contractura • Manejo farmacológico general de la espasticidad: vía oral e intratecal • Qué es la TB y cómo actúa. Efectos adversos • Medicina basada en la evidencia sobre resultados del uso de la TB en la espasticidad • Conocimiento de las dosis/músculo, dosis máxima por sesión, cuándo repetir la inyección • Prescripción y chequeo de ortesis y férulas • Prescripción y orientación de las técnicas de fisioterapia y terapia ocupacional 	<ul style="list-style-type: none"> • Valoración y selección de los pacientes • Utilización de escalas y medidas para valorar la espasticidad, el déficit neurológico y la discapacidad • Capacidad para predecir objetivos realistas y funcionalmente relevantes del tratamiento con TB • Identificación de los músculos diana • Técnica de inyección con o sin guía de electro-estimulación o EMG • Habilidades para la comunicación efectiva y la negociación • Capacidad de coordinación del equipo y de las terapias adyuvantes

EMG: electromiograma, TB: toxina botulínica.

Para la localización de la musculatura profunda se requiere conocer y manejar un aparato de electroestimulación adaptado a la aguja de inyección, o un electromiógrafo o ecografía musculoesquelética.

- Para el posicionamiento correcto del paciente, manejo del aparato de electroestimulación y dilución de la TB se requiere la ayuda de, al menos, un auxiliar o ayudante.
- El entrenamiento y formación adecuada del médico inyector puede realizarse tanto a través de cursos específicos como por observación de pacientes tratados por otros clínicos expertos¹⁸. Se considera un aprendizaje mínimo la evaluación e inyección de al menos 5 pacientes con espasticidad focal en el miembro superior y 5 pacientes con afectación y tratamiento del miembro inferior¹⁹.

En la tabla 11.1 se describen las competencias necesarias, conocimientos y habilidades del médico inyector de la TB.

11.3. DOTACIÓN QUE DEBE TENER EL SERVICIO O DEPARTAMENTO DONDE SE ADMINISTRE TOXINA BOTULÍNICA

El servicio y consulta deben estar equipados con:

- Nevera para almacenar los viales hasta el momento de la inyección (tanto Botox[®] como Dysport[®] deben ser almacenados en frío; esto no es necesario en el caso de Xeomín[®]).
- Aparato de electroestimulación para la localización específica de musculatura profunda en las extremidades. Es suficiente un aparato sencillo, de un solo canal, capaz de producir una corriente excito-motora. Debe estar colocado de forma que el médico inyector, o su ayudante, puedan manipular la intensidad del impulso mientras se realiza la localización y se administra la inyección.
- Aguja, incluyendo las específicas para la inyección-localización, con conexión para

el aparato de electroestimulación o EMG, cubiertas de teflón excepto en la punta. Se comercializan en diferentes longitudes y grosores. Deben tener la suficiente longitud para alcanzar el músculo diana. En la mayoría de las ocasiones es suficiente una longitud inferior a 4 cm. Sin embargo, para inyectar correctamente el músculo tibial posterior en adultos se ha comprobado que es necesario emplear una aguja de al menos 5 cm²⁶².

- Resto del material necesario para la inyección: camilla, guantes, jeringas (las más utilizadas son de 1 ml y 2'5 ml), suero fisiológico, alcohol, gasas.
- No se han descrito reacciones anafilácticas con el uso de la TB, aunque cualquier consulta hospitalaria donde se practiquen infiltraciones debe estar equipada con adrenalina para inyección subcutánea y debe existir un carro de paradas cardiorespiratorias en la planta o el departamento.
- El departamento de Terapia Ocupacional debe estar equipado para la realización de ortesis sencillas con horno y material termoplástico de baja temperatura^{18,19}, así como las herramientas y el profesional entrenado y capacitado para su fabricación.
- En determinados casos puede ser útil la EMG^{18,19}, fundamentalmente para el diagnóstico del músculo responsable de la sobreactividad. Si no se dispone de aparato en el departamento o consulta, o no se tiene el entrenamiento adecuado en su uso, puede ser adecuada la colaboración con el servicio de Neurofisiología Clínica.

Otros recursos técnicos que pueden resultar útiles son:

- cámara de vídeo para la grabación o toma de fotografías,
- ecógrafo musculoesquelético para la localización de musculatura profunda,
- medios de valoración de la marcha mecanizados-informatizados: pasillos y plataformas de marcha.

Además, el servicio debe estar organizado adecuadamente y contar con:

- documentación clara y concisa, incluyendo registro de objetivos terapéuticos, dosis, resultados y efectos adversos,
- atlas de localización muscular para inyección,
- folletos informativos para el paciente,
- consentimiento informado,
- medios de evaluación estandarizados.

En la tabla 11.2 se completa la descripción de la dotación que debe tener el servicio o departamento donde se administre TB.

11.4. INDICACIONES Y CONDICIONES AUTORIZADAS

En este apartado solo trataremos de los preparados de TB de uso no cosmético aprobados en España para su uso en rehabilitación. Actualmente existen cuatro medicamentos autorizados en España con TB: Botox®, Dysport®, Xeomín® y Neurobloc®. Los tres primeros son TB tipo A, y el último es TB tipo B.

• Toxina botulínica tipo A

Botox® está aprobado desde el 27 de junio de 2000 para:

- blefarospasmo,
- espasmo hemifacial,
- distonías focales asociadas,
- distonía cervical (tortícolis espasmódica),
- espasticidad focal asociada con la deformidad dinámica del pie equino producida por espasticidad en pacientes pediátricos ambulantes con PC, de 2 o más años de edad, de la muñeca y de la mano secundaria a un ictus en el adulto,
- hiperhidrosis primaria severa de la axila y persistente, que interfiere con las AVD y es resistente a tratamiento tópico.

Dysport® está aprobado desde el 1 de diciembre de 1997 para:

Tabla 11.2. Dotación de un servicio para inyección de toxina botulínica

Recursos imprescindibles	Recursos aconsejables o complementarios
<ul style="list-style-type: none"> • Médico rehabilitador/valorador-inyector • Fisioterapeuta • Terapeuta ocupacional • Técnico ortoprotésico • Auxiliar/ayudante de consulta • Nevera • Electroestimulador • Agujas para inyección, incluyendo las específicas para localización con conexión a electroestimulador o EMG • Camilla • Guantes, jeringas, suero fisiológico, alcohol, gasas • Material y horno para fabricación de ortesis termoplásticas • Carro de paradas: ampolla de adrenalina • Documentación: atlas de localización muscular, consentimiento informado, folleto informativo para pacientes, medios de evaluación y valoración estandarizados 	<ul style="list-style-type: none"> • Electromiógrafo o colaboración con neurofisiólogo • Videograbadora • Ecografía musculoesquelética • Valoración mecanizada de la marcha: pasillos y plataformas de marcha

EMG: electromiograma.

- En los adultos: espasticidad del brazo y de la pierna en pacientes que han sufrido un ictus, tortícolis espasmódica, espasmo hemifacial, blefarospasmo.

- En los niños: espasticidad asociada con la deformidad dinámica del pie equino en niños con PC, de dos años o más de edad, no encamados.

Xeomín[®] está aprobado desde el 25 de septiembre de 2007 para:

- blefarospasmo,
- distonía cervical predominantemente rotacional (tortícolis espasmódica),
- la espasticidad del miembro superior secundaria a un ictus, manifestada con un patrón clínico de flexión de muñeca y puño cerrado, en adultos.

- **Toxina botulínica tipo B**

Neurobloc[®] está aprobado desde el 22 de mayo de 2001 para:

- distonía cervical (tortícolis),
- en casos de resistencia a la TB tipo A.

11.5. TOXINA BOTULÍNICA EN CONDICIONES DIFERENTES DE LAS AUTORIZADAS

El uso de TB en indicaciones no autorizadas ha sido regulado recientemente por el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, sobre la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Así, en España, la utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determi-

nado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. El médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento, e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre²⁶³.

11.6. OBLIGACIONES DEL MÉDICO RESPONSABLE DEL TRATAMIENTO

De acuerdo con el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales²⁶⁴, el médico responsable del tratamiento estará obligado a:

- a) Informar al paciente en términos comprensibles de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos, y obtener su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre²⁶³.
- b) Notificar las sospechas de reacciones adversas de acuerdo a lo previsto en el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre²⁶⁵.
- c) Respetar en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario.

11.7. CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo a la ley deberíamos incluir la aplicación de TB en el apartado de técnicas invasivas: «El consentimiento informado será verbal por regla general, y se prestará por escrito en intervenciones quirúrgicas, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos y, en general, en los procedimientos que supongan riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente»²⁶³.

El médico responsable deberá ponderar en cada caso que cuanto más dudoso sea el resultado de una intervención más necesario resulta el previo consentimiento por escrito del paciente. Todo paciente o usuario tiene derecho a ser advertido sobre la posibilidad de utilizar los procedimientos de pronóstico, diagnóstico y terapéuticos que se le apliquen en un proyecto docente o de investigación, que en ningún caso podrá comportar riesgo adicional para su salud²⁶³.

El consentimiento informado no puede sustituir a la información verbal, que es la más relevante para el paciente, especialmente en aquellos tratamientos continuados en los que se va produciendo poco a poco dentro de la normal relación existente con el médico, a través de la cual se pone al paciente en antecedentes sobre las características de la intervención así como de los riesgos que conlleva. Debe quedar constancia en la historia clínica del paciente y la documentación hospitalaria que le afecte. Esta información no anula la necesidad del consentimiento verbal, en la forma que previene la Ley General de Sanidad para cualquier intervención²⁶⁶.

ANEXO 1

Descripción de la revisión sistemática de la literatura para la elaboración de la Guía

Para la realización de la GPC tratamiento de la espasticidad con TB se ha llevado a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura mediante una estrategia diseñada previamente para este propósito. Las búsquedas se llevaron a cabo desde 1990 hasta mayo de 2010.

En una primera etapa las búsquedas fueron restringidas a RS, metaanálisis y GPC. Únicamente se seleccionaron estudios correspondientes a pacientes adultos. Las búsquedas se llevaron a cabo en MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library. Se aplicaron los filtros de búsqueda de GPC del *Centre for Health Evidence* de Canadá y el de RS del *NHS Centre for Reviews and Dissemination* del Reino Unido. Se rastrearon las direcciones de GPC en Internet (*anexo 4: Direcciones interesantes de Internet*), se realizaron búsquedas en publicaciones secundarias (*Bandolier, ACP Journal Club, Clinical Evidence*, etc.) y en los buscadores de Internet TRIP database y SumSearch. La selección de artículos y materiales fue realizada por dos personas de manera independiente, y se estudiaron y valoraron las referencias relevantes de los diferentes documentos que aportaron los miembros del grupo de trabajo (artículos, comunicaciones, informes de congresos, etc.).

En una segunda etapa se recuperaron estudios para cada apartado de la guía. Para cada uno de los apartados se diseñaron aquellas estrategias de búsqueda que permitieran localizar los estudios más convenientes, teniendo en cuenta los estudios observacionales para las intervenciones ligadas a prevalencia, factores de riesgo, diagnóstico y pronóstico. Las búsquedas se llevaron a cabo en MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library.

ANEXO 2

Niveles de evidencia y fuerza de la recomendación

Para categorizar los niveles de evidencia y la fuerza de las recomendaciones se ha utilizado el sistema GRADE²⁻⁶. El objetivo del sistema GRADE es clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones con un enfoque sistemático y explícito, siguiendo, a la hora de hacer los juicios, una serie de criterios que permitan prevenir errores, resolver desacuerdos, facilitar la lectura crítica y comunicar la información.

Desde la perspectiva GRADE, la calidad de la evidencia indica hasta qué punto podemos confiar en que el estimador del efecto es correcto para apoyar una recomendación. La fuerza de una recomendación significa hasta qué punto podemos confiar en que poner en práctica la recomendación conllevará más beneficios que riesgos.

GRADE propone realizar juicios secuenciales. Las etapas son:

- 1) Definición de las variables del resultado de interés para cada una de las preguntas formuladas. Para cada una de las variables definidas, de beneficio y de riesgo, se asigna una puntuación de 1 a 9 según la importancia.

A menudo, clínicos y pacientes pueden valorar estas variables de manera diferente y es necesario consensuar o, en caso de desacuerdo, explicitarlo.

7-9: variables clave para la toma de decisiones.

4-6: variables importantes, pero no claves para la toma de decisiones.

1-3: variables no importantes. En principio, son variables que no se incluyen en la tabla de resumen de las evidencias y no tienen ningún papel a la hora de formular las recomendaciones.

Como ejemplo, en el tratamiento con TB en la espasticidad de la extremidad superior del ictus, las variables de resultado identificadas son: dolor, limitación del balance articular, tono muscular, limitación de las AVD, dependencia del cuidador y satisfacción. De ellas, las variables de dolor y limitación de las AVD se podrían considerar claves para la toma de decisiones. La limitación del balance articular, el tono muscular y la satisfacción se podrían considerar variables importantes pero no claves.

- 2) Evaluación de la calidad de la evidencia. La evaluación de la calidad se realiza para cada una de las variables, y dependiendo del número de estudios y de sus características, esta puede ser distinta para cada una de ellas. La calidad de la evidencia se valora como alta, moderada, baja y muy baja. Estas categorías representan el gradiente de confianza que tenemos de que la estimación del efecto observado sea cierta. Para juzgar la calidad de la evidencia, los ECA tienen como punto de partida una calidad de la evidencia alta y los estudios observacionales, baja. Diversos aspectos que se sintetizan en la tabla 1 y se describen a continuación pueden hacer disminuir o aumentar la calidad de la evidencia.

Aspectos que pueden disminuir la calidad:

- *Limitaciones en el diseño o la ejecución:* ausencia de ocultamiento de la secuencia de aleatorización, enmascaramiento inadecuado, pérdidas de seguimiento importantes, ausencia de análisis por intención de tratar, finalización prematura del estudio por razones de beneficio.

Tabla 1. Evaluación de la calidad de la evidencia. Sistema GRADE

Calidad de la evidencia	Diseño de estudio	Disminuir si*	Aumentar si*
Alta	ECA	Importante (-1) o muy importante (-2) limitación de la calidad del estudio	Asociación fuerte**, sin factores de confusión, consistente y directa (+1)
Moderada			
Baja	Estudio observacional	Inconsistencia importante (-1)	Asociación muy fuerte***, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)
Muy baja	Otros diseños	Alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa	Gradiente dosis respuesta (+1)
		Datos escasos o imprecisos (-1)	Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)
		Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	

*1: subir o bajar un nivel (por ejemplo, de alto a moderado); 2: subir o bajar dos niveles (por ejemplo, de alto a bajo); **un riesgo relativo estadísticamente significativo de > 2 ($< 0,5$), basado en evidencias consistentes en dos o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles; *** un riesgo relativo estadísticamente significativo de > 5 ($< 0,2$), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez.

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

- *Resultados inconsistentes*: las estimaciones muy diferentes del efecto del tratamiento (heterogeneidad o variabilidad en los resultados) entre los estudios disponibles sugieren diferencias reales en dichas estimaciones. Estas pueden deberse a diferencias en la población, la intervención, las variables de resultado o a la calidad de los estudios. Cuando exista heterogeneidad y no se identifique una potencial explicación, la calidad disminuye.
- *Ausencia de evidencia directa*: puede presentarse en varias circunstancias. Por ejemplo, por ausencia de comparaciones directas entre dos tratamientos, la evidencia disponible puede provenir de una comparación indirecta de cada uno de ellos frente a placebo. La extrapolación de los resultados de un estudio con un determinado fármaco al resto de los fármacos de su misma familia en ausencia de un efecto de clase demostrado también se considera evidencia indirecta. Por último, la forma más clásica de evidencia indirecta se da cuando existen grandes diferencias entre la población donde se aplicará la GPC y la incluida en los estudios evaluados.
- *Imprecisión*: cuando los estudios disponibles incluyen relativamente pocos eventos o pocos pacientes y, por tanto, presentan intervalos de confianza amplios, la evidencia puede considerarse como de menor calidad.
- *Sesgo de notificación*: la calidad, y por tanto nuestra confianza, puede disminuir si se tiene la duda razonable de que los autores no hayan incluido todos los estudios (por ejemplo, en el contexto de una RS) o todas las variables de resultado relevantes. Por ejemplo, esto puede ocurrir en el caso de disponer de unos pocos ensayos de pequeño tamaño y financiados por la industria.

Aspectos que pueden aumentar la calidad:

- Efecto importante: cuando el efecto observado muestra una asociación fuerte (riesgo relativo [RR] > 2 o < 0,5) o muy fuerte (RR > 5 o < 0,2) y consistente, basada en estudios sin factores de confusión, es improbable que dicho efecto solo sea debido al diseño más débil del estudio. En estas ocasiones podemos considerar la calidad como moderada o incluso alta.
 - La presencia de un gradiente dosis respuesta.
 - Situaciones en las cuales todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado. Por ejemplo, si los pacientes que reciben la intervención de interés presentan un peor pronóstico y, aun así, tienen mejores resultados que el grupo control, es probable que el efecto real sea mayor.
- 3) Evaluación de la calidad global de la evidencia. La calidad global de la evidencia se considera según el nivel de calidad más bajo conseguido por las variables de resultado clave. Si las variables clave incluyen riesgos o daños, estas deberían tenerse en cuenta, aunque haya incertidumbre sobre si la evidencia es directa. Si la evidencia para todas las variables clave favorece la misma alternativa y hay evidencia de alta calidad para algunas, aunque no para todas las variables, la calidad global se puede considerar alta. Las evidencias débiles sobre riesgos y daños poco importantes no deberían disminuir el grado de evidencia global.
- 4) Asignación de la fuerza de la recomendación. La fuerza de las recomendaciones en el sistema GRADE solo considera dos categorías: recomendaciones fuertes y débiles (ambas pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención). En el caso de una recomendación fuerte, el grupo elaborador confía en que los efectos beneficiosos superen a los perjudiciales. En el caso de una recomendación débil, el grupo concluye que los efectos beneficiosos de llevar a cabo la recomendación probablemente superen a los perjudiciales, aunque no está completamente seguro (tabla 2).

Los factores que se deben tener en cuenta son: balance entre beneficios y riesgos, calidad global de la evidencia, valores y preferencias de la población y costes.

Tabla 2. Fuerza de las recomendaciones. Sistema GRADE

	Pacientes	Clínicos	Gestores/planificadores
Fuerte	La inmensa mayoría de las personas estaría de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estaría	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
Débil	La mayoría de las personas estaría de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellas no lo estaría	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el profesional sanitario tiene que ayudar a cada paciente a adoptar la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés

ANEXO 3

Información para pacientes. Consentimiento informado sobre la toxina botulínica en la espasticidad

1. *Identificación y descripción del procedimiento.* La administración de (TB) para el tratamiento de la espasticidad es una de las alternativas terapéuticas existentes. El tratamiento consiste en inyecciones periódicas de la TB en los músculos que se contraen en exceso. Los resultados se manifiestan habitualmente días después de la inyección y son transitorios, con una duración de entre 1 y 6 meses, por lo que el tratamiento suele administrarse periódicamente.
2. *Objetivo del procedimiento y beneficios que se esperan alcanzar.* Probablemente disminuirá la deformidad reversible de las articulaciones (equino de pies, entrecruzamiento de piernas, flexión de muñeca y dedos), con la consiguiente mejoría en el cuidado y/o en las actividades de la vida diaria. No mejorará la deformidad producida por contractura fija de las articulaciones, aunque podría mejorar el dolor ocasionado por el músculo espástico una vez conseguida su relajación.
3. *¿Cómo se realiza?* Se infiltra con una aguja en los músculos necesarios. En ocasiones puede precisarse la utilización de estimulador eléctrico para asegurar la correcta localización del músculo que se debe infiltrar.
4. *Alternativas razonables a dicho procedimiento.* Se pueden usar fármacos como el baclofeno, la tizanidina y relajantes musculares como las benzodiacepinas. En caso de que los tratamientos farmacológicos no consigan el efecto deseado o los efectos secundarios sean intolerables, se puede recurrir a medidas alternativas como las inyecciones de TB.
5. *Consecuencias previsibles de su realización.* La respuesta a la TB puede variar en cada persona: por ello al inicio se administran dosis bajas, que puede ser necesario aumentar en inyecciones sucesivas.
6. *Consecuencias previsibles de su no realización.* Si no se realiza el procedimiento podría ocurrir
7. *Riesgos frecuentes.* Tras el tratamiento con TB en los pacientes con espasticidad de las extremidades pueden aparecer efectos secundarios que son habitualmente leves y transitorios y están en relación con el mecanismo mismo de acción de la medicación. Consisten fundamentalmente en:
 - Debilidad de los músculos tratados, con la consiguiente pérdida de la función de esos músculos.
 - Puede aparecer dolor y hematoma en el lugar de la inyección, así como sangrado e infección del lugar de la punción.
 - A veces se forman anticuerpos antitoxina botulínica que hacen que disminuya la eficacia con inyecciones sucesivas.
8. *Riesgos poco frecuentes.* Otros riesgos menos frecuentes son:
 - Rara vez se produce un cuadro general de sensación pseudogripal.
 - Faringitis, fiebre, dolor inespecífico, asma, caídas, infección del tracto respiratorio, bronquitis, vómitos, convulsiones, debilidad muscular, incontinencia urinaria.

- De forma imprevisible se han descrito reacciones alérgicas al fármaco, potencialmente graves. Su aparición es muy excepcional,
- En caso de sobredosis puede producirse parálisis neuromuscular distante y profunda. Si causara parálisis de músculos respiratorios, sería necesario emplear la respiración asistida.

9. *Riesgos en función de la situación clínica del paciente.* No está recomendado el tratamiento con TB en pacientes que están embarazadas o en periodos de lactancia. Tampoco es conveniente administrarlo a pacientes con enfermedades neuromusculares como la miastenia *gravis* o la esclerosis lateral amiotrófica ni en aquellos pacientes en tratamiento con aminoglucósidos u otros fármacos que puedan interferir con la unión neuromuscular.

Riesgos relacionados con sus circunstancias personales específicas.....
.....
.....

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO

Conforme a lo dispuesto en la LOPD (Ley de Protección de Datos) 15/1999 de 13 de diciembre se informa de que sus datos serán objeto de tratamiento e incorporados a ficheros con fines asistenciales, de gestión, investigación científica y docencia. Solo podrán ser cedidos a organismos autorizados. Podrá ejercer el derecho de acceso, cancelación, rectificación y oposición.

RELLÉNESE LO QUE PROCEDA

D/D.^a.....
 Mayor de edad, con domicilio en, calle..... nº
 de la población de..... y con DNI nº
 Atendido/a en el Hospital.....
 A cargo del Servicio de Rehabilitación y Medicina Física, por concurrir la condición de.....
 (familiar o representante legal o persona autorizada por el paciente).

POR MEDIO DEL PRESENTE DOCUMENTO MANIFIESTO

Primero. Que me ha sido explicado en un lenguaje comprensible y de forma detallada por el Dr.
 la enfermedad que padezco, así como las alternativas terapéuticas y pruebas diagnósticas más probables y frecuentes que, ante la misma se pueden aplicar y que se describen en el documento de información.

Segundo. Que también me han sido explicados y he entendido los beneficios, los riesgos, complicaciones y secuelas más frecuentes y probables que tal actuación médica conlleva y que, como consecuencia lógica, puedan producirse a lo largo del proceso de mi enfermedad, que asumo en su totalidad.

Tercero. Autorizo libremente a los facultativos del Servicio de Rehabilitación y Medicina Física para que ante las posibles acciones terapéuticas, pruebas diagnósticas e intervenciones quirúrgicas planteadas, y tras haber entendido correctamente las diferentes actuaciones médicas que se puedan realizar, practiquen la infiltración con toxina botulínica. Soy conocedor de que en caso de urgencia o por causas imprevistas podrán realizarse las actuaciones diagnóstico-terapéuticas necesarias para mantenerme con vida o evitarme daño.

Cuarto. Que he sido informado/a de que puedo ampliar información sobre el acto médico que me van a hacer, previamente a su realización.

Quinto. Sé que la presente autorización de acto médico puede ser revocada en cualquier momento del tratamiento.

Y para que conste, a los efectos antes descritos, firmo el presente documento en

.....adede 20

Fdo. D/D.^a.....
 (Paciente o representante legal)

Fdo. Dr. D/D.^a.....
 Nº Colegiado/a

Fdo. Dr. D/D.^a
 Nº Colegiado/a
 (Solo si el paciente requiere más información del facultativo realizador de la prueba)

NOTA: Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda, no tenga reparo en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto. Le informamos de que tiene derecho a revocar su decisión y retirar su consentimiento.

ANEXO 4

Direcciones interesantes en Internet

Información sobre cómo elaborar guías de práctica clínica

Red Internacional de Guías de Práctica Clínica
<http://www.g-i-n.net/>
AGREE
<http://www.agreecollaboration.org/>
Instrumento AGREE (en castellano)
www.agreecollaboration.org/pdf/es.pdf
Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico
<http://www.guiasalud.es/manual/index-02.html>

Niveles de evidencia y recomendaciones

GRADE working group
<http://www.gradeworkinggroup.org/>

Lectura crítica de la literatura

CASPe. Programa de habilidades en lectura crítica-España
www.redcaspe.org/homecaspe.asp

Almacenadores de guías de práctica clínica

National Guideline Clearinghouse
<http://www.guidelines.gov/>
Guiasalud
<http://www.guiasalud.es/home.asp>

Centros que elaboran guías de práctica clínica

National Institute for Clinical Excellence (NICE)
<http://www.nice.org.uk/nice-web>

New Zealand Guidelines

<http://www.nzgg.org.nz/>
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
<http://www.sign.ac.uk/>

Revistas, revisiones secundarias y bases de datos

Pubmed
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>
Clinical Evidence
<http://www.evidence.org/>
Cochrane Library Plus
<http://www.update-software.com/clibplus/clibplus.htm>
Centro Cochrane Iberoamericano
<http://www.cochrane.es>
NHS Centre for Reviews and Dissemination University of York
<http://www.york.ac.uk/inst/crd/>

Buscadores y directorios especializados en medicina

SUMSearch
<http://sumsearch.uthscsa.edu/espanol.htm>
TRIPdatabase
<http://www.update-software.com/scripts/clibNG/HTML/TRIPUsernameLogon.htm>
Página de Rafa Bravo
<http://infodoctor.org/rafabravo/guidelines.htm>

Bibliografía



1. Marzo Castillejo M, Montaña Barrientos A. El sistema GRADE para la toma de decisiones clínicas y la elaboración de recomendaciones y guías de práctica clínica. *Aten Primaria*. 2007;39:457-60.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al.; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924-6.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: What is «quality of evidence» and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008;336:995-8.
4. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336:1106-10.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al.; GRADE working group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*. 2008;336:1170-3.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al.; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336:1049-51.
7. The GRADE working group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: A pilot study of a new system for grading the quality of evidence and the strength of recommendations. *BMC Health Serv Res*. 2005;5:25.
8. Lance JW. Symposium synopsis. En: Feldman RG, Young RR, Koella WP, editores. *Spasticity: disorder of motor control*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1980. p. 485-94.
9. Mayer NH, Esquenazi A. Muscle overactivity and movement dysfunction in the upper motoneuron syndrome. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2003;14:855-83.
10. Malhotra S, Pandyan AD, Day CR, Jones PW, Hermens H. Spasticity, an impairment that is poorly defined and poorly measured. *Clin Rehabil*. 2009;7:651-8.
11. Kirkwood A, Dudek SD, Gold JT, Aizenman CD, Bear MF. Common form of synaptic plasticity in hippocampus and neocortex. *Science*. 1993;260:1518-21.
12. Sheean G, McGuire JR. Spastic hypertonia and movement disorders: pathophysiology, clinical presentation, and quantification. *PMR*. 2009;1:827-33.
13. Gracies JM. Pathophysiology of impairment in patients with spasticity and use of stretch as a treatment for spastic hypertonia. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2001;12:747-68.
14. Nielsen JB, Crone C, Hultborn H. The spinal pathophysiology of spasticity from a basic science point of view. *Acta Physiol (Oxf)*. 2007;189:171-80.
15. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle & Nerve*. 2005;31:535-51.
16. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle & Nerve*. 2005;31:552-71.

17. Mayer NH. Clinicophysiological concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneuron lesion. En: Mayer NH, Simpson DM, editores. *Spasticity: Etiology, Evaluation, Management and the role of Botulinum Toxin*. New York: WE MOVE; 2002. p. 1-10.
18. Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht MJ, Lejeune TM, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med*. 2009;41:13-25.
19. Royal College of Physicians, British Society of Rehabilitation Medicine, Chartered Society of Physiotherapy, Association of Chartered Physiotherapists Interested in Neurology. *Spasticity in adults: management using botulinum toxin*. National guidelines. London: RCP; 2009.
20. Kiresuk TJ, Sherman RE. Goal Attainment Scaling: A general method for evaluating comprehensive community health programs. *Community Ment Health J*. 1968;4:443-53.
21. Ashford S, Turner-Stokes L. Goal attainment for spasticity management using botulinum toxin. *Physiother Res Int*. 2006;11:24-34.
22. Turner-Stokes L, Baguley IJ, De Graaff S, Katrak P, Davies L, McCrory P, et al. Goal attainment scaling in the evaluation of treatment of upper limb spasticity with botulinum toxin: a secondary analysis from a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *J Rehabil Med*. 2010;42:81-9.
23. Ward AB, Aguilar M, De Beyl Z, Gedin S, Kanofrente Aky P, Molteni F, et al. Use of botulinum toxin type A in the management of adult spasticity-an European consensus statement. *J Rehabil Med*. 2003; 35:98-9.
24. Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology*. 2007;68: 1178-82.
25. Simpson DM, Gracies JM, Graham K, Hallett M, Miyasaki J, Naumann M, et al. Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review). *Neurology*. 2009;73: 736-7.
26. Ansari NN, Naghdi S, Arab TK, Jalaie S. The interrater and intrarater reliability of the Modified Ashworth scale in the assessment of muscle spasticity: limb and muscle group effect. *Neurorehabilitation*. 2008;23:231-7.
27. Mutlu A, Livanelioglu A, Gunel MK. Reliability of Ashworth and Modified Ashworth scales in children with spastic cerebral palsy. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:44.
28. Fleuren JF, Voerman GE, Erren-Wolters CV, Snoek GJ, Rietman JS, Hermens HJ, et al. Stop using the Ashworth Scale for the assessment of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:46-52.
29. Mehrholz J, Wagner K, Meissner D, Grundmann K, Zange C, Koch R, et al. Reliability of the Modified Tardieu Scale and the Modified Ashworth Scale in adult patients with severe brain injury: a comparison study. *Clin Rehabil*. 2005;19:751-9.
30. Haugh AB, Pandyan AD, Johnson GR. A systematic review of the Tardieu Scale for the measurement of spasticity. *Disabil Rehabil*. 2006;28:899-907.
31. Silverskiold N. Reduction of the uncrossed two-joint muscles of the one to one muscle in spastic conditions. *Acta Chir Scand*. 1923;56:315-30.
32. Phelps WM. Prevention of acquired dislocation of the hip in cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am*. 1959;41-A:440-8.
33. Marks MC, Alexander J, Sutherland DH, Chambers HG. Clinical utility of the Duncan-Ely test for rectus femoris dysfunction during the swing phase of gait. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45:763-8.
34. Stuber W, Fuchs R, Miedaner J. Reliability of goniometric measurements of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1988;30:657-66.
35. Voerman GE, Burridge JH, Hitchcock RA, Hermens HJ. Clinometric properties of a clinical spasticity measurement tool. *Disabil Rehabil*. 2007;29:1870-80.
36. Annaswamy T, Mallempati S, Allison SC, Abraham LD. Measurement of plantarflexor spasticity in traumatic brain injury: correlational study of resistance torque compared with the modified Ashworth scale. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007;86:404-11.
37. Alibiglou L, Rymer WZ, Harvey RL, Mirbagheri MM. The relation between Ashworth scores and neuro-mechanical measurements of spasticity following stroke. *J Neuroeng Rehabil*. 2008;15:18.
38. Frascarelli F, Masia L, Di Rosa G, Petrarca M, Cappa P, Castelli E. Robot-mediated and clinical scales evaluation after upper limb botulinum toxin type A injection in children with hemiplegia. *J Rehabil Med*. 2009;41:988-94.
39. Vivancos Matllano F, Pascual Pascual SI, Nardi Viladarga, Miquel-Rodríguez F, de Miguel-León I, Martínez-Garre MC, et al; Grupo Español de Espasticidad. Guía del tratamiento integral de la espasticidad. *Rev Neurol*. 2007;45:365-75.
40. Duarte E, Alonso B, Fernández MJ, Fernández JM, Florez M, García-Montes J, et al. Rehabilitación del ictus: modelo asistencial. Recomendaciones de la Sociedad Española de Rehabilitación y de Medicina Física 2009. *Rehabilitación (Madr)*. 2010;44:60-8.
41. Watanabe T. The role of therapy in spasticity management. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004;83(Suppl): S45-9.
42. Willoughby KL, Dodd KJ, Shields N. A systematic review of the effectiveness of treadmill training for children with cerebral palsy. *Disabil Rehabil*. 2009; 31:1971-9.

43. Mattern-Baxter K. Effects of partial body weight supported treadmill training on children with cerebral palsy. *Pediatr Phys Ther.* 2009;21:12-22.
44. Ada L, Dorsch S, Canning CG. Strengthening interventions increase strength and improve activity after stroke: a systematic review. *Aust J Physiother.* 2006;52:241-8.
45. Karadag-Saygi E, Cubukcu-Aydoseli K, Kablan N, Ofluoglu D. The role of kinesiotaping combined with botulinum toxin to reduce plantar flexors spasticity after stroke. *Top Stroke Rehabil.* 2010;17: 318-22.
46. Ansari NN, Naghdi S, Bagheri H, Ghassabi H. Therapeutic ultrasound in the treatment of ankle plantarflexor spasticity in a unilateral stroke population: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2007;47:137-43.
47. Van der Salm A, Veltink PH, Ijzerman MJ, Groothuis-Oudshoorn KC, Nene AV, Hermens HJ. Comparison of electric stimulation methods for reduction of triceps surae spasticity in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87:222-8.
48. Bakhtiari AH, Fatemy E. Does electrical stimulation reduce spasticity after stroke? A randomized controlled study. *Clin Rehabil.* 2008;22:418-25.
49. Khalili MA, Hajihassanie A. Electrical stimulation in addition to passive stretch has a small effect on spasticity and contracture in children with cerebral palsy: a randomized within-participant controlled trial. *Aus J Physiother.* 2008;54:185-9.
50. Lo HC, Tsai KH, Su FC, Chang GL, Yeh CY. Effects of a functional electrical stimulation-assisted leg cycling wheelchair on reducing spasticity of patients after stroke. *J Rehabil Med.* 2009;41:242-6.
51. Krause P, Szececi J, Straube A. Changes in spastic muscle tone increase in patients with spinal cord injury using functional electrical stimulation and passive leg movements. *Clin Rehabil.* 2008;22: 627-34.
52. Miller L, Mattison P, Paul L, Wood L. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on spasticity in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007;13:527-33.
53. Aydin G, Tomruk S, Keles I, Demir SO, Orkun S. Transcutaneous electrical nerve stimulation versus baclofen in spasticity: clinical and electrophysiologic comparison. *Am J Phys Med Rehabil.* 2005; 84:584-92.
54. Watanabe TK. Role of oral medications in spasticity management. *PMR.* 2009;1:839-41.
55. Yelnik AP, Simon O, Bensmail D, Chaleat-Valayer E, Decq P, Dehail P, et al; Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. *Ann Phys Rehabil Med.* 2009;52:746-56.
56. Montané E, Vallano A, Laporte JR. Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases: a systematic review. *Neurology.* 2004;63:1357-63.
57. Delgado MR, Hirtz D, Aisen M, Ashwal S, Fehlings DL, McLaughlin J, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2010;74:336-43.
58. Dones I, Nazzi V, Broggi G. The guidelines for the diagnosis and treatment of spasticity. *J Neurosurg Sci.* 2006;50:101-5.
59. Kamen L, Henney HR 3rd, Runyan JD. A practical overview of tizanidine use for spasticity secondary to multiple sclerosis, stroke, and spinal cord injury. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:425-39.
60. Malanga G, Reiter RD, Garay E. Update on tizanidine for muscle spasticity and emerging indications. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9:2209-15.
61. Simpson DM, Gracies JM, Yablon SA, Barbano R, Brashear A; BoNT/TZD Study Team. Botulinum neurotoxin versus tizanidine in upper limb spasticity: a placebo-controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:380-5.
62. Lakhan SE, Rowland M. Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *BMC Neurol.* 2009; 9:59.
63. Smith PF. New approaches in the management of spasticity in multiple sclerosis patients: role of cannabinoids. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:59-63.
64. Francisco GE, Saulino MF, Yablon SA, Turner M. Intrathecal baclofen therapy: an update. *PM R.* 2009;1:852-8.
65. Mullarkey T. Considerations in the treatment of spasticity with intrathecal baclofen. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(17 Suppl 5):S14-2.
66. Hoving MA, van Raak EP, Spincemaille GH, Palmans LJ, Becher JG, Vles JS; Dutch Study Group on Child Spasticity. Efficacy of intrathecal baclofen therapy in children with intractable spastic cerebral palsy: A randomised controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13:240-6.
67. Elovic EP, Esquenazi A, Alter KE, Lin JL, Alfaro A, Kaelin DL. Chemodenervation and nerve blocks in the diagnosis and management of spasticity and muscle overactivity. *PM R.* 2009;1:842-51.
68. Lynn AK, Turner M, Chambers HG. Surgical management of spasticity in persons with cerebral palsy. *PM R.* 2009;1:834-8.
69. Lacy BD, Stevens RC. Sequence homology and structural analysis of the clostridial neurotoxins. *J Mol Biol.* 1999;291:1091-104.

70. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al; Working Group on Civilian Biodefense. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA*. 2001;285:1059-70.
71. Dolly JO, Aoki KR. The structure and mode of action of different botulinum toxins. *Eur J Neurol*. 2006;13 Suppl 4:1-9.
72. Aikawa Y, Lynch KL, Boswell KL, Martin TF. A second SNARE role for exocytic SNAP25 in endosome fusion. *Mol Biol Cell*. 2006;17:2113-24.
73. Simpson LL, Maksymowych AB, Hao S. The role of zinc binding in the biological activity of botulinum toxin. *J Biol Chem*. 2001;276:27034-41.
74. Brunger AT, Rummel A. Receptor and substrate interactions of clostridial neurotoxins. *Toxicon*. 2009;54:550-60.
75. Simpson LL. Identification of the major steps in botulinum toxin action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44:167-93.
76. Meunier FA, Schiavo G, Molgó J. Botulinum neurotoxins: from paralysis to recovery of functional neuromuscular transmission. *J Physiol Paris*. 2002;96:105-13.
77. Morbiato L, Carli L, Johnson EA, Montecucco C, Molgó J, Rossetto O. Neuromuscular paralysis and recovery in mice injected with botulinum neurotoxins A and C. *Eur J Neurosci*. 2007;25:2697-704.
78. Caleo M, Schiavo G. Central effects of tetanus and botulinum neurotoxins. *Toxicon*. 2009;54:593-9.
79. Aoki R, Brin M. Is botulinum toxin really moving into the CNS like tetanus toxin? Letter to Antonucci F, Rossi C, Gianfranceschi L, Rossetto O, and Caleo M. Long-distance retrograde effects of botulinum neurotoxin A. *J Neurosci*. 2008;28:3689-96.
80. Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology*. 2005;26:785-93.
81. Meng J, Wang J, Lawrence G, Dolly JO. Synaptobrevin I mediates exocytosis of CGRP from sensory neurons and inhibition by botulinum toxins reflects their anti-nociceptive potential. *J Cell Sci*. 2007;120:2864-74.
82. Naumann M, Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:981-90.
83. Apkon SD, Cassidy D. Safety considerations in the use of botulinum toxins in children with cerebral palsy. *PM R*. 2010;2:282-4.
84. Beseler-Soto B, Sánchez-Palomares M, Santos-Serrano L, Landa-Rivera L, Sanantonio-Valdearcos F, Paricio-Talayero JM. [Iatrogenic botulism: a complication to be taken into account in the treatment of child spasticity]. *Rev Neurol*. 2003;37:444-6.
85. Francisco GE. Botulinum toxin. Dosing and dilution. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004;83(10 Suppl):S30-7.
86. Shaari C, Sanders I. Quantifying how location and dose of botulinum toxin injections affect muscle paralysis. *Muscle Nerve*. 1993;16:964-9.
87. Borodic GE, Ferrante R, Pearce LB, Smith K. Histologic assessment of dose-related diffusion and muscle fiber response after therapeutic botulinum A toxin injections. *Mov Disord*. 1994;19:31-9.
88. Delgado MR. The use of botulinum toxin in juvenile CP. En: Brin MF, Jankovic J, Hallet M, editores. *Scientific and Therapeutic Aspects of botulinum toxin*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 217-22.
89. Kinnett DK. Botulinum toxin A injections in children: technique and dosing issues. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004;83(10 Suppl):S59-64.
90. Mayer NH, Simpson DM. Dosing, administration and treatment algorithm for use of botulinum toxin type A for adult onset muscle overactivity in New York patients with an upper motoneuron lesion. En: Mayer NH, Simpson DM, editores. *Spasticity: etiology, evaluation, management and the role of botulinum toxin*. WE MOVE; 2002. p. 154-65.
91. 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.
92. Childers MK, Stacy M, Cooke DL, Stonnington HH. Comparison of two injection techniques using botulinum toxin in spastic hemiplegia. *Am J Phys Med Rehabil*. 1996;75:462-9.
93. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicieh VD, 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.
94. WE MOVE (Worldwide Education and Awareness for Movement Disorders) www.wemove.org. [Consultado septiembre 2005]. Disponible en: <http://www.mdvu.org/library/dosingtables/>.
95. Pascual SI, Herrera A, Póo P, García V, Aguilar M, Bori I, et al. Guía terapéutica de la espasticidad con toxina botulínica. *Rev Neurol*. 2007;44:303-9.
96. Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, Berweck S, Borggraefe I, van Campenhout A, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14:45-66.
97. Aguilar M, Bori I, García V, Garreta R, Herrera A, et al. Guía terapéutica de la espasticidad del adulto con toxina botulínica. *Rev Neurol*. 2004;38:971-8.
98. Moore P, Naumann M. General and clinical aspects of treatment with botulinum toxin. En: Moore P,

- Naumann M, editores. Handbook of botulinum toxin treatment. 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd; 2005.
99. Pleguezuelos E, Merí A, Guirao LI, Moreno E, Pérez ME, Sanz P. Atlas de puntos clave musculares en la práctica clínica. Editorial Médica Panamericana; 2008.
 110. Muñoz E, Chaler J. Tratamiento de la espasticidad con toxina botulínica A. En: López de Val, Castro A, editores. Toxina botulínica: aplicaciones terapéuticas. Barcelona: Ed. Masson S.A.; 2002.
 111. Russman B, Henderson A, Gormley M. Cerebral palsy: a racional approach to a treatment protocol and the role of botulinum toxin in treatment. En: Mayer NH, Simpson DM, editores. Spasticity: etiology, evaluation, management and the role of botulinum toxin. New York: WE MOVE; 2002. p. 134-42.
 102. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=61155&formato=pdf&formulario=FICHAS>.
 103. Baker R, Jasinski M, Maciag-Tymecka I, Michalowska-Mrozek J, Bonikowski M, Carr L, et al. Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44:666-75.
 104. Heinen F, Schroeder AS, Fietzek U, Berweck S. When it comes to botulinum toxin, children and adults are not the same: multimuscle option for children with cerebral palsy. *Mov Disord*. 2006; 21:2029-30.
 105. Jefferson RJ. Botulinum toxin in the management of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2004;46: 491-9.
 106. Jost WH. Efficacy and tolerability of BT type A free of complexing proteins Xeomin, compared with commercial available BT type A (Botox degrees) in healthy volunteers. *J Neural Transm*. 2005;112: 905-13.
 107. Roggenkamper P, Jost WH, Bihari K, Comes G, Grafe S. Efficacy and tolerability of a BT type A free of complexing proteins XEOMIN, in treatment of blepharospasm. *J Neural Trans*. 2006;113:303-12.
 108. Benecke R. New botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology*. 2005;64:1949-51.
 109. Sanger TD, Kukke SN, Sherman-Levine S. Botulinum toxin type B improves the speed of reaching in children with cerebral palsy and arm dystonia: an open-label, dose-escalation pilot study. *J Child Neurol*. 2007;22:116-22.
 110. Redaelli A, Forte R. Botulinum toxin dilution: our technique. *J Cosmet Laser Ther*. 2003;5:218-9.
 111. Gracies JM, Weisz DJ, Yang BY, Flanagan S, Simpson D. Impact of botulinum toxin type A dilution and endplate targeting technique in upper limb spasticity. *Ann Neurol*. 2002;52(Suppl 1):S87.
 112. Chin T, Selber P, Graham HK. Accuracy of intramuscular injection of botulinum toxin A: a comparison between manual needle placement and placement by guided electrical stimulation. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45 (suppl 6):9.
 113. Yang EJ, Rha DW, Yoo JK, Park ES. Accuracy of manual needle placement for gastrocnemius muscle in children with cerebral palsy checked against ultrasonography. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90: 741-4.
 114. Berweck S, Schroeder AS, Fietzek UM, Heinen F. Sonography-guided injection of botulinum toxin in children with cerebral palsy. *Lancet*. 2004;363: 249-50.
 115. Berweck S, Wissel J. Sonographic imaging for guiding botulinum toxin injections in limb muscles. *Adv Clin Neurosci Rehab*. 2004;4:328-31.
 116. O'Brien CF. Injection techniques for botulinum toxin using electromyography and electrical stimulation. *Muscle Nerve Suppl*. 1997;6:S176-80.
 117. Kwon JY, Hwang JH, Kim JS. Botulinum toxin a injection into calf muscles for treatment of spastic equinus in cerebral palsy: a controlled trial comparing sonography and electric stimulation-guided injection techniques: a preliminary report. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010;89:279-86.
 118. WHO MONICA Project Principal Investigators. The World Health Organization MONICA Project. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease: a major collaboration. *J Clin Epidemiol*. 1988;41:105-14.
 119. Estrategia en ictus del Sistema Nacional de Salud. Estrategia aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 26 de noviembre de 2008 Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009.
 120. Wolfe CD. The impact of stroke. *Br Med Bull*. 2000;56:275-86.
 121. Grupo de trabajo de la Guía de Prevención del Ictus. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre la prevención primaria y secundaria del ictus. Herramientas de consulta rápida [Internet]. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2008. Guía de Práctica Clínica: AATRM N.º 2006;15.
 122. López-Pousa S, Vilalta J, Llinás J. Incidencia de la enfermedad vascular cerebral en España: estudio en un área rural de Girona. *Rev Neurol*. 1995;23: 1074-80.

123. Caicoya M, Rodríguez T, Lasheras C, Cuello R, Corrales C, Blázquez B. Incidencia del accidente cerebrovascular en Asturias: 1990-1991. *Rev Neurol.* 1996; 24:806-11.
124. Sempere AP, Duarte J, Cabezas C, Clavería LC. Incidence of transient ischemic attacks and minor ischemic strokes in Segovia, Spain. *Stroke.* 1996;27: 667-719.
125. Díaz-Guzmán J, Egado J, Abilleira S, Barberá G, Gabriel R; Grupo Proyecto Ictus (GEECV) de la Sociedad Española de Neurología. Incidencia del ictus en España: datos preliminares crudos del estudio Iberictus. *Neurología.* 2007;22:605.
126. Aymerich N, Zandío B, Martín M, Muruzábal J, Delgado G, Gállego J, et al. Incidencia de ictus y mortalidad precoz en la comarca de Pamplona. *Neurología.* 2007;22:603.
127. Marrugat J, Arboix A, García-Eroles L, Salas T, Vila J, Castell C, et al. The estimated incidence and case fatality rate of ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease in 2002 in Catalonia. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:573-80.
128. Encuesta Nacional de Morbilidad Hospitalaria. INE 2005. [Consultado 19/3/2010]. Disponible en: <http://www.ine.es>
129. Mayer NH, Esquenazi A, Childers MK. Common patterns of clinical motor dysfunction. *Muscle Nerve Suppl.* 1997;6:S21-35.
130. Sommerfeld DK, Eek EU, Svensson AK, Holmqvist LW, von Arbin MH. Spasticity after stroke. Its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke.* 2004;35:134-9.
131. Watkins CL, Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, Smith TL, Sharma AK. Prevalence of spasticity post stroke. *Clin Rehabil.* 2002;16:515-22.
132. O'Dwyer NJ, Ada L, Neilson PD. Spasticity and muscle contracture following stroke. *Brain.* 1996;119: 1737-49.
133. López de Munaín L. Espasticidad. En: Sánchez I, Ferrero A, Aguilar JJ, Conejero JA, Flórez M, Peña A, et al editores. *Manual SERMEF de Rehabilitación y Medicina Física.* Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana; 2006. p. 569-78.
134. Van Ouwenaller C, Laplace PM, Chantraine A. Painful shoulder in hemiplegia. *Arch Phys Med Rehabil.* 1986;67:23-6.
135. Sánchez Blanco I et al. Rehabilitación del ictus cerebral. En: Sánchez I, Ferrero A, Aguilar JJ, Conejero JA, Flórez M, Peña A, et al editores. *Manual SERMEF de Rehabilitación y Medicina Física.* Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana; 2006. p. 479-94.
136. Pandyan AD, Cameron M, Powell J, Stott DJ, Granat MH. Contractures in the post-stroke wrist: a pilot study of its time course of development and its association with upper limb recovery. *Clin Rehabil.* 2003;17:88-95.
137. Van Kuijk AA, Geurts AC, Bevaart BJ, van Limbeek J. Treatment of upper extremity spasticity in stroke patients by focal neuronal or neuromuscular blockade: a systematic review of the literature. *J Rehabil Med.* 2002;34:51-61.
138. Cardoso E, Rodrigues B, Lucena R, Oliveira IR, Pedreira G, Melo A. Botulinum toxin type A for the treatment of the upper limb spasticity after stroke: a meta-analysis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005;63:30-3.
139. Francisco GE. Botulinum toxin for post-stroke spastic hypertonia: a review of its efficacy and application in clinical practice. *Ann Acad Med Singapore.* 2007;36:22-3.
140. Rosales RL, Chua-Yap AS. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. *J Neural Transm.* 2008;115:617-23.
141. Elia A, Filippini G, Calandrella D, Albanese A. Botulinum neurotoxins for post stroke spasticity in adults: a systematic review. *Mov Disord.* 2009;24: 801-12.
142. Garces K, McCormick A, McGahan L, Skidmore B. Botulinum toxin A for upper and lower limb spasticity: a systematic review. Technology report no 51. Ottawa, Canada: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2005.
143. Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, Comella C, Dubinsky R, Hallett M, et al; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2008;70:1699-706.
144. Shaw L, Rodgers H. Botulinum toxin type A for upper limb spasticity after stroke. *Expert Rev Neurother.* 2009;9:1713-25.
145. Francis HP, Wade DT, Turner-Stokes L, Kingswell RS, Dott CS, Coxon EA. Does reducing spasticity translate into functional benefit? An exploratory meta-analysis. *Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75:1547-51.
146. Marco E, Duarte E, Vila J, Tejero M, Guillén A, Boza R, et al. Is botulinum toxin type A effective in the treatment of spastic shoulder pain in patients after stroke? A double-blind randomized clinical trial. *J Rehabil Med.* 2007;39:440-7.
147. Yelnik AP, Colle FM, Bonan IV, Vicaut E. Treatment of shoulder pain in spastic hemiplegia by reducing spasticity of the subscapular muscle: a randomized, double-blind, placebo controlled study of

- botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:845-8.
148. Bhakta BB, O'Connor RJ, Cozens JA. Associated reactions after stroke: a randomized controlled trial of the effect of botulinum toxin type A. *J Rehabil Med*. 2008;40:36-41.
 149. Shaw L, Rodgers H, Price C, van Wijck F, Shackley P, Steen N, et al; BoTULS investigators. BoTULS: a multicentre randomised controlled trial to evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Health Technol Assess*. 2010;14:1-113, iii-iv.
 150. Kaji R, Osako Y, Suyama K, Maeda T, Uechi Y, Iwasaki M; GSK1358820 Spasticity Study Group. Botulinum toxin type A in post-stroke upper limb spasticity. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:1983-92.
 151. Hesse S, Reiter F, Konrad M, Jahnke MT. Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Rehabil*. 1998;12:381-8.
 152. Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type a on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:217-21.
 153. Bakheit AM, Thilmann AF, Ward AB, Poewe W, Wisel J, Muller J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke*. 2000;31:2402-6.
 154. Bakheit AM, Pittcock S, Moore AP, Wurker M, Otto S, Erbguth F, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type a in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol*. 2001;8:559-65.
 155. Childers MK, Brashear A, Jozefczyk P, Reding M, Alexander D, Good D, et al. Dose-dependent response to intramuscular botulinum toxin type A for upper-limb spasticity in patients after a stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:1063-9.
 156. Suputtittada A, Suwanwela NC. The lowest effective dose of botulinum A toxin in adult patients with upper limb spasticity. *Disabil Rehabil*. 2005; 27:176-84.
 157. Kong KH, Neo JJ, Chua KS. A randomized controlled study of botulinum toxin A in the treatment of hemiplegic shoulder pain associated with spasticity. *Clin Rehabil*. 2007;21:28-35.
 158. Jahangir AW, Tan HJ, Norlinah MI, Nafisah WY, Ramesh S, Hamidon BB, et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after stroke. *Med J Malaysia*. 2007;62:319-22.
 159. McCrory P, Turner-Stokes L, Baguley IJ, De Graaff S, Katrak P, Sandanam J, et al. Botulinum toxin A for treatment of upper limb spasticity following stroke: A multi-centre randomized placebo-controlled study of the effects on quality of life and other person-centred outcomes. *J Rehabil Med*. 2009;41:536-44.
 160. Sun SF, Hsu CW, Sun HP, Hwang CW, Yang CL, Wang JL. Combined botulinum toxin type A with modified constraint-induced movement therapy for chronic stroke patients with upper extremity spasticity: a randomized controlled study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010;24:34-41.
 161. Ozcakir S, Sivrioglu K. Botulinum toxin in poststroke spasticity. *Clin Med Res*. 2007;5:132-8.
 162. Foley N, Murie-Fernández M, Speechley M, Salter K, Sequeira K, Teasell R. Does the treatment of spastic equinovarus deformity following stroke with botulinum toxin increase gait velocity? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2010. En prensa.
 163. Burbaud P. A randomised, double-blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61:265-9.
 164. Kirazli Y, On AY, Kismali B, Aksik R. Comparison of phenol block and botulinum toxin type A in the treatment of spastic foot after stroke: a randomized, double-blind trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 1998; 77:510-5.
 165. Pittcock SJ, Moore AP, Hardiman O, Ehler E, Kovac M, Bojakofrente Aki I, 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.
 166. Werplancke D, Snape S, Salisbury CF, Jones PW, Ward AB. A randomised controlled trial of botulinum toxin on the lower limb spasticity following acute acquired severe brain injury. *Clin Rehab*. 2005; 19:117-125.
 167. Mancini F, Sandrini G, Moglia A, Nappi G, Pacchetti. A randomised, double-blind, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety of three dose of botulinum toxin type A (Botox) for the treatment of spastic foot. *Neurol Sci*. 2005;26:26-31.
 168. Kaji R, Osako Y, Suyama K, Maeda T, Uechi Y, Iwasaki M. Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol*. 2010;257:1416.
 169. Caty GD, Detrembleur C, Bleyenheuft C, Deltombe T, Lejeune TM. Effect of simultaneous botulinum toxin injections into several muscles on impair-

- ment, activity, participation and quality of live among stroke patients presenting with stiff knee gait. *Stroke*. 2008;39:2803-8.
170. Stoquart GG, Detrembleur C, Palumbo S, Deltombe T, Leyeune TM. Effects of botulinum toxin injection in the rectus femoris in the gait in people with stroke: a prospective observational study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89:56-61.
 171. Haak P, Lenski M, Hidecker MJ, Li M, Paneth N. Cerebral palsy and aging. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51(Suppl 4):16-23.
 172. Boyd R, Graham HK. Botulinum toxin A in the management of children with cerebral palsy: indication and outcomes. *Eur J Neurol*. 1997;4 (suppl 2):S15-22.
 173. Ferrari A, Alboresi S, Muzzini S, Pascale R, Perazza S, Cioni G. The term diplegia should be enhanced. Part I: a new rehabilitation oriented classification of cerebral palsy. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2008;44:195-201.
 174. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, Russman B, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008;70:1691-8.
 175. Lukban MB, Rosales RL, Dressler D. Effectiveness of botulinum toxin A for upper and lower limb spasticity in children with cerebral palsy: a summary of evidence. *J Neural Transm*. 2009;116:319-31.
 176. Sakzewski L, Ziviani J, Boyd R. Systematic review and meta-analysis of therapeutic management of upper-limb dysfunction in children with congenital hemiplegia. *Pediatrics*. 2009;123:e1111-22.
 177. Hoare BJ, Wallen MA, Imms C, Villanueva E, Rawicki HB, Carey L. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy (UPDATE). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD003469.
 178. Corry IS, Cosgrove AP, Walsh EG, McClean D, Graham HK. Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double-blind trial. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39:185-93.
 179. Fehlings D, Rang M, Glazier J, Steele C. An evaluation of botulinum-A toxin injections to improve upper extremity function in children with hemiplegic cerebral palsy. *J Pediatr*. 2000;137:331-7.
 180. Fehlings D, Rang M, Glazier J, Steele C. Botulinum toxin type A injections in the spastic upper extremity of children with hemiplegia: child characteristics that predict a positive outcome. *Eur J Neurol*. 2001;8 (Suppl 5):145-9.
 181. Speth LA, Leffers P, Janssen-Potten YJ, Vles JS. Botulinum toxin A and upper limb functional skills in hemiparetic cerebral palsy: a randomized trial in children receiving intensive therapy. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47:468-73.
 182. Lowe K, Novak I, Cusick A. Low-dose/high-concentration localized botulinum toxin A improves upper limb movement and function in children with hemiplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48:170-5.
 183. Lowe K, Novak I, Cusick A. Repeat injection of botulinum toxin A is safe and effective for upper limb movement and function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49:823-9.
 184. Wallen M, O'Flaherty SJ, Waugh MC. Functional outcomes of intramuscular botulinum toxin type a and occupational therapy in the upper limbs of children with cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88:1-10.
 185. Russo RN, Crotty M, Miller MD, Murchland S, Flett P, Haan E. Upper-limb botulinum toxin A injection and occupational therapy in children with hemiplegic cerebral palsy identified from a population register: a single-blind, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2007;119:e1149-58.
 186. Kawamura A, Campbell K, Lam-Damji S, Fehlings D. A randomized controlled trial comparing botulinum toxin A dosage in the upper extremity of children with spasticity. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49:331-7.
 187. Rameckers EA, Speth LA, Duysens J, Vles JS, Smits-Engelsman BC. Kinematic aiming task: measuring functional changes in hand and arm movements after botulinum toxin-A injections in children with spastic hemiplegia. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007;86:538-47.
 188. Redman TA, Finn JC, Bremner AP, Valentine J. Effect of upper limb botulinum toxin-A therapy on health-related quality of life in children with hemiplegic cerebral palsy. *J Paediatr Child Health*. 2008;44:409-14.
 189. Redman TA, Gibson N, Finn JC, Bremner AP, Valentine J, Thickbroom GW. Upper limb corticomotor projections and physiological changes that occur with botulinum toxin-A therapy in children with hemiplegic cerebral palsy. *Eur J Neurol*. 2008;15:787-91.
 190. Rameckers EA, Speth LA, Duysens J, Vles JS, Smits-Engelsman BC. Botulinum toxin-a in children with congenital spastic hemiplegia does not improve upper extremity motor-related function over rehabilitation alone: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009;23:218-25.
 191. Olesch CA, Greaves S, Imms C, Reid SM, Graham HK. Repeat botulinum toxin-A injections in the

- upper limb of children with hemiplegia: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol.* 2010; 52:79-86.
192. Kanellopoulos AD, Mavrogenis AF, Mitsiokapa EA, Panagopoulos D, Skouteli H, Vrettos SG, et al. Long lasting benefits following the combination of static night upper extremity splinting with botulinum toxin A injections in cerebral palsy children. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2009;45:501-6.
 193. Blackmore AM, Boettcher-Hunt E, Jordan M, Chan MD. A systematic review of the effects of casting on equinus in children with cerebral palsy: an evidence report of the AACPD. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:781-90.
 194. Love SC, Valentine JP, Blair EM, Price CJ, Cole JH, Chauvel PJ. The effects of botulinum toxin type A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol.* 2001 (suppl 5) 50-8.
 195. Bottos M, Benedetti MG, Salucci P, Gasparroni V, Giannini S. Botulinum toxin with and without casting in ambulant children with spastic diplegia: a clinical and functional assessment. *Dev Med Child Neurol.* 2003;45:758-62.
 196. Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM, McNeill S, Taylor TC, Graham HK. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus: a randomised prospective trial. *J Pediatr Orthop.* 1998;18:304-11.
 197. Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MP, Chambers HG, Mubarak SJ. Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait Posture.* 1999;10:1-9.
 198. Flett PJ, Stern LM, Waddy H, Connell TM, Seeger JD, Gibson SK. Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. *J Paediatr Child Health.* 1999;35:71-7.
 199. Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith BP, Walker F, Leon JM. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BOTOX Study Group. J Pediatr Orthop.* 2000;20:108-15.
 200. 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.
 201. Detrembleur C, Lejeune TM, Renders A, Van Den Bergh PY. Botulinum toxin and short-term electrical stimulation in the treatment of equinus in cerebral palsy. *Mov Disord.* 2002;17:162-9.
 202. Polak F, Morton R, Ward C, Wallace WA, Doderlein L, Siebel A. Double-blind comparison study of two doses of botulinum toxin A injected into calf muscles in children with hemiplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:551-5.
 203. Kay RM, Rethlefsen SA, Fern-Buneo A, Wren TA, Skaggs DL. Botulinum toxin as an adjunct to serial casting treatment in children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86-A:2377-84.
 204. Sättilä H, Iisalo T, Pietikäinen T, Seppänen RL, Salo M, Koivikko M, et al. Botulinum toxin treatment of spastic equinus in cerebral palsy: a randomized trial comparing two injection sites. *Am J Phys Med Rehabil.* 2005;84:355-65.
 205. Ackman JD, Russman BS, Thomas SS, Buckon CE, Sussman MD, Masso P, et al; Shriners Hospitals BTX-A Study Group. Comparing botulinum toxin A with casting for treatment of dynamic equinus in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47:620-7.
 206. Bjornson K, Hays R, Graubert C, Price R, Won F, McLaughlin JF, et al. Botulinum toxin for spasticity in children with cerebral palsy: a comprehensive evaluation. *Pediatrics.* 2007;120:49-58.
 207. Newman CJ, Kennedy A, Walsh M, O'Brien T, Lynch B, Hensey O. A pilot study of delayed versus immediate serial casting after botulinum toxin injection for partially reducible spastic equinus. *J Pediatr Orthop.* 2007;27:882-5.
 208. Sättilä H, Pietikäinen T, Iisalo T, Lehtonen-Räty P, Salo M, Haataja R, et al. Botulinum toxin type A injections into the calf muscles for treatment of spastic equinus in cerebral palsy: a randomized trial comparing single and multiple injection sites. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008;87:386-94.
 209. Hu GC, Chuang YC, Liu JP, Chien KL, Chen YM, Chen YF. Botulinum toxin (Dysport) treatment of the spastic gastrocnemius muscle in children with cerebral palsy: a randomized trial comparing two injection volumes. *Clin Rehabil.* 2009;23:64-71.
 210. Kanofrente aký P, Bares M, Severa S, Richardson A; Dysport Paediatric Limb Spasticity Study Group. Long-term efficacy and tolerability of 4-monthly versus yearly botulinum toxin type A treatment for lower-limb spasticity in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2009; 51: 436-45.
 211. Xu KS, Yan TB, Mai JN. A randomized controlled trial to compare two botulinum toxin injection techniques on the functional improvement of the leg of children with cerebral palsy. *Clin Rehabil.* 2009;23:800-11.
 212. Lee JH, Sung IY, Yoo JY, Park EH, Park SR. Effects of different dilutions of botulinum toxin type A treatment for children with cerebral palsy with spastic ankle plantarflexor: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med.* 2009;41:740-5.
 213. Barwood S, Baillieu C, Boyd R, Brereton K, Low J, Natrass G, et al. Analgesic effects of botulinum

- toxin A: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42:116-21.
214. Boyd RN, Dobson F, Parrott J, Love S, Oates J, Larson A, et al. The effect of botulinum toxin type A and a variable hip abduction orthosis on gross motor function: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol*. 2001;8 Suppl 5:109-19.
 215. Mall V, Heinen F, Siebel A, Bertram C, Hafkemeyer U, Wissel J, et al. Treatment of adductor spasticity with BTX-A in children with CP: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(1):10-3.
 216. Hazneci B, Tan AK, Guncikan MN, Dincer K, Kalyon TA. Comparison of the efficacies of botulinum toxin A and Johnstone pressure splints against hip adductor spasticity among patients with cerebral palsy: a randomized trial. *Mil Med*. 2006;171:653-6.
 217. Graham HK, Boyd R, Carlin JB, Dobson F, Lowe K, Nattrass G, et al. Does botulinum toxin a combined with bracing prevent hip displacement in children with cerebral palsy and «hips at risk»? A randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90:23-33.
 218. Wissel J, Heinen F, Schenkel A, Doll B, Ebersbach G, Müller J, et al. Botulinum toxin A in the Management of spastic gait disorders in children and young adults with cerebral palsy: a randomized, double-blind study of «high dosis» versus «low dosis» treatment. *Neuropediatrics*. 1999;30:120-4.
 219. Desloovere K, Molenaers G, Jonkers I, De Cat J, De Borre L, Nijs J, et al. A randomized study of combined botulinum toxin type A and casting in the ambulant child with cerebral palsy using objective outcome measures. *Eur J Neurol*. 2001;8 Suppl 5:75-87.
 220. Reddihough DS, King JA, Coleman GJ, Fosang A, McCoy AT, Thomason P, et al. Functional outcome of botulinum toxin A injections to the lower limbs in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44:820-7.
 221. Steenbeek D, Meester-Delver A, Becher JG, Lankehorst GJ. The effect of botulinum toxin type A treatment of the lower extremity on the level of functional abilities in children with cerebral palsy: evaluation with goal attainment scaling. *Clin Rehabil*. 2005;19:274-82.
 222. Scholtes VA, Dallmeijer AJ, Becher JG. Can we identify predictors of multilevel botulinum toxin A injections in children with cerebral palsy who walk with a flexed knee pattern? *J Child Neurol*. 2008; 23:628-34.
 223. Wang Y, Gao B. A dose-response relationship research on botulinum toxin type A local intramuscular injections of lower extremity spasticity in children with cerebral palsy. *Childs Nerv Syst*. 2008; 24:545-7.
 224. Moore AP, Ade-Hall RA, Smith CT, Rosenbloom L, Walsh HP, Mohamed K, et al. Two-year placebo-controlled trial of botulinum toxin A for leg spasticity in cerebral palsy. *Neurology*. 2008;71:122-8.
 225. Albavera-Hernández C, Rodríguez JM, Idrovo AJ. Safety of botulinum toxin type A among children with spasticity secondary to cerebral palsy: a systematic review of randomized clinical trials. *Clin Rehabil*. 2009;23:394-407.
 226. Li M, Goldberger BA, Hopkins C. Fatal case of Botox related anaphylaxis? *J Forensic Sci*. 2005;50:169-72.
 227. Wallen MA, O'Flaherty SJ, Waugh MC. Functional outcomes of intramuscular botulinum toxin type A in the upper limbs of children with cerebral palsy: a phase II trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:192-200.
 228. Carroll LJ, Cassidy JD, Holm L, Kraus J, Coronado VG. Methodological issues and research recommendations for mild traumatic brain injury: the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med*. 2004;43: 113-25.
 229. Traumatic Brain Injury: Diagnosis, acute management and rehabilitation. Wellington, New Zealand: New Zealand Guidelines Group; 2006.
 230. Sahuquillo J. Protocolos de actuación clínica en el traumatismo craneoencefálico (TCE) leve. Comentario a la publicación de las guías de la Sociedad Italiana de Neurocirugía. *Neurocirugía*. 2006; 17:2-5.
 231. Vasquez-Barquero A, Vasquez-Barquero JL, Austin O, Pascual J, Gaite L, Herrera S. The epidemiology of head injury in Cantabria. *Eur J Epidemiol*. 1992; 8:832-7.
 232. Dawson DM. Evidence basis for treatment of spasticity. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2001;1:501-6.
 233. Duprey E, Dehail P, Cuny E, Arné P, Fernández B, Joseph PA, et al [Botulinum toxin and traumatic brain injury]. *Ann Readapt Med Phys*. 2003;46: 303-6.
 234. Chua KS, Ng YS, Yap SG, Bok CW. A brief review of traumatic brain injury rehabilitation. *Ann Acad Med Singapore*. 2007;36:31-42.
 235. Yablon SA, Agana BT, Ivanhoe CB, Boake C. Botulinum toxin in severe upper extremity spasticity among patients with traumatic brain injury: an open-labeled trial. *Neurology*. 1996;47:939-44.
 236. Fock J, Galea MP, Stillman BC, Rawicki B, Clark M. Functional outcome following Botulinum toxin A injection to reduce spastic equinus in adults with traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2004;18:57-63.
 237. Richardson D, Sheean G, Werring D, Desai M, Edwards S, Greenwood R, et al. Evaluating the role of botulinum toxin in the management of focal hyper-tonia in adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:499-506.

238. Smith SJ, Ellis E, White S, Moore AP. A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. *Clin Rehabil.* 2000;14:5-13.
239. Mayer NH. Choosing upper limb muscles for focal intervention after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2004;19:119-42.
240. Esquenazi A, Mayer N, Garreta R. Influence of botulinum toxin type A treatment of elbow flexor spasticity on hemiparetic gait. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008;87:305-10.
241. Fietzek UM, Kossmehl P, Barthels A, Ebersbach G, Zynda B, Wissel J. Botulinum toxin B increases mouth opening in patients with spastic trismus. *Eur J Neurol.* 2009;16:1299-304.
242. Herruzo-Cabrera R, García-Reneses J, Vizcaíno-Alcáide MJ, Madero R, Gil-Miguel A, Rey-Calero J. The descriptive and analytical epidemiology of traumatic spinal cord lesions occurring in Spain during 1984 and 1985. *Rev Clin Esp.* 1993;192: 217-22.
243. National Spinal Cord Injury Statistical Center. Spinal cord injury. Facts and figures at a glance. *J Spinal Cord Med.* 2005;28:379-80.
244. Mahoney JS, Engebretson JC, Cook KF, Hart KA, Robinson-Whelen S, Sherwood AM. Spasticity experience domains in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88:287-94.
245. Sköld C, Levi R, Seiger A. Spasticity after traumatic spinal cord injury: nature, severity, and location. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80:1548-5.
246. Maynard FM, Karunas RS, Waring WP 3rd. Epidemiology of spasticity following, traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1990;1:566-9.
247. Katz RT. Spasticity. In: Braddon RI ed *Physical Medicine and Rehabilitation*. Philadelphia: WB Saunders Co; 2000:592.
248. Bohlega S, Chaud P, Jacob PC. Botulinum toxin A in the treatment of lower limb spasticity in hereditary spastic paraplegia. *Mov Disord.* 1995;10: 399.
249. Marciniak C, Rader L, Gagnon C. The use of botulinum toxin for spasticity after spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008;87:312-20.
250. Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, Cruz F, Hashim H, Michel MC, et al. Pharmacological treatment of overactive bladder: report from the International Consultation on Incontinence. *Curr Opin Urol.* 2009;19:380-94.
251. MacDonald R, Monga M, Fink HA, Wilt TJ. Neurotoxin treatments for urinary incontinence in subjects with spinal cord injury or multiple sclerosis: a systematic review of effectiveness and adverse effects. *J Spinal Cord Med.* 2008;31:157-6.
252. Naumann M, So Y, Argoff CE, Childers MK, Dykstra DD, Gronseth GS, et al; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2008;70:1707-14.
253. De Sèze M, Petit H, Gallien P, de Sèze MP, Joseph PA, Mazaux JM, et al. Botulinum a toxin and detrusor sphincter dyssynergia: a double-blind lidocaine-controlled study in 13 patients with spinal cord disease. *Eur Urol.* 2002;42:56-62.
254. Karsenty G, Denys P, Amarenco G, de Sèze M, Gamé X, Haab F, et al. Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol.* 2008; 53:275-87.
255. Shaban AM, Drake MJ. Botulinum toxin treatment for overactive bladder: risk of urinary retention. *Curr Urol Rep.* 2008;9:445-51.
256. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010;9:520-32.
257. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sánchez-Soliño O, Pérez-Miranda J, et al; Asociación Española de Esclerosis Múltiple. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Health Econ.* 2006;7 Suppl 2:S65-74.
258. Wade DT, Green Q. A study of services for multiple sclerosis. London: Royal College of Physicians; 2001.
259. Kraft GH, Freal JE, Coryell JK. Disability, disease duration and rehabilitation service needs in multiple sclerosis: patient perspectives. *Arch Physical Med Rehab.* 1986;67:164-8.
260. Hyman N, Barnes M, Bhakta B, Cozens A, Bakheit M, Kreczy-Kleedorfer B, et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68:707-12.
261. Fowler CJ, Panicker JN, Drake M, Harris C, Harrison SC, Kirby M, et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:470-7.
262. Sánchez Gastaldo A, Rodríguez Piñero-Durán M, Echevarría Ruíz de Vargas C, Rodríguez Burgos C. ¿Realmente infiltramos con toxina botulínica el músculo tibial posterior? *Rehabilitación (Madr).* 2006;40:229-34.
263. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. (Boletín Oficial del Estado, número 274, de 15/11/02, sec 1. p. 40126-32).
264. Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio, por el

que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. (Boletín Oficial del Estado, número 174, de 20/07/09, sec 1. p. 60905).

265. Real Decreto 1344/2007 de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. (Boletín Oficial del Estado,

número 262, de 1/11/07, sec 1. p. 44631-40).

266. Sentencia 674/2009, del Tribunal Supremo sala de lo civil sección, sobre la responsabilidad civil médica por la ausencia de información y la falta de consentimiento por parte del paciente intervenido quirúrgicamente. (Poder Judicial de 13/10/09).

