



Manejo de la espasticidad en el niño con toxina botulínica tipo A 500 unidades. Consenso Querétaro

Jorge Hernández Sánchez,* Marcus Vinicius Chio Ming Coelho de Sa,** Álvaro Arteaga Ríos,** Ignacio Pascual Pascual,*** Francisco Javier Gómez Hernández,**** Laura Shelina Mendoza Wong,***** Javier Zorrilla,***** Francisco Aguilar Rebolledo*****

- * Director de Biomédica, México, D. F.
- ** Diseño de Investigación y protocolos, Brasil.
- *** Medicina de Rehabilitación, Hermosillo, Sonora.
- **** Neurólogo, Hospital «La Paz», Madrid España.
- ***** Subdirector Centro de Rehabilitación CRIQ.
- ***** Medicina Física y Rehabilitación, Tampico Tamaulipas.
- ***** Director del Teletón, Cd. Netzahualcóyotl, Edo. México.
- ***** Director Clínica CIMA, Xalapa, Ver.

Solicitud de sobretiros:
Clínica Cima A.C.
Domingo Alvarado Núm. 18
Colonia Unidad Veracruzana
91030
Web:
www.plasticidadcerebral.com
E-mail:
fran_aguilar_invest@yahoo.com.mx
Xalapa, Veracruz, México
Teléfono 01 (228) 8177668

RESUMEN

Objetivos. La introducción de toxina botulínica tipo A (TBA) en el tratamiento de la espasticidad en los niños y adultos constituyó un gran avance en la neurología clínica para pacientes niños y adultos. Actualmente es considerada como el primer tratamiento de la espasticidad focal. **Métodos.** En un intento por lograr la optimización de este recurso terapéutico, especialmente en México donde la toxina botulínica todavía es desconocida en algunos estados, se han elaborado diferentes pautas clínicas en las que se revisa la evidencia disponible sobre la indicación y el uso de TBA. La espasticidad se caracteriza por la presencia de hiperactividad muscular involuntaria que se asocia a menudo a dolor, espasmos, deformidad e invalidez funcional. **Resultados.** Del punto de vista clínico, las ventajas de TBA son obvias (*la facilidad de su uso y determinación de la dosificación, larga duración del efecto, reversibilidad en caso de una respuesta inadecuada, reordenamiento del cálculo de la dosis cuando por alguna razón no se hizo correctamente, respuesta inapropiada, posibilidades para rectificar y nueva aplicación, etc.*) y sin duda su beneficio supera ampliamente sus desventajas. Para su empleo adecuado se requiere de una selección apropiada de pacientes, de objetivos terapéuticos claros y del conocimiento de las áreas musculares a ser tratadas, y en suma se requiere de un programa hecho a la medida para cada paciente en cuanto a la aplicación del medicamento y al programa de rehabilitación personalizada. La experiencia sugiere que la administración temprana será más eficaz para evitar o prevenir las complicaciones de la espasticidad. **Conclusiones.** TBA es eficaz en el tratamiento de la espasticidad y desempeña un papel significativo si los objetivos clínicos son funcionalidad y reorganización neuroanatómica. La experiencia actual está bien documentada sobre su uso e indicaciones, así como su seguridad y efectos colaterales, además del beneficio en generar nuevos patrones motores cerebrales basados en la plasticidad neuronal.

PALABRAS CLAVE: Toxina botulínica tipo A 500 unidades, pautas clínicas, dosis recomendadas, selección de pacientes, espasticidad.

ABSTRACT

Aims. The introduction of botulinum toxin type A (BTA) in the treatment of spasticity in children and adults was a large forward in clinical neurology in paediatric and adults patients. Currently is considered as the first choice treatment in focal spasticity. **Methods.** In an attempt to achieve the optimization of this therapeutic resource we propose these meeting specially in the mexican country where the botulinum toxin yet is unknown invarious states. Differents clinical guidelines have been drawn up which include reviews of the evidence available about the indication of use of BTA. Spasticity is characterized by the presence of involuntary muscular hyperactivity that is often associated to pain, spasms, deformity and functional disability. **Results.** From the clin-

ical point of view, the advantages of BTA are obvious (ease of use and dosage determination, long lasting effect, reversibility should the response for better calculation of dosis or be inappropriate indication, applications, etc.) and far outweigh its drawbacks. It can only be used after a proper selection of patients, of the therapeutic aims and of the muscular areas to be treated, and a tailor-made programme of rehabilitation must also be drawn up. Increasing experience in the use suggests that its early administration is effective in preventing or reducing the complications arising from spasticity. **Conclusions.** BTA is effective in the treatment of spasticity and plays a significant role if the clinical objectives involve functional and neuroanatomic aspects. Updated a large amount of serious-documented experience concerning its indications, effects and safety in clinical practice is already available and new information about neuronal plasticity.

Plast & Rest Neurol
2007;6 (1): 63-75

KEY WORDS: Botulinum toxin type A 500 units, clinical guidelines, recommended doses, selection of patients, spasticity.

INTRODUCCIÓN

Numerosas publicaciones han demostrado que la toxina botulínica (TB) es eficaz en el control de cualquier hiperactividad motora focal o segmentaria. Su introducción en el tratamiento de la espasticidad ha supuesto un avance significativo en las perspectivas de mejoría de la calidad de vida de estos pacientes. Los fármacos administrados por vía oral presentan numerosos efectos adversos y son poco eficaces en la reducción de la espasticidad, por lo que su administración no es generalizada y se emplean como tratamientos complementarios que, en muchos casos, el paciente abandona. Las ventajas de la TBA son evidentes: facilidad de uso con pacientes ambulatorios, razonable duración de su efecto, facilidad de dosificación personalizada, reversibilidad de su efecto en caso de respuesta inadecuada, escasez de efectos adversos, facilidad de integración con otros tratamientos, eficacia con independencia de la etiología, etc. Sus ventajas superan ampliamente los escasos inconvenientes: costo relativamente elevado, incomodidad de las múltiples infiltraciones o imposibilidad de aplicación generalizada. La creciente experiencia en su uso sugiere que su administración temprana es eficaz para evitar o reducir en la medida de lo posible las graves complicaciones de la espasticidad: contracturas fijas, retracciones, deformidades, escaras, etc.

ESPASTICIDAD

Fisiopatología

La espasticidad, en sentido estricto, se define como un incremento del tono muscular dependiente de la velocidad, asociado a un reflejo miotático exagerado,⁽¹⁾ y forma parte del síndrome de la motoneurona superior.⁽¹⁻⁴⁾ Su fisiopatología no se conoce con precisión, pero es evidente que intervienen, entre otras estructuras, el tronco cerebral y la médula espinal. En la formación reticular bulbar medial se localiza un centro cuya activación produce una reducción

en el tono muscular: es el centro inhibidor. En la misma área, pero localizada más lateralmente, existe una zona más difusa cuya activación incrementa el tono muscular.⁽⁵⁾ La corteza, fundamentalmente el córtex premotor (área 6), activa el área inhibitoria reticular mediante fibras yuxtapiramidales; estas fibras son vitales para el mantenimiento de un tono motor adecuado.^(6,7) La destrucción de las áreas premotoras o de las vías yuxtapiramidales impide la activación del área reticular inhibidora del tono; en consecuencia, las áreas laterales activadoras actúan sin freno e incrementan el tono muscular.^(2,5,6)

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

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico clínico de la espasticidad no suele ser difícil. El elemento fundamental es el incremento de resistencia muscular dependiente de la velocidad que coexiste con hiperreflexia.⁽¹⁻⁶⁾

Su diagnóstico diferencial se plantea con otras formas de hipertonía, incluida la rigidez o el aumento del tono plástico y continuo independiente de la velocidad que se observa, fundamentalmente, en las alteraciones de los ganglios basales, y la distonía.

La distonía puede parecerse a la espasticidad. Se define como una contracción muscular, generalmente fluctuante que induce posturas anormales^(8,9) en la que no suele existir un incremento de la resistencia muscular ni hay hiperreflexia. Estas tres formas de hipertonía (distonía, rigidez y espasticidad) pueden coincidir en un mismo paciente.

Hay que realizar, además, el diagnóstico diferencial con otras contracturas secundarias a patología osteoarticular y con el síndrome del hombre rígido (stiff man).⁽⁶⁾

Evolución natural y patrones de espasticidad

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

La espasticidad se presenta en multitud de patrones,⁽¹⁰⁾ resumidos en el cuadro I; el miembro superior suele situarse en aducción y rotación interna; otras veces, la espasticidad es más limitada y afecta a la musculatura propia de la mano o los dedos (deformidad del pulgar incluido en la palma). En el miembro inferior, la postura típica incluye el equino-varo.

A veces se presentan patrones distintos; por ejemplo, contractura de los isquiotibiales (rodilla en flexión), frecuente en los niños o en estados crónicos no tratados adecuadamente. Realmente, cualquier grupo muscular puede afectarse, incluso la musculatura laríngea. El conocimiento de los músculos responsables de cada patrón permite seleccionar con precisión la musculatura a tratar (Figuras 1 y 2).

EXTREMIDAD SUPERIOR

Causa de las deformidades del miembro superior adducción y rotación interna del hombro.

Espasticidad de:

- Redondo mayor
- Dorsal ancho
- Pectoral mayor
- Coracobraquial (raro). Si está involucrado, el brazo rota en extensión hacia delante

FLEXIÓN DE CODO

Espasticidad de:

- Bíceps braquial

Cuadro I. Patrones clínicos en la espasticidad	
Extremidades superiores	Extremidades inferiores
Hombro aducido/rotado internamente	Cadera flexionada
Codo flexionado	Rodilla flexionada
Antebrazo pronado	Muslos aducidos
Muñeca flexionada	Rodilla rígida (extendida)
Pulgar en palma	Pie equino varo
	Hiperextensión del
	dedo gordo
Mano en puño	Dedos en garra
Mano en garra	

- Braquial
- Braquiorradial
- Palmar menor

PRONACIÓN DE MANO

Espasticidad de:

- Pronador redondo
- Pronador cuadrado
- Palmar mayor

FLEXIÓN DE MUÑECA (Figura 1)

- Palmar mayor
- Palmar menor
- Flexor superficial de los dedos
- Flexor profundo de los dedos

FLEXIÓN DE LOS DEDOS

- Flexor superficial
- Flexor profundo

INCLUSIÓN DEL PULGAR EN LA MANO

- Flexor largo del pulgar
- Flexor corto del pulgar
- Oponente del pulgar
- Aductor corto del pulgar
- Interóseos palmares
- Primer interóseo dorsal

EXTREMIDAD INFERIOR

Causa de las deformidades del miembro inferior pie equino varo

Espasticidad de:

- Gastrocnemio
- Sóleo
- Tibial posterior
- Tibial anterior (raro)
- Extensores largos de los dedos

PIE EQUINOVALGO

Espasticidad de:

- Gastrocnemio
- Sóleo
- Peroneos laterales
- Debilidad de tibial anterior

FLEXIÓN DE RODILLA (Figura 2)

Espasticidad de:

- Semitendinoso

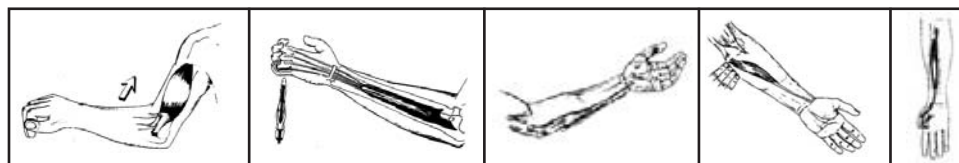


Figura 1. *Músculos flexores del antebrazo, mano, dedos, además del pronador redondo.*

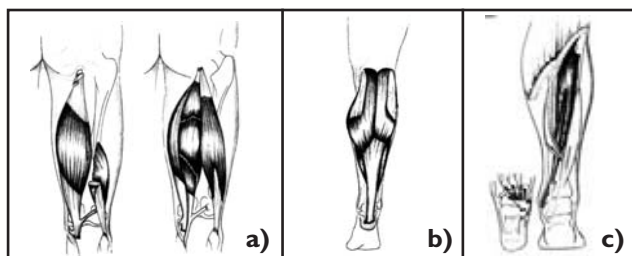


Figura 2. *Extremidad inferior. A). Cuadríceps crural (Quadriceps femoris). B) Tríceps sural (Gastrocnemius y soleus). C) Tibial posterior (Tibialis posteriori)*

- Semimembranoso
- Bíceps sural (raro)
- Gemelos

FLEXIÓN DE CADERA

Espasticidad de:

- Iliopsoas
- Pectíneo
- Adductor longus (mediano)
- Tensor de la fascia lata
- Debilidad del glúteo mayor

ADDUCCIÓN DE CADERA

Espasticidad de:

- Adductor mediano (longus)
- Adductor mayor (magnus)
- Recto interno (gracilis)
- Debilidad de glúteo mediano y glúteo menor

EVALUACIÓN

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

La capacidad funcional es un aspecto básico en toda evaluación. Si el paciente es ambulante, la musculatura de la marcha tiene interés prioritario (gemelos, tibial, posterior,

Cuadro II. Escala de Ashworth (Modificada)

0. Ningún aumento del tono muscular
1. Ligero aumento del tono muscular; manifestado por la captación y liberación o por resistencia mínima al extremo de la gamma de movimiento (ROM) cuando las partes afectadas se mueven en flexión o extensión
- 1+ Ligero aumento del tono muscular; manifestado por captación seguida de resistencia mínima por todo el resto del ROM (menos de la mitad)
2. Aumento más notable del tono muscular por la mayor parte de la ROM, pero las partes afectadas se mueven con facilidad
3. Aumento considerable del tono muscular; movimiento pasivo difícil
4. Partes afectadas rígidas en flexión o extensión

Cuadro III. Modelo para recolección de datos en las evaluaciones de espasticidad

Patrones clínicos	Músculos	Puntos de aplicación
Extensores codo		
Flexoras carpo		
Extensores carpo		
Flexor dedos		
Extensor dedos		
Aductor pierna		
Extensor rodilla		
Flexores rodilla		
Extensores pie		
Flexoras pie		
Inversores pie		

isquiotibiales, etc.); si el paciente no es ambulante, hay que concentrarse en los grupos musculares que faciliten la labor a los cuidadores (p. ej., los aductores en la higiene).

En general, en el miembro superior, el grado de paresia indica qué áreas hay que tratar; no tiene mucho sentido concentrarse en los flexores de los dedos si la mano está completamente paralítica. En cualquier caso, hay que tratar las áreas cuya contractura produzca problemas mecánicos (p. ej., erosión de la palma de la mano) o dolor. Es recomendable utilizar escalas funcionales (Barthel, Brunnstrom, Fug-

Meyer, FIM, O'Brien, Sindou y Millet, etc.) y escalas de evaluación del dolor.⁽¹³⁻¹⁹⁾

Escalas funcionales

Escala funcional del miembro superior (espasticidad y distonía), Modificada de Sindou y Millet

1. Posición normal de la mano y de los dedos, con buena prensión
2. Buena movilidad activa con buena prensión
3. Posición normal de la mano en reposo, pero con distonía leve en el movimiento y/o prensión
4. Posición normal en reposo pero marcada distonía en el movimiento o prensión
5. Posición anormal en reposo y marcada alteración de la prensión
6. Contractura fija con incapacidad para la prensión

Graduación subjetiva de mejoría global O'Brain, (Padres, fisioterapeutas, médico neurólogo, rehabilitador)

- 2. Empeoramiento marcado del tono y de la función
- 1. Empeoramiento leve
- 0. Sin cambios
- 1. Mejoría leve
- 2. Mejoría moderada en el tono, sin cambio funcional
- 3. Mejoría moderada en el tono y también mejoría en la función
- 4. Mejoría marcada del tono y en la función

ÍNDICE DE BARTHEL

Nombre
Edad
Sexo
ID:

Actividad	Puntaje
-----------	---------

I.- Alimentación:

0 = Dependiente

5 = Necesita ayuda para cortar; untar mantequilla etc. requiere dieta modificada

II. Baño:

0 = Dependiente

5 = Independiente (en la regadera)

III. Cuidado personal (Higiene):

0 = Necesita ayuda para su cuidado personal

5 = Independiente en el cuidado de su cara, dientes, cabello y requiere máquina de afeitar

IV. Vestirse y desvestirse:

0 = Dependiente

5 = Requiere ayuda para vestirse

10 = Independiente (incluyendo cierre, agujetas, botones)

V. Continencia del tracto intestinal

0 = Incontinencia (necesita en ocasiones enema intestinal)

5 = Accidente ocasional

10 = Continente

VI. Control de vejiga

0 = Incontinencia e incapaz para manejarse solo

5 = Accidente ocasional

10. Continente

VII. Uso del inodoro

0 = Dependiente

5 = Requiere ayuda, algunas veces lo hace solo

10 = Independiente

VIII. Transferencia de la cama a la silla y regresa

0 = Dependiente, no tiene equilibrio sentado

5 = Necesita ayuda para sentarse con una o dos personas

10 = Requiere menor ayuda física o verbal

15 = Independiente

IX. Movilidad sobre el piso

0 = Inmóvil (menor a 50 yardas)

5 = Independiente en silla de ruedas (mayor a 50 yardas)

10 = Marcha con ayuda de una persona (verbal o física) mayor a 50 yardas

15 = Independiente (pero puede usar un bastón) más de 50 yardas

X. Ascender y descender escaleras

0 = Dependiente

5 = Necesita una ayuda (verbal o física, usa una andadera)

10 = Independiente

Total (0-100)

Registro de efectos adversos

Rinitis _____ faringitis _____ amigdalitis _____
 Síndrome Gripal _____ bronquitis _____
 Broncoaspiración _____ Fiebre _____
 Caída de labios _____ Ptosis palpebral _____
 Diplopía _____ Parálisis transitoria generalizada _____
 Parálisis de otros músculos no tratados _____
 Queratitis _____ Sequedad de mucosas _____
 Incontinencia de esfínteres: _____
 Uretral _____ Rectal _____
 Sangrado _____ Urticaria _____ Rash cutáneo _____
 Crisis convulsivas _____ Dolor en el sitio de la Inyección _____
 Otros: _____

La evaluación del calzado es importante y da pistas sobre la musculatura afectada: un equino-varo produce erosión del calzado en el área externa y un equino puro en el área anterior.

La videofilmación (descalzo) es deseable para evaluar al paciente a lo largo del tiempo. Hay que filmar al paciente en sentido frontal y lateral al menos 2 minutos (realizar la filmación con carteles y fecha y pedir siempre el consentimiento informado por escrito (anexo I).

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

TOXINA BOTULÍNICA

Base racional del tratamiento de la espasticidad

La fisiopatología de la espasticidad sólo se conoce parcialmente. En el SNC es evidente que algunos núcleos del tallo cerebral intervienen en su génesis, pero los sistemas de neurotransmisión implicados no se conocen en su totalidad —seguramente interviene el sistema glutamatérgico como excitador y el sistema gabérgico como inhibidor; además de otros, incluido el sistema noradrenérgico, la 5-HT, etc.⁽¹⁻⁶⁾ En la médula, los sistemas son más simples y mejor conocidos: aquí se sabe que el GABA interviene en las interneuronas inhibitorias, y que las motoneuronas actúan seguramente mediante la excitabilidad del glutamato. Sea cual sea el mecanismo central, es evidente que la vía final es la conexión neuromuscular; por tanto, parece claro que la modulación de la neurotransmisión muscular es la estrategia más prometedora.

Los fármacos empleados por vía oral en el tratamiento de la espasticidad —diazepam, baclofeno, tizanidina y otros— actúan en varios puntos y su selectividad es pobre. En cualquier caso, las posibilidades teóricas de tratamiento se resumen en el cuadro IV.^(20,21)

Teóricamente, se podrían usar fármacos que redujeran o inhibieran la transmisión neuromuscular (anestésicos, aminoglucósidos, etc.); pero, o bien su especificidad es pobre, o sus efectos secundarios son acusados. La mejor posibilidad parece el empleo de neurotoxinas; algunas neurotoxinas son exquisitamente específicas en la inhibición de la transmisión neuromuscular. Las neurotoxinas más investigadas son toxina botulínica (TB), la bungarotoxina, la α -conotoxina, la ω -conotoxina y la gefirotoxina.^(22,23) En su mayor parte actúan inhibiendo canales de Ca^{++} dependientes de voltaje o interfieren con la liberación de acetilcolina de la terminal sináptica (presináptica). Hasta el momento, la TB —realmente las TB, ya que existen varios serotipos— es la única que se ha empleado ampliamente en la clínica en el ser humano.^(24,25)

Cuadro IV. Posibilidades teóricas del tratamiento de la espasticidad

Tratamientos sistémicos

Actúan sobre el sistema del GABA

Benzodiazepinas (GABA_A)

Baclofeno —Lioresal— (GABA_B)

Progabide (GABA_B)

Tiagabina (afecta la recaptación)

Gabapentina (acción no conocida)

Carisoprodol (relajante muscular)

Afectan al flujo iónico

Riluzol (afecta canales de Na^+)

Dantroleno (canales de Ca^{++})

Lamotrigina (canales de Na^+ y Ca^{++})

Fenitoína (canales de Na^{++})

Actúan sobre las monoaminas (α -adrenérgicos)

Tizanidina

Clonidina

Actúan sobre los aminoácidos excitatorios

Orfenadrina

Fenotiacinas

Ciclobenzaprina

Cannabis

Tratamientos locales

Bloquean reversiblemente los canales iónicos

Agentes anestésicos locales

Lidocaína

Bupivacaína

Bloquean lesionando la terminación nerviosa

Alcohol

Fenol

Modulan la neurotransmisión

Toxina botulínica

Conotoxina

Bungarotoxina

Gefirotoxina

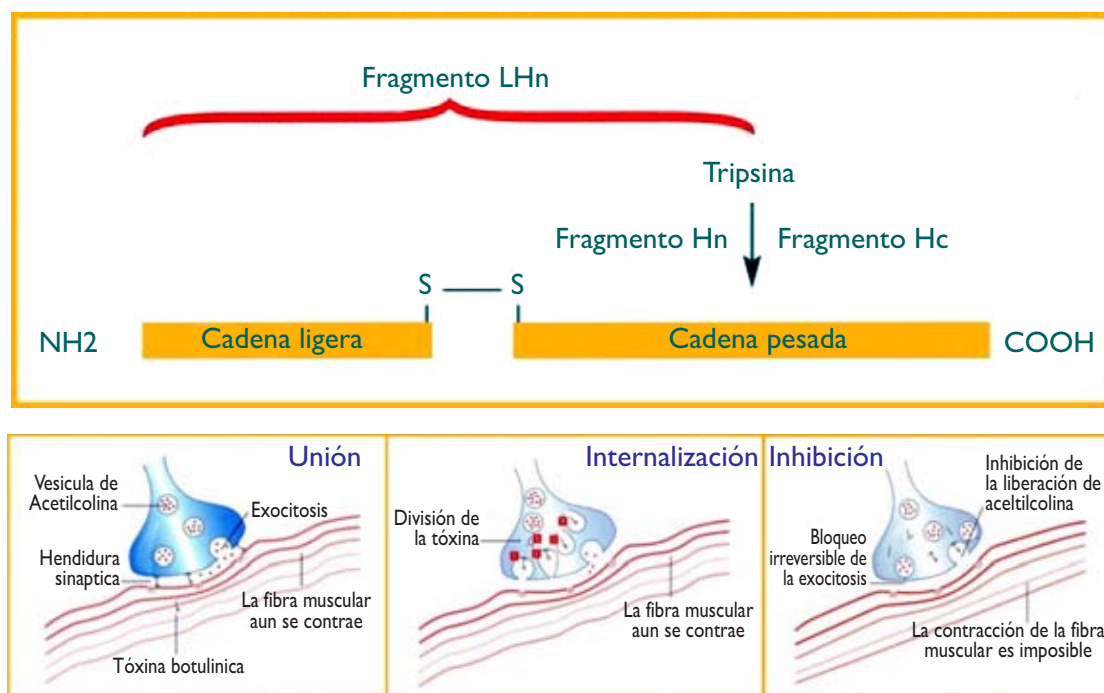


Figura 3. En la parte superior se esquematiza la cadena pesada y ligera unidas por un puente disulfuro, así como el sitio de ruptura de la tripsina. En los tres esquemas inferiores se esquematiza la unión por fijación a la membrana e internalización y división de las cadenas y la inhibición de la liberación por exocitosis.

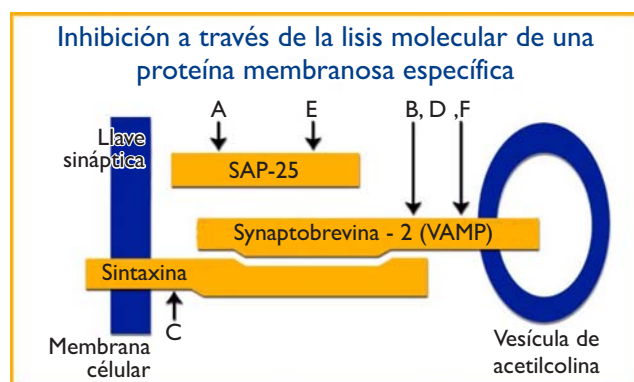


Figura 4. Inhibición a través de la lisis molecular de una proteína membranosa específica.

Mecanismo de acción de la toxina botulínica

La toxina botulínica tipo A (TBA) posee un mecanismo de acción fascinante. La TBA consta de dos cadenas: una ligera (50 kDa) y una pesada (100 kDa), ligadas por un puente disulfuro.⁽²⁶⁻³⁰⁾ La cadena pesada actúa uniéndose a receptores específicos en la membrana presináptica (Figura 3). Una vez ligada, la TBA penetra en la célula mediante endosomas,⁽³¹⁾ donde la cadena ligera se libera para acceder así al citosol y llevar a cabo su actividad enzimática.

La cadena ligera desacopla el mecanismo de liberación de la acetilcolina al fragmentar una proteína diana —SNAP-25 (Figura 4), proteína asociada al sinaptosoma de 25 kDa—

que sirve de 'punto de unión' a la vesícula de acetilcolina; sin ella, la vesícula no puede fusionarse con la membrana presináptica ni liberar su carga.⁽²⁶⁻³¹⁾ Fisiológicamente, la TBA produce una denervación y, en consecuencia, una atrofia muscular sin causar fibrosis.⁽³²⁻³⁴⁾ No obstante, con el paso del tiempo, el axón se regenera y emite nuevas prolongaciones (sprouting = retoños) que vuelven a innervar la fibra muscular.⁽³⁴⁾ Finalmente, la actividad vesicular se reinstaura en las terminales nerviosas originales, las nuevas prolongaciones desaparecen y la placa neuromuscular recupera su funcionalidad original.⁽³⁴⁾ El efecto clínico de la TBA oscila entre 3-6 meses, tiempo necesario para la completa reinnervación.

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

Selección de los pacientes

La selección de los pacientes ha de hacerse en función de criterios funcionales. Los pacientes que se deben tratar son aquellos con problemas concretos cuyo alivio suponga una mejoría en la calidad de vida.

Por ejemplo, no tiene sentido tratar un paciente hemipléjico ya estabilizado si no existe un claro objetivo terapéutico (alivio de un equino que suponga un impedimento

en la marcha, existencia de un flexo de rodilla que suponga problemas en la sedentación, existencia de dedos en garra, pulgar incluido, etc.).

La espasticidad en los miembros inferiores muchas veces ayuda y no dificulta la deambulaci3n. Por otra parte, la espasticidad en los miembros superiores es irrelevante si el miembro no es funcional y no existen problemas mecánicos significativos (erosiones, dolor). El paciente y el cuidador han de ser suficientemente colaboradores y tener claros los objetivos reales.

Objetivos del tratamiento

Existen varios elementos claves; los objetivos más importantes son:

1. Mejoría funcional de una discapacidad concreta (por ejemplo):

- Contractura de aductores que suponga dificultad para la higiene;
- contractura del tibial posterior que suponga inversión grave e incapacitante del pie;
- contractura de los isquiotibiales que impida la sedentación);
- Pie en equino y varo con hiperaducción de aductores y tijera, que impida la posición plantar, desde luego la marcha, y la posibilidad de información periférica (inputs sensoriales) al centro (corteza motora frontal y formación de engramas motores de marcha, posición, postura y equilibrio).

2. Mejoría de contracturas que provoquen:

- Organización patológica y
- fijación de la misma (estructuración) erosiones ('pulgar incluido' —flexor, aductor oponente—, dedo gordo del pie en extensión forzada—extensor largo del dedo gordo—, garra plantar —cuadrado plantar, flexores de los dedos—, etc.).

3. Alivio del dolor secundario a la espasticidad.

- Disminución de los espasmos musculares:
- frecuente en los pacientes con lesión medular,
- en los pacientes con esclerosis múltiple
- y en los pacientes con traumatismo craneoencefálico.

Selección de áreas musculares

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

1. Los grupos musculares con contractura dinámica (reductible), sin duda, responden mejor, pero esto no siem-

pre es posible; por ello, el hablar con los padres para mejorar la calidad de vida de los pacientes y de la familia ¡ES MUY IMPORTANTE!!

2. Los grupos musculares pequeños o medianos responden mejor que los grandes (algunos grupos musculares requieren una dosis de TBA muy elevada; por ejemplo el psoas y el cuádriceps, isquiotibiales, etc.).

- En cualquier caso, conviene concentrarse en un número limitado de grupos musculares; se aconseja no infiltrar más de cuatro grupos, con objeto de no dividir excesivamente la dosis de TBA disponible.
- Debemos recordar la regla que al seleccionar el músculo primario, el músculo secundario cederá la espasticidad haciendo una sinergia positiva.

Uso del electromiograma

El uso de electromiograma (EMG) no es siempre necesario. El EMG se recomienda para los siguientes casos:

1. Dudas sobre el papel de un músculo concreto en una postura anormal (p. ej., el EMG es útil para explorar el papel del tibial posterior en un equino varo). *Aunque la experiencia nos enseña que no hay diferencia significativa cuando se hace la función del músculo y el EMG.*
2. Al infiltrar músculos profundos (tibial posterior, pronadores). *Aunque con el apoyo del ayudante haciendo la función del músculo, podemos dirigir la aguja a la porción carnosa del tibial posterior en el tercio medio de pierna y borde de la tibia, sin EMG.*
3. El EMG no suele ser necesario en la infiltración de músculos superficiales (gemelos, isquiotibiales); no obstante, se recomienda al comenzar la práctica clínica. *Sin embargo, con el curso de proyecto Dysport (de 16 horas teórico prácticas) no es necesario EMG.*
4. El uso de atlas de electromiografía es útil, ya que permite a través de la observación una vía segura de abordaje (para cada músculo individual). *Sin embargo, la experiencia demuestra que no hay diferencia en eficacia con movilización del uso funcional del músculo y el uso de la EMG.*

Manejo y dilución apropiadas

Creemos recomendable que cada clínico se familiarice con una dilución particular, ya que no existe una regla fija. La dilución estándar es de 500 unidades de TBA (dysport®, IPSEN) en 1 ó 5 cm³ de suero salino al 0.9%, lo que representa:

- 500 U/cm³ o = 50 Us x 0.1 cm
- 500 U/2 cm³ = 25 Us x 0.1 cm
- 500 U/ 3.4 cm³ = 15 Us x 0.1 cm
- 500 U/4 cm³ = 12,5 Us x 0.1 cm
- 500 U/5 cm³ = 10 Us x 0.1 cm

Hay que tener en cuenta que diluciones mayores permiten más precisión en la dosis (p. ej. 500 U en 3.4 cm³ = 15 U por 0.1 cm —una décima—), pero la solución salina puede a menudo producir dolor, sobre todo en los músculos pequeños.

- Como regla general, siempre hay que marcar en el envase la dilución empleada. Se debe trabajar con el apoyo de un ayudante o colega para que entre ambos interactúen en dosis, preparación del biológico, llenado de las jeringas, etc.; en caso contrario, pueden producirse errores graves (cabe, en lo posible, que más de un clínico use el mismo envase).
- Antes de abrir el envase, hay que calcular con exactitud la dosis a emplear. Un envase ya abierto tiene una vida útil de ocho horas, según la ficha técnica; así pues, debemos tomar todo con calma, y trabajar siempre con la menor presión posible o sin presión, con el expediente individual en la mano del colaborador.
- Conviene, al añadir el suero salino, evitar la producción de espuma (¡¡no agitar!!), para no desnaturalizar el producto. Aunque no se ha demostrado que el número de puntos de infiltración en un grupo muscular influya en el resultado clínico, la ficha técnica del producto recomienda no infiltrar más de 75 unidades por punto y nunca más de 0.7 mL por aplicación en un solo punto, ya que abre la fibra muscular y produce dolor.⁽³⁵⁾

Dosis totales y parciales

La dosis máxima total por sesión en niños se calcula en aproximadamente 20-30 U/kg (dosis máxima por sesión: 1,000 u de dysport).⁽³⁶⁾

La dosis máxima total por sesión en adultos se ha establecido en 1,500 U de dysport.⁽³⁷⁾

La dosis máxima por sesión en músculos individuales para niños (mayores de 20 kilos) y adultos sigue las siguientes normas generales:

- Músculos grandes (psoas, cuádriceps, aductores, gemelos): Dosis de 50-150 U de dysport.
- Músculos medianos (tibial posterior; flexor de los dedos, pronador): 30-75 U de dysport.
- Músculos pequeños (musculatura intrínseca de la mano): 7.5-15 u de dysport.

El cuadro V incluye las dosis recomendadas en adultos, y el cuadro VI las dosis en niños. Estas dosis son específicas para DYSPOORT. Las dosis de las otras TBA comercialmente disponibles (como Botox® o la toxina Taiwan) no son equivalentes. Lo mismo para toxina botulínica tipo B (Neurobloc®).

Intervalo de infiltraciones

La duración media del efecto clínico de la TBA oscila entre tres y seis meses. Por ello, el intervalo mínimo aconsejado de infiltración es de tres meses, tanto en niños como en adultos. No creemos aconsejable intervalos más cortos, ya que los resultados son más imprecisos y aumenta la posibilidad de aparición de anticuerpos. Si el resultado de una infiltración es dudoso, es más conveniente esperar el tiempo suficiente (mínimo tres meses) para una nueva aplicación.

sejado de infiltración es de tres meses, tanto en niños como en adultos. No creemos aconsejable intervalos más cortos, ya que los resultados son más imprecisos y aumenta la posibilidad de aparición de anticuerpos. Si el resultado de una infiltración es dudoso, es más conveniente esperar el tiempo suficiente (mínimo tres meses) para una nueva aplicación.

Efectos secundarios previsibles e imprevisibles

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

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

Los efectos secundarios imprevisibles y poco frecuentes incluyen:

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

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

Fallas del tratamiento

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

1. Contractura estática fija (irreductible). En la espasticidad evolucionada, las propiedades mecánicas del músculo pueden cambiar y a veces se instaura una fibrosis. No es esperado que la contractura fija responda a la TBA, salvo en algunos casos apoyándose en yesos que deben cambiarse cada 15 días varias veces.
2. Selección incorrecta del grupo muscular tratado. Los patrones de espasticidad son múltiples; con frecuencia, un

Cuadro V. Dosis recomendadas en adultos. Dosis media (mínima eficaz y máxima) por músculo habitualmente (consenso Mexicano)		
Músculo	Unidades de Dysport	Puntos de inyección
Cuello		
ECM	50-75 U (75-150 U)	2-3
Trapezio	50-150U (100-200 U)	2-3
Escaleno	50-75 U (50-100 U)	2-3
Esplenio	50-100 U (75-200 U)	2-3
Elevador de la escápula	50 U (100-200 U)	2
Extremidades superiores		
Hombro		
Deltoides	100 U (50-200 U)	3
Pectoral mayor	75 U (50-200 U)	2
Redondo mayor	50 U	1
Redondo menor	50 U	1
Infraespinoso	50 U	1
Dorsal ancho	50 U	1
Codo (flexores)		
Bíceps braquial	100 U (50-200 U)	2-3
Supinador largo	50 U (30-100 U)	2
Muñeca-dedos: epitrocleares		
Dosis total grupo	150 U (100-300 U)	
Pronador redondo	60 U (50-120 U)	1-2
Palmar mayor	30 U (50-75 U)	1-2
Palmar menor	30 U (30-75 U)	1-2
Flexo, superficial de los dedos	30 U (30-75 U)	1-2
Flexor profundo de los dedos	30 U (30-75 U)	1-2
Cubital anterior	30 U (30-75)	1-2
Eminencia tenar (flexor corto, flexor largo del pulgar, aductor y oponente)	30 U (30-60U)	1/músculo 15-30/músculo
Extremidades inferiores		
Cadera		
Ilíaco	100 U (50-200)	2
Psoas	100 U (50-200)	2
Aductores	150 U (100-200)	2-4
Rodilla		
Isquiotibiales	150 U (100-200 U)	2-4
Pie (equino, equinovaro, garra, valgos)		
Gastrosóleo	150 U (100-200 U)	3-6
Tibial posterior	50 U (30-100 U)	1-2
Peroneo lateral corto	50 U (25-100 U)	1-2
Peroneo lateral largo	50 U (25-100 U)	1-2
Flexor común de los dedos	50 U (30-75 U)	1-2
Flexor propio del 1 ^{er} dedo	40 U (20-75 U)	1-2
Extensor propio del 1 ^{er} dedo	40 U (20-75 U)	1-2
Dosis máxima		
Total	1000 U	Primera aplicación
Por músculo	300 U	
Extensor propio del 1 ^{er} dedo	50 U	

Cuadro VI. Dosis recomendadas en niños (modificadas del Grupo de Estudio de Espasticidad Consenso Mexicano)

Músculo	U/kg de peso corporal de Dysport ^a	
Tríceps sural (Gastrocnemius y soleo)	15-30 U	2-4
Tibial posterior	3-6 U	1
Aductores	4-6 U	2
Isquiotibiales	4-6 U	2-3
Bíceps braquial	6 U	2
Braquiorradialis	4-7.5 U	1-2
Deltoides	4-6 U	3
Flexores del carpo (dosis a repartir entre los músculos)	4-7.5 U	2-4
Flexores de los dedos	3-6 U	1-2
Pronador redondo	3 U	1-2
Eminencia tenar	3-4 U	1
Otros músculos pequeños	2-3 U	1
Dosis máxima		
Total	25 U/kg sin superar 500 U	
Por músculo	100-150 U	
Por punto de inyección	75 U	No rebasar 0.7 mL

mismo patrón obedece a la contractura de distintos músculos (un equino suele ser secundario a la contractura de los gemelos, el tibial posterior, el tibial anterior o una combinación de ellos).

3. Dosis incorrecta. No se recomienda efectuar *infiltraciones de prueba* con dosis reducidas (Cuadros V y VI).
4. Expectativas irreales. La TBA es un tratamiento sintomático potente, pero limitado por una dosis máxima práctica. El paciente puede sentir una falla terapéutica refiriéndose a la falta de alivio de la espasticidad generalizada.
5. Anticuerpos antitoxina. (Si es necesario podemos elaborar un documento corto, pero especialmente relacionado con el sistema inmunológico y la toxina).
6. Mala conservación o manejo de medicamentos relajantes.
7. Abandono o ausencia del tratamiento rehabilitador. (Información simple y adecuada es igual a adherencia del paciente a su tratamiento y a su médico).

Anticuerpos antitoxina. Exámenes clínicos

Un pequeño porcentaje de los pacientes puede desarrollar anticuerpos contra la TBA. De estos pacientes, algunos pierden el beneficio terapéutico.⁽³⁹⁾ Parece que las infiltraciones frecuentes favorecen este hecho; por eso, se recomienda ajustarse al calendario aconsejado (no infiltrar con una cadencia inferior a tres meses y no administrar dosis superiores a las aconsejadas). Existen exámenes biológicos que demuestran la presencia de anticuerpos. Pero en la actualidad son poco prácticos. Un test sencillo para evidenciar la presencia de resistencia clínica es el de

las arrugas frontales. Se infiltra una pequeña cantidad de TBA (15-20 U de TBA) en el corrugador frontal; en un paciente sin resistencia, las amibas desaparecen en 1-2 semanas. Si esto no ocurriera, podríamos inferir la presencia de resistencia secundaria a anticuerpos. Aquellos pacientes refractarios pueden conseguir de nuevo beneficio terapéutico al suspender temporalmente la administración de TBA durante 6-12 meses.⁽⁴⁰⁾

Ensayos clínicos sobre la toxina en la espasticidad

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

Recomendaciones finales

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

CONCLUSIONES

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

Agradecimientos

- José Guillermo Osorio Elías. Zacatecas, México
- Julio Morales Vera. Cd. Juárez, Chihuahua
- José Leonardo Ramírez Jiménez. Puebla, Puebla.
- Fernando Paredes Silva. México, D.F.
- Martha Susana Vázquez Fuentes. Guadalajara, Jalisco
- Juan Carlos Guerrero Rojas. Aguascalientes, Aguascalientes
- Mónica Mejía Pulido. Zapopan, Jalisco
- Pedro García Córdoba. Los Mochis, Sinaloa
- Guillermo Dávila Gutiérrez. México D. F.
- Noé Cruz Herrera. Tuxtla Gutiérrez, Chiapas

REFERENCIAS

1. O'Dwyer NJ, Neilson PD, Nash P. Mechanisms of muscle growth related to muscle contracture in cerebral palsy. *Dev Med Child Neural* 1989;31:543-547.
2. North J. Trends in the pathophysiology and pharmacotherapy of spasticity. *J Neurol* 1991;238:131-139.
3. Koman LA, Mooney JF, Smith B, Goodman A, Mulvaney T. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. *J Pediatr Orthop* 1993;13: 489-495.
4. Ubhi T, Bhakta BR, Ives HL, Allgar V, Rnussounis SH. Randomized double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin. A walking in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2000;83:48 1-7.
5. Ade-Hall RA, Moore AP. Botulinum toxin type A, in the treatment of lower limb plasticity in cerebral palsy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update Software, 2002.
6. Cosgrove AP, Corry IS, Graham HE. Botulinum toxin in the management of the lower limb spasticity in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:386-396.
7. Hallett M. How does botulinum toxin work? *Ann Neurol* 2000;48:7-8.
8. Brown P. Pathophysiology of spasticity. *J Neurol Neurosurg & Psych* 1994;57:773-777.
9. Gracies JM. Pathophysiology of impairment of spasticity: stretch as a treatment of spastic hypertonia. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2001;12:747-768.
10. Shortland AP, Harris CA, Gough M, Robinson RO. Is decreased fiber length responsible for contracture of the medial gastrocnemius in spastic diplegia? *Dev Med Child Neurol* 2001;43:4
11. Mizrahi EM, Angel RW. Impairment of voluntary movement by spasticity. *Ann Neurol* 1979;5:494-495.
12. Bakheit AMO, Thilmann AF, Ward AB 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;31:2402-2406.
13. Brashear A, Gordon MF, Elovic E et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and fingers spasticity after stroke. *N E J Med* 2002;347:395-400.
14. Hyman N, Barnes M, Bhakta B et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomized, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000;68:707-712.
15. Koman AL, Mooney IF 3rd, Smilb BP et al. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr Orthop* 2000;20:108-115.
16. Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev* 2000;80:717-766.
17. Chen YA, Scales SJ, Patel SM, Doung YC, Scheller RH. SNARE complex formation is triggered by Ca⁺⁺ and drives membrane fusion. *Cell* 1999;97:165-174.
18. Blasi J, Chapman ER, Yamasaki S et al. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature* 1993;365:832-835.
19. Neale EA, Bowers LM, Jia M, Bateman KE, Williamson LC. Botulinum neurotoxin A blocks synaptic vesicle exocytosis but not endocytosis in nerve terminal. *J Cell Biol* 1999;147:1249-1260.
20. Li L, Binz T, Nieman H, Zingh BR. Proving the mechanism role of glutamate residue in the zinc-binding motif of type A botulinum neurotoxin light-chain. *Biochemistry* 2000;39:2399-2405.
21. De Paiva A, Meunier FA, Molgo J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor end plates after botulinum toxin type A poisoning: Biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parents terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3200-3205.
22. Angaut PD, Molgo J, Comella JX, Faille I, Tabti N. Terminal Sprouting in mouse neuromuscular junctions poisoned with botulinum type A toxin. Morphological and electrophysiological features. *Neurosci* 1990;37:799-808.
23. Aoki KR. A comparison of the safety margins of botulinum neurotoxin serotypes A, B, and F in mice. *Toxicon* 2001;39:1815-1820.
24. Rosales RL, Bigalke H, Dressler D. Pharmacology of botulinum toxin: differences between type A preparations. *Eur J Neurol* 2006;13(Suppl 1):2-10.
25. Hoare BJ, Imms C. Upper-limb injections of botulinum toxin-A in children with cerebral palsy: a critical review of the literature and clinical implications for occupational therapists. *Am J Occup Ther* 2004;58:389-397.
26. Kerr GHK, Selber P. Musculoskeletal aspects of cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:157-166.

27. Palisano R, Rosenbaum PL, Walter S, Russell D, Wood E. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:214-223.
28. Sanger TD. Pathophysiology of pediatric movement disorders. *J Child Neurol* 2003;18(Suppl 1):S9-S24.
29. Foran JR, Steinman S, Barash I, Chambers HG, Lieber RL. Structural and mechanical alterations in spastic skeletal muscle. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:713-717.
30. Kennett D. Botulinum toxin A injections in children: technique and dosing issues. *Am J Phys Med Rehabil* 2004;83:S59-64.
31. Chin TY, Nattrass GR, Selber P, Graham HK. Accuracy of intramuscular injection of botulinum toxin A in juvenile cerebral palsy: a comparison between manual needle placement and placement guided by electrical stimulation. *J Pediatr Orthop* 2005;25:286-291.
32. Berweck S, Feldkamp A, Francke A et al. Sonography-guided injection of botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Neuropediatrics* 2002;33:221-223.
33. Berweck S, Schroeder AS, Fietzek UM, Heinen F. Sonography-guided injection of botulinum toxin in children with cerebral palsy. *Lancet* 2004;363:249-250.
34. Jankovic J. Needle EMG guidance for injection of botulinum toxin. Needle EMG guidance is rarely required. *Muscle Nerve* 2001;24:1568-1570.
35. Barbano RL. Needle EMG guidance for injection of botulinum toxin. Needle EMG guidance is useful. *Muscle Nerve* 2001;24:1567-1568.
36. Krageloh-Mann I. Cerebral palsy: towards developmental neuroscience. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:435.
37. Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology* 2003;60:1186-1188.
38. Naumann M, Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:981-990.
39. Sankhla C, Jankovic E, Duane DO. Variability of immunologic and clinical response to dystonia immune resistant to botulinum toxin injections. *Mov Disord* 1998;13:150-154.
40. Pless D, Torres R, Reinkue EQ, Bavari S. High affinity, protective antibodies to the binding domain botulinum neurotoxin type A. *Infect immunology* 2001;69:570-574.
41. Herrmann J, Geth K, Mall V et al. Clinical impact of antibody formation to botulinum toxin A in children. *Ann Neurol* 2004;55:732-735.
42. Balkrishnan R, Naughton M, Smith BP, Manuel J, Koman LA. Parent caregiver-related predictors of health care service utilization by children with cerebral palsy enrolled in Medicaid. *J Pediatr Health Care* 2002;16:73-78.
43. Houltram J, Noble I, Boyd RN et al. Botulinum toxin type A in the management of equinus in children with cerebral palsy: an evidence-based economic evaluation. *Eur J Neurol* 2001;8(Suppl 5):194-202.
44. Radensky PW, Archer JW, Dournaux SF, O'Brien CF. The estimated cost of managing focal spasticity: a physician practice patterns survey. *Neurorehabil Neural Repair* 2001;15:57-68.
45. Bakheit AM, Bower E, Cosgrove A et al. Opinion statement on the minimal acceptable standards of healthcare in cerebral palsy. *Disabil Rehabil* 2001;23:578-582.
46. Bjornson KF, McLaughlin JF. The measurement of health related quality of life (HRQL) in children with cerebral palsy. *Eur J Neurol* 2001;8(Suppl 5):183-193.
47. Aguilar-Rebolledo F et al. Botulinum toxin as a treatment for spasticity and Dystonia in pediatric cerebral palsy. *Gac Med Mex* 2001;137(5):403-412.
48. Schneider JW, Gurucharri LM, Gutiérrez AL, Gaebler-Spira DJ. Health-related quality of life and functional outcome measures for children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:601-608.
49. 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;48:170-175.
50. Sampaio C, Ferreira JJ, Simoes F et al. DYSBOT; a single-blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A-Dysport and Botox-assuming a ratio of 3:1. *Mov Disord* 1997;12:1013-1038.
51. Farmer SF, Harrison LM, Ingram DA, Stephens JA. Plasticity of central motor pathways in hemiplegics with cerebral palsy. *Neurology* 1991;41:1508-1510.
52. Krenz NR, Weaver LC. Sprouting of primary afferent fibers after spinal cord transection in the rat. *Neuroscience* 1998;85:443-57.
53. Dewald JP, Pope PS, Given DJ, Buchanan TS, Rymer WZ. Abnormal muscle coactivation patterns during isometric torque generation at the elbow and shoulder in hemiparetic subjects. *Brain* 1995;118:495-510.
54. Brown MC, Holland RL, Hopkins WG. Motor nerve sprouting. *Ann Rev Neurosci* 1981;4:17-42.
55. Aguilar-Rebolledo R. It's possible brain restoration? Biological mechanisms in neuronal plasticity. *Plas & Rest Neurol* 2003;2(2):143-152.
56. Farmer SF, Harrison LM, Ingram DA et al. Plasticity of central motor pathways in children with hemiplegic cerebral palsy. *Neurology* 1991;41:1505-1510.
57. Kaas JH. Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Ann Rev Neurosci* 1991;14:137-167.
58. Muller KJ, Aguayo AJ. Views on regeneration in the nervous system. *J Neurol* 1992;23:467.
59. Krageloh-Mann I. Imaging of early brain injury and cortical plasticity. *Exp Neurol* 2004;190 (Suppl 1):S84-90.
60. Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M. Modulation of cortical output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 1994;263:1287-1289.