

Toxina botulínica como tratamiento de la espasticidad y distonía en la parálisis cerebral infantil

Francisco Aguilar-Rebolledo,* Jorge Hernández-Sánchez,** Darío Rayo-Mares,* Francisco Soriano-Fonseca,*** Luis García-Muñoz,**** Jorge Ruiz-Ponce,* Enrique Garrido-Ramírez**

Recepción versión modificada 16 de noviembre del 2000; aceptación 03 de enero del 2001.

Resumen

Manejo de la espasticidad y distonía en la PCI con toxina botulínica tipo A.

Introducción.- La toxina botulínica tipo A (NxTx Bo A) se ha usado en la terapia del estrabismo, distonías y espasticidad. **Objetivo.-** Evaluar la efectividad de la NxTx Bo A en pacientes con parálisis cerebral infantil (PCI) espástica y/o distónica. **Material y Métodos.-** Se trataron prospectivamente 12 pacientes con al menos 2 dosis de NxTxBoA en los músculos afectados durante 12 meses. Ocho espásticos y cuatro espásticos-distónicos. Las indicaciones fueron: mejorar funcionalidad de las extremidades espásticas o distónicas, evitar cirugía correctora y mejorar la higiene y/o el vestido. La respuesta se evaluó con Escalas de Ashworth (EEA), Sindou-Millet (ESM) y O'Brien (EOB). **Análisis estadístico.-** Pruebas de rango de Wilcoxon y de signos, con $p < 0.05$. **Resultados.-** La dosis por sesión fue de 3 a 10 U/kg, con mejoría de 2 grados en 8 pacientes según la EEA y un grado o más en el resto ($p = 0.004$). En la ESM mejoró 60% en 2 pacientes, y 50% en los otros ($p = 0.006$). La EOB mostró una buena correlación. La mejoría promedio fue 4.8 meses (4 a 10 m), facilitando la terapia física y ortesis. El efecto se relacionó con la dosis. Los efectos secundarios fueron: debilidad general, desequilibrio y hematoma focal. **Conclusiones.-** La NxTxBoA demostró efectividad y mínimos efectos colaterales en el tratamiento de espasticidad y distonía en la PCI como un manejo aditivo a las medidas de rehabilitación.

Palabras clave: Toxina botulínica A, espasticidad, distonía, parálisis cerebral infantil, niños

Summary

Treatment of spasticity and dystonia in PCI with Botulinum toxin A.

Background: Botulinum-A (NxTxBoA) toxin produce neuromuscular blockade, it has been effective with therapeutic purposes in strabismus, focal dystonias and spasticity. **Objective:** Evaluate the therapeutically effects off NxTxBoA in cerebral palsy (CP) spastic and/or dystonic in children. **Prospective study. Material and Methods:** 12 CP patients (8 spastic and 4 spastic/dystonic) were treated with NxTxBoA in affected muscles at least for 2 doses by up 12 months. The indication was: improve limb function, to avoid surgical correction or improve hygienic or dressing. Ashworth Spasticity Scale (ASS), functional scale for Dystonic Sindou-Millet (SMS) and O'Brien Global Assessment Scale (OGAS) were used to evaluate improvement. **Statistical Methods:** No parametric tests, Wilcoxon's rang's test and sign test were used with $p < 0.05$. **Results:** Total doses session was 3-10 U/kg. AAS showed muscle spasticity improvement in two grades in 8 patients, and one grade in the rest ($p = 0.004$). SMS showed the muscle dystonic improve up 60% in two patients improve 50% in others ($p = 0.006$). OGAS demonstrated a good correlation. Mean treatment effect during 4.8 months (rank 4 to 10 m). Two patients had side effects, general weakness, instability, and focal haematoma. **Conclusions:** Botulinum toxin type A proved a highly useful adjuvant therapy and conservative management in CP.

Key words: Botulinum-toxin A, cerebral palsy, dystonia, spasticity, children

* Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica y Neurología, HP CMN S.XXI.

** Dirección Médica APAC y Dirección de Enseñanza APAC

*** Laboratorio de seguimiento de neurodesarrollo, INP-UAM Xochimilco.

**** Unidad de investigación en movimientos anormales, HG de México

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Francisco Aguilar Rebolledo. Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica Hospital de Pediatría CMN SXXI IMSS. Cuauhtémoc 330, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06420, Tel: 56276900 Ext:3312 y 3072. Email: fran_aguilar_invest@yahoo.com.mx

Introducción

La toxina botulínica tipo A (NxTxBoA o TBA) es una proteína producida por la bacteria *Clostridium botulinum*, quien elabora 7 toxinas que pueden ser separadas serológicamente. Todas ellas son agentes neuroparalíticos muy potentes, se designan usando las primeras 7 letras del alfabeto, de la A a la G, son similares en tamaño y en estructura de subunidad pero son diferentes antigénicamente.¹

La toxina botulínica inhibe la secreción presináptica de acetilcolina en la unión neuromuscular. Después de ser interiorizada la toxina penetra en la membrana endosomal del citosol donde bloquea la secreción de acetilcolina. NxTxBoA o TBA no inhibe la síntesis ni el almacenamiento de acetilcolina, su efecto clínico es debilidad muscular.²

El retraso del inicio del efecto clínico es probablemente debido en parte a una descarga espontánea de acetilcolina. El músculo se convierte en un órgano funcionalmente denervado, se desarrolla atrofia y se empiezan a formar receptores de acetilcolina fuera de la unión neuromuscular. Dos días después de la inyección el axón terminal empieza a ramificarse y las ramas axonales proliferativas forman nuevos contactos sinápticos en las fibras musculares adyacentes.²⁻⁵ En modelos experimentales, TBA produce efectos a largo plazo que son característicos de denervación y atrofia muscular; estos efectos parecen ser parciales y reversibles.⁶

La Parálisis Cerebral Infantil (PCI) o encefalopatía fija afecta predominantemente la función motriz, produciendo una alteración de la postura y movimiento. Las secuelas incluyen espasticidad, ataxia, distonía con o sin movimientos extrapiramidales; sus repercusiones varían con el crecimiento corporal. Las opciones terapéuticas son múltiples (fármacos, fisioterapia, terapia ocupacional, ortesis, cirugía ortopédica, ayudas técnicas para la movilización, etc.), pero en la mayoría de los casos no consiguen sino paliar la discapacidad.⁷

La espasticidad, presente en casi todas las formas de PCI, se ha tratado con fármacos (baclofen, dantroleno, benzodiacepinas, tizanidina, etc). Las tendotomías quirúrgicas elongan el tendón y corrigen la posición del miembro o de la articulación tratada, pero persiste la espasticidad muscular en

otros grupos musculares lo cual ocasiona frecuentemente inestabilidad articular y postural.⁷⁻⁸ La rizotomía selectiva, la inyección de fenol o alcohol en los músculos se emplea raramente debido al dolor, las complicaciones y el hecho de que sus efectos benéficos son temporales.⁸⁻¹²

La TBA fue introducida primeramente como tratamiento del estrabismo,^{13,14} posteriormente su indicación se ha extendido a las distonías segmentarias,¹⁵⁻¹⁷ el temblor y otros movimientos anormales.¹⁸ En la espasticidad se usó por primera vez en 1989, se publicaron los resultados de la aplicación de la toxina en músculos severamente espásticos de seis pacientes adultos con hemiplejía secundaria a infarto cerebral; con éste y otros trabajos surgidos posteriormente, se pone en evidencia que la utilidad de la toxina es clara como para recomendar su uso.^{19,20} En la PCI son aún pocos los estudios abiertos²⁰⁻²⁵ y doble-ciego contra placebo que reportan mejoría de la espasticidad.^{26,27}

El objetivo de este trabajo es evaluar los resultados de la aplicación de toxina botulínica tipo A en la espasticidad y distonía en pacientes con PCI.

Material y métodos

Este estudio es abierto y prospectivo inicia en febrero de 1996 y finaliza en septiembre de 1999, en este período se han conjuntado 27 pacientes con PCI tanto espástica como distónica.²⁸ Este grupo de pacientes está dentro de una clínica neurológica de plasticidad cerebral, en la cual existe un área expresamente organizada para tratar movimientos anormales. La población de estudio reunían criterios de inclusión previamente establecidos los cuales fueron:

Un año de seguimiento, evaluaciones periódicas completas y al menos 2 aplicaciones de toxina botulínica A. La disponibilidad de la toxina en México es en presentación de 100 unidades por vial y la dilución se realizó con solución fisiológica al 0.9% en 2 y 4 mililitros. Se requiere para realizar el procedimiento: Solución salina sin preservadores, jeringas de insulina con agujas del 27 o 30, y de 25 x 32 mm para inyecciones profundas, torundas de alcohol, gasas, guantes estériles, en algunas circunstancias también se requirió de un aparato de electromiografía.²⁹

Se seleccionaron 12 pacientes con PCI, con edades de 3 a 23 años, 10 de ellos tenían entre 3 y 10 años, con una media de 7 años 2 meses. Todos los pacientes habían recibido previamente rehabilitación con distintos métodos, sin lograr resultados favorables de tal suerte que para los resultados obtenidos con la aplicación de la toxina el paciente fue su propio control.

La indicación de tratamiento fue reducir la espasticidad y la distonía, mejorar la funcionalidad (lograr el apoyo plantar neutro, evitar la flexión de rodilla o la hiperaducción de cadera, conseguir la marcha autónoma, mejorar la función del antebrazo y de la mano espástica o distónica), evitar o retrasar la cirugía correctora y mejorar la higiene y/o el vestido. Tres pacientes ya estaban programados para tenotomías.

Se excluyeron aquellos casos con contractura fija de la articulación, de modo que sólo se trataron las contracturas dinámicas. No se modificó el tratamiento rehabilitador que habían seguido y se continuó con nuevas propuestas terapéuticas rehabilitatorias.

Además se explicó a los familiares sus posibles efectos secundarios y se recabó una carta de autorización de consentimiento informado, para el uso de la toxina.

La infiltración de la TBA se realizó con o sin control electromiográfico, en general en uno o dos puntos en el vientre de cada músculo. La dosis media total por sesión fue de 147 U, con desviación estándar (DE) 91.1; rangos amplios en 35 y 400 U. La dosis total media fue de 5.4 U/kg con DE 2 U/kg y rangos entre 1 y 10 U/kg. La cantidad máxima por inyección no rebasó 0.6 mL. Las dosis mayores se usaron en la distonía del cuello.

En el cuadro I se muestra los músculos infiltrados en miembro superior y la dosis inyectada en cada músculo respecto al peso corporal.

En el cuadro II se exponen, del mismo modo, los músculos infiltrados en los miembros inferiores. Seis de los casos recibieron una sola dosis (frecuentemente en más de una extremidad), cinco casos se infiltraron en dos ocasiones y uno en tres.

Se realizó una valoración neurológica y examen neuromuscular en todos los pacientes al menos en tres ocasiones: 1). Antes del tratamiento; 2). A las 4-6 semanas del tratamiento; y 3). Antes de la dosis siguiente. En todos ellos se usaron las tres escalas, espasticidad, distonía y funcionalidad global.

Cuadro I. Músculos inyectados con NxTxBoA miembro superior y cuello (n=12)

Músculos	Número de casos	Número de infiltraciones	Dosis U/kg
Flexor Superior de los dedos	4	6	0.4 – 1.0
Palmar mayor	3	4	0.3 – 1.0
Cubital anterior	3	4	0.3 – 1.0
Pronador redondo	4	4	0.3 – 1.0
Bíceps braquial	1	2	1.0 – 3.0
Braquioradialis	1	2	1.0 – 2.0
Deltoides	2	2	0.8 – 1.0
Esternocleidomastoideo	1	3	0.3 – 0.5
Trapezio	1	4	0.3 – 0.8
Splenius Capitis	1	2	0.3 – 0.8
Elevador del omóplato	1	2	0.3 – 0.8

Cuadro II. Músculos inyectados con NxTxBoA miembro inferior (n=12)

Músculos	Número de casos	Número de infiltraciones	Dosis U/kg
Aductores del muslo	10	25	0.7 – 4.0
• Pectíneo			
• Aductor largo			
• Aductor mayor			
Isquiotibialis	8	22	0.7 – 2.0
• Semimembranosus			
• Semitendinosus			
Gemelos	8	24	0.7 – 4.0
Soleo	7	14	0.5 – 1.0
Tibial posterior	7	10	0.8 – 2.0
Peroneo Corto y Largo	2	3	0.5 – 1.0
Extensor Largo 1er dedo	2	1	0.3 – 1.0
Flexor Largo de los dedos	2	1	0.3 – 1.0

- a) Graduación de la espasticidad: escala de Ashworth modificada.³⁰
 - 0 Tono normal
 - 1 Ligera hipertonía con ligera resistencia al mover el miembro en flexión o extensión.
 - 2 Moderada hipertonía, pero aún puede mover bien el miembro pasivamente.
 - 3 Marcado aumento del tono, con dificultad para el movimiento pasivo.
 - 4 Aumento extremo del tono con el miembro rígido en flexión o extensión.
- b) Análisis de la marcha en directo y revisión posterior del video-registro. Se examinó el tipo de apoyo del pie (equino, ocasionalmente plantar, varo, valgo, aducto), la posición de la rodilla (grado de flexión) y de la cadera (grado de aducción, grave (0 a 5°), moderada (de 5 a 20°), leve (>20°).

- c) Valoración del grado de funcionalidad de los miembros superiores (aplicable tanto en espasticidad como distonía), -Sindou y Millet.³¹
- 0 Posición normal de la mano y de los dedos, con buena prensión
 - 1 Buena movilidad activa con buena prensión
 - 2 Posición normal de la mano en reposo, pero con distonía leve en el movimiento y/o prensión
 - 3 Posición normal en reposo pero marcada distonía en el movimiento o prensión
 - 4 Posición anormal en reposo y marcada alteración de la prensión
 - 5 Contractura fija con incapacidad para la prensión
- d) Graduación subjetiva de mejoría global (escala modificada de O'Brien).³²
- 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 de la función
 - 4 Mejoría marcada del tono y de la función

Los puntos A,B fueron evaluados por el neurólogo; el punto C, por el neurólogo, el médico rehabilitador y por el fisioterapeuta del niño; y el punto D fue valorado por separado por el neurólogo, el fisioterapeuta del niño y por los padres del paciente, el paciente mismo y/o sus familiares.

Manejo estadístico

Se realizaron los cálculos estadísticos mediante comparación de las medias de muestras independientes pero relacionadas, comparación de las medias de muestras pareadas, correlación de variables cuantitativas calculando el coeficiente de correlación de Pearson, y, en el caso de variables cualitativas, mediante la prueba χ^2 (con corrección de Yates si era preciso). Las pruebas no paramétricas utilizadas fueron: la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon y la prueba de los signos para evaluar la diferencia entre la valoración de Ashworth antes y después y la correlación existente en la observación de la graduación subjetiva de la mejoría global con coeficiente de correlación y análisis de coeficientes alfa.

Resultados

A cada uno de los pacientes se les aplicó la valoración de Ashworth, Sindou y Millet, y O'Brien, cada una de las escalas fueron elegidas por ser internacionalmente conocidas y con gran confiabilidad, lo cual permitió detectar diferencias palpables del tono muscular, la funcionalidad de la mano y de la marcha o posición de pie de las personas tratadas, estos resultados fueron confirmados por los terapeutas, familiares y médicos tratantes.²⁸⁻³²

El inicio de los efectos biológicos de la TBA se observó al tercero y séptimo día de la inyección, con un promedio de 5 días.

En la escala de Ashworth antes de la aplicación de TBA se encontró el tono en índice máximo en 8 pacientes y de 3 en 3 pacientes; después de la aplicación de la TBA el promedio máximo (Aumento extremo del tono) bajó a 2 (moderada hipertonía con ligera resistencia) en 8 pacientes y a 3 sólo en 2 pacientes, lo cual demostró mejoría significativa de la espasticidad $p=0.004$ (Wilcoxon). (Figura 1). De los otros pacientes espástico distónicos en tres tenían fundamentalmente distonía del cuello y en el otro coexistía distonía del cuello y del brazo. La espasticidad según la escala de Ashworth calificó en 3 antes de TBA, y mejoró a 1 después de TBA, el otro paciente de 4 mejoró a 3. Estos resultados representan una marcada diferencia en la movilidad articular, ya que se amplía el rango articular, pero aún persiste moderada hipertonía.

En cuanto a la Escala de Sindou y Millet, la valoración inicial promedio fue de 3 (Posición normal de la mano en reposo, pero distonía leve al movimiento y prensión) antes de la aplicación de TBA en 3 pacientes, en contraste con la valoración final de 1 (Buena movilidad activa con buena prensión), en el otro paciente distónico se calificó como 4 antes de TBA (posición anormal en reposo y marcada alteración de prensión) y bajó a 2 (Posición normal de la mano en reposo, pero con distonía leve al movimiento y prensión) existiendo así una diferencia significativa $p=0.006$ [prueba de los signos] (Figura 2).

La valoración subjetiva de mejoría global de O'Brien evalúa el tono y la funcionalidad de pacientes. Los resultados fueron comparados por el neurólogo, fisioterapeuta, médico de medicina física y rehabilitación y por los padres o familiares directos del paciente, lo cual permitió observar la mejoría en todos después del tratamiento con TBA.

La congruencia de esta escala de evaluación reflejó buena concordancia en general, entre padres, neurólogo, fisioterapeuta y médico especialista en rehabilitación antes de la aplicación de TBA, y posterior a la aplicación de TBA, esta concordancia fue muy buena usando medianas para el neurólogo y el médico de medicina física y rehabilitación; en contraste con una concordancia baja entre el médico y los padres, [a través del coeficiente de correlación alfa y análisis de varianza] (Figura 3). La correlación global fue de un 60% para los 4 examinadores. La leve discordancia observada entre los padres o familiares del paciente con los demás observadores, pudo ser debida fundamentalmente a las altas expectativas que se tenían después de la aplicación de TBA.

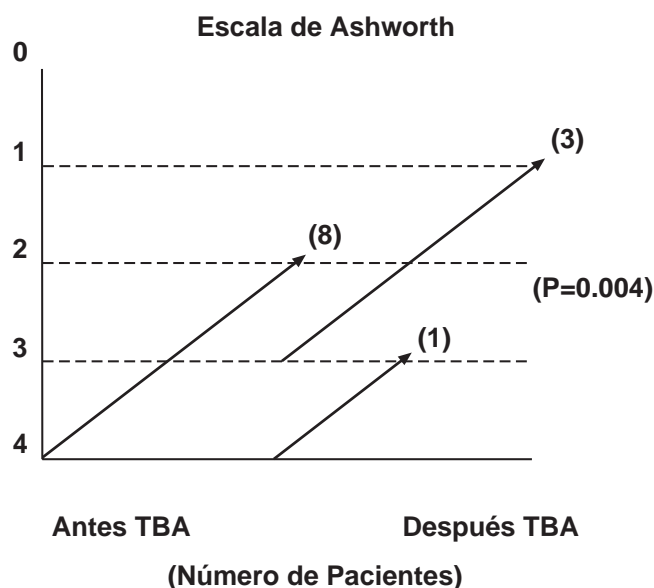


Figura 1. Resultados antes y después de la aplicación de TBA (escala de Ashworth).

Extremidad superior: Los músculos tratados en la extremidad superior fueron los que producen flexión del codo, pronación de antebrazo, flexión de codo y dedos. (Cuadro II). El número máximo de infiltraciones fue de 6 y mínimo de 2 con un promedio mayor de 4. La dosis promedio máxima de TBA fue de 1U/kg, a los músculos bíceps braquial y braquioradialis. La mínima fue de 0.3 U/kg en el pronador redondo y cubital anterior; se aplicó ade-

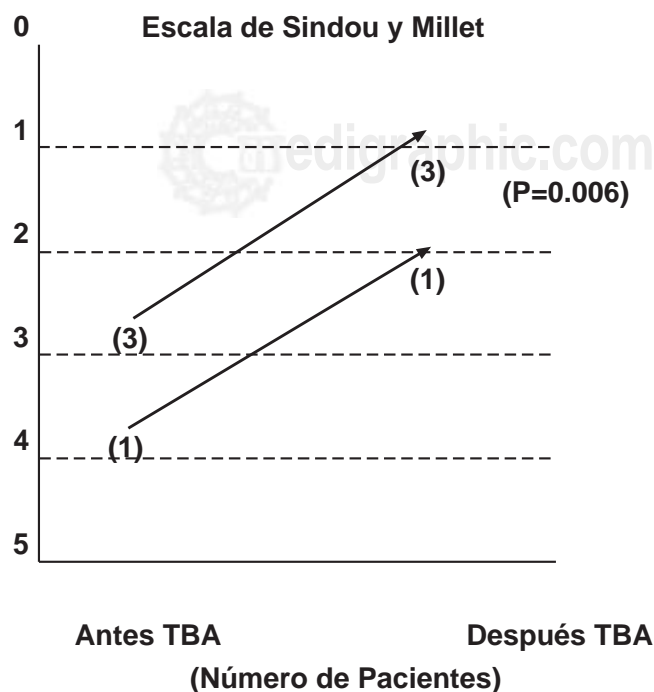


Figura 2. Resultados antes y después de la aplicación de TBA escala de Sindou y Millet.

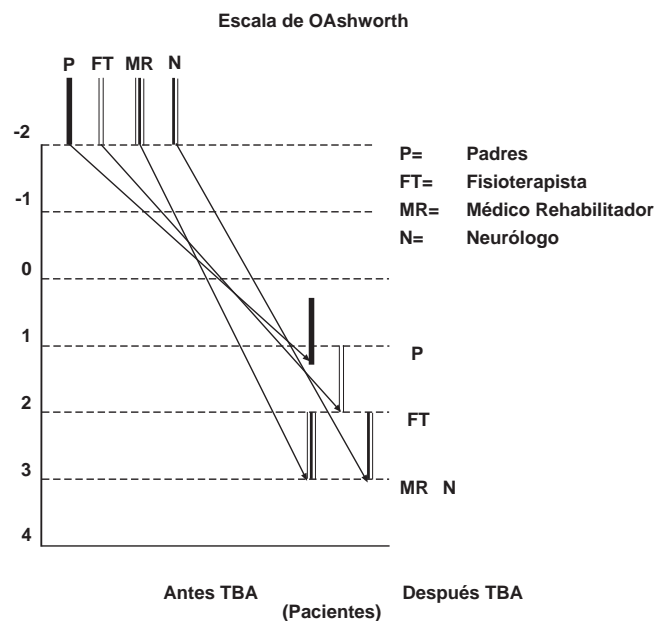


Figura 3. Resultados antes y después de la aplicación de TBA escala de O'Brien (valores en mediana).

más en el splenius capitis, esternocleidomastoideo, trapecio y elevador del omóplato con una dosis promedio de 0.4 a 0.8 U/kg por sesión. La cantidad máxima por volumen fue de 0.6 mL por inyección.

Miembros inferiores. El rango de infiltraciones fue máximo de 25 y mínimo de 18, para los músculos aductores. La dosis máxima fue de 0.7 a 4 U/kg; la mínima de 0.3 a 1.0 U/kg para cada una de las sesiones, igualmente menos de 0.6 mL por inyección.

Los músculos tratados en la extremidad inferior fueron los que producen patrón en tijera, pie varo y flexión de ortijos, lo cual dificulta notablemente la posición de pie y en la mitad de los casos el aseo (Cuadros I-II).

En los pacientes que respondieron menos a la aplicación de TBA, se puede atribuir a que tenían una deformidad más severa, como pie equino-varo-aducto, cuya causa predominante podría ser más osteo-articular y ligamentosa que muscular.

Arcos de movilidad

En cuanto a los arcos de movilidad, se consideró grave cuando el rango de limitación era mayor a 20°, moderado entre 15 y 20° y leve cuando era menor a 5°. Así antes de la aplicación, sólo los aductores de la cadera se consideraron graves y pasaron a la categoría de moderada después de la aplicación de TBA; mientras que los músculos isquiotibiales, soleo y gemelos fueron considerados moderados antes de la aplicación de TBA y después pasaron a leve permitiendo en algunos incluso el apoyo plantar neutro.

Efectos adversos. Las reacciones adversas se observaron en 3 pacientes. Las más importantes fueron la inestabilidad, disfagia y debilidad general leve. Estas manifestaciones referidas por los familiares duraron aproximadamente de 2 a 3 semanas después de la aplicación del tratamiento. El desequilibrio y la debilidad general se presentaron en la segunda semana y no correlacionaron con una mayor dosis, que la dosis promedio de 3U/kg. Un paciente presentó un hematoma posterior a la inyección en el muslo (aductores) que desapareció a las 4 semanas con medidas generales. Dos pacientes, uno con cuadriparesia espástica y otro con cuadriparesia espástico/distónica, al inyectar los músculos del cuello desarrollaron debilidad general y disfagia. Esta debilidad pudiera estar relacionada con diseminación sanguínea de TBA. Estos efectos fueron transitorios y no se requirió suspender la fisioterapia.

Discusión

Nuestros resultados confirman los comunicados en la literatura, en cuanto a la mejoría de la espasticidad, y la duración registrada por nosotros es incluso superior a la informada por otros investigadores.^{22-25,33} Sin embargo, uno de los hallazgos más importantes es el avance funcional que se logra. Para alcanzar estos resultados es necesario un análisis, previo al tratamiento, detallado de la marcha y del apoyo estático del paciente, a fin de determinar si conviene infiltrar más de un grupo muscular. Cuando se tratan varios grupos musculares, frecuentemente proporcionan una posición más fisiológica en la marcha o en el apoyo postural. Por ejemplo, la combinación de inyectar los músculos del tríceps sural; gemelos, soleo y además tibial posterior o flexor largo del dedo gordo, con el objetivo de mejorar al mismo tiempo la deformidad en equino y el varo del pie, permite una corrección más fisiológica a varios niveles: a) cambios en el estimamiento b) producción de una fuerza más balanceada, c) mayor latencia de activación, d) incapacidad, para desactivar los músculos rápidamente, e) pérdida de la inhibición recíproca entre músculos espásticos y sus antagonistas f) pérdida de la flexibilidad debido a los cambios en las propiedades intrínsecas de las fibras musculares, g) disminución del dolor secundario a la espasticidad.

Así mismo, el tratamiento combinado de aductores del muslo e isquiotibiales puede mejorar no sólo la tendencia a hiperaducción de caderas (signo de tijera), sino también la rotación interna de las piernas, lo cual permite una mejoría importante en el aseo y disminuye la posibilidad de la subluxación de cadera.

Los beneficios observados en el miembro superior fueron claros en nuestro estudio. Esto contrasta con la experiencia de otros investigadores^{24,25,34} quienes observaron menor eficacia de la TBA en la espasticidad asociada a distonía en el miembro superior; nuestros resultados quizá obedezcan al establecimiento de una terapia física planeada, posterior a la aplicación de la toxina, para estimular a los músculos que habían sufrido acortamiento y pérdida funcional y por otro lado, al uso de férulas modificadas de manera dinámica de acuerdo a la evolución funcional. Otros autores informan experiencias semejantes a las nuestras, sin mencionar

cuáles pueden ser los mecanismos para obtener esta respuesta.^{24,25,27} Consideramos que la mejoría puede relacionarse con el uso de un programa de rehabilitación intensivo y el uso de férulas dinámicas después de la inyección de TBA.

Estos resultados nos permiten sugerir la infiltración en varios músculos para lograr mejor equilibrio en la función de flexores-extensores y pronadores-supinadores, siempre que la dosis total no rebase las 10 U/kg.

En aquéllos en que solamente se pretendía la mejoría de la posición del miembro o la cadera, a fin de permitir una mayor facilidad para vestirse o asearse, los resultados también fueron positivos, y acordes con lo referido en la literatura.¹⁹⁻²²

El efecto esperado (la debilidad o relajación) varía considerablemente para una misma dosis en el mismo músculo de diferentes pacientes. Esto parece estar dado por el tiempo de evolución de la espasticidad, las medidas de rehabilitación previas y en el caso de nuestros pacientes inyectados en varias ocasiones podría indicar una sensibilidad diferente a la TBA en cada paciente, o quizás puede ser debida a un efecto técnico relacionado con la infiltración (su cercanía o alejamiento de las placas neuromotoras), lo cual puede condicionar la intensidad del efecto.³⁴ En general, la respuesta en inyecciones sucesivas fue proporcional a la dosis y, en nuestros pacientes, no se observaron efectos atribuibles a un bloqueo de la respuesta por una potencial formación de anticuerpos, como se reporta en algunos informes recientes, particularmente en los casos de distonía del cuello donde se requiere una dosis mayor.³⁵ Sin embargo, se requiere de un mayor número de pacientes para evaluar esta posibilidad.

En cuanto a los resultados de la Escala de Graduación Subjetiva de Mejoría Global, la opinión de los padres en cuanto a la expectativa de mejoría siempre fue superior a la del neurólogo, el fisioterapeuta y el médico rehabilitador; por tanto, pensamos que las escalas utilizadas, si bien son útiles, no llegan a expresar con precisión cierta disfuncionalidad del niño con PCI, y no son suficientemente sensibles para valorar grados de mejoría percibida subjetivamente por pacientes o padres. Sin embargo, creemos que en estos casos se descarta el efecto placebo, ya que el tratamiento es molesto para los niños, que lloran con las

numerosas inyecciones, al igual que para los padres (presentes en el momento de la infiltración) y los cuales también están incómodos. A pesar de esto, la calificación de la escala global es positiva, hacia la mejoría. La interrelación entre los neurólogos y rehabilitadores y médicos de medicina física, fue adecuada.

En cuanto al tiempo para conseguir un efecto más prolongado y permanente, es absolutamente necesario que el paciente reciba fisioterapia que potencie la movilidad y la fuerza de la musculatura antagonista-agonista y realice los efectos de la denervación en conjunto con el resto de grupos musculares.

Los pacientes con distonía focal cervical o de la extremidad superior requirieron dosis menores de TBA comparados con los pacientes con cuadriparesia espástica severa, aunque esto está condicionado a la edad, el peso y el tiempo de evolución.³⁶ Se puede argumentar que la eficacia de la TBA no depende solamente del volumen de músculo inyectado, sino que probablemente influya la actividad del propio músculo; esto quiere decir, que en el caso de la distonía la actividad muscular es mayor que la del músculo espástico. Por otro lado, un volumen muscular mayor asociado a una mayor actividad cuenta con un mayor número de placas motoras y esto probablemente sea importante para que la TBA ejerza su efecto.³⁴⁻³⁶

Frecuentemente los niños con PCI prácticamente no utilizan los músculos antagonistas de los músculos espásticos, de tal suerte que al permitir la relajación de estos músculos mediante la TBA no es suficiente para activarlos y esto se consigue a través de la rehabilitación. El efecto de la fisioterapia y de la TBA es sinérgico, además de los apoyos ortésicos.

Con estos resultados y los encontrados en la literatura podemos confirmar que este tratamiento es adecuado para el manejo de la espasticidad muscular y las contracturas asociadas a diversos trastornos, tales como las secuelas del traumatismo craneoencefálico, el accidente vascular cerebral, la esclerosis múltiple y la parálisis cerebral infantil, los movimientos anormales de tipo distónico de la PCI o de otras patologías.^{16-21,34}

Hay otros puntos que requieren mayor atención porque aún no están resueltos, ¿cómo evaluar mejor los resultados?: ¿cuál es la edad mínima en que puede ser útil la TBA?, ¿cuáles son los sitios

exactos de aplicación relacionados con la contractura y la dosis requerida para lograr una mayor duración del efecto?.

A pesar de ello, es posible concluir que los efectos benéficos se prolongarán y se lograrán más fácilmente, si la aplicación de la TBA se asocia con un programa de fisioterapia, electroestimulación (en el caso del pie varo-aducto con contractura severa), medidas ortésicas y la potencial asociación con cirugía ortopédica, por tanto, los mejores resultados se alcanzarán cuando se defina con precisión el problema motor focal, se conozca la acción de los músculos involucrados y todas las medidas enumeradas posteriores a la aplicación de TBA.

Asimismo, la ganancia funcional potencial debe de preverse en un consenso multidisciplinario. Uno de los conceptos más importantes es que el tratamiento con TBA debe llevarse a cabo por un médico con experiencia que conozca con claridad la neuroanatomía y la función de cada uno de los músculos que se requieren tratar.

Referencias

1. **Kao I, Drachman DB, Price DL.** Botulinum toxin: mechanism of presynaptic blockade. *Science* 1976;193:1256-8.
2. **Simpson LL.** Kinetic studies on the interaction between botulinum toxic type A and the cholinergic neuromuscular junction. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;212:16-21.
3. **Spencer RF, McNeer KW.** Botulinum toxin paralysis of adult monkey extraocular muscle. Structural alteration in orbital singly innervated muscle fibers. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1703-11.
4. American Academy of Ophthalmology Statement: botulinum toxin therapy of eye muscle disorders. Safety and effectiveness. *Ophthalmology* 1989;11:37-41
5. **Scott AB.** Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980;87:1044-9.
6. **Denislic M, Meh D.** Botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy. *Neuropediatrics* 1995;26:249-52.
7. **Jankovic J, Schwartz PA.** Botulinum toxin injections for cervical dystonias. *Neurology* 1990;40:277-80.
8. **Rice PG.** Pharmacotherapy of spasticity: some theoretical and practical considerations. *Can J Neurol Sci* 1987;14:510-2.
9. **Burke D.** Dorsal rhizotomy for cerebral palsy. *Muscle Nerve* 1995;18:126.
10. **Logigian EL, Madsen JR, Scot RM.** Dorsal rhizotomy for cerebral palsy (a reply). *Muscle Nerve* 1995;18:127.
11. **Wood KE.** The use of phenol as a neurolytic agent; a review. *Pain* 1978;5:205-29.
12. **Pélissier J, Viel E, Enjalbert M, Kotzki N, Eledjam JJ.** Chemical neurolysis using alcohol (alcoholization) in the treatment of spasticity in the hemiplegics. *Can Anesthesiol* 1993;41(2):139-143.
13. **Biglan AW, Burnstine RA, Rogers GL, Saunders RA.** Management of strabismus with botulinum toxin A. *Ophthalmology* 1989;96:935-43.
14. **Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC.** Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol* 1973;12:924-7.
15. National Institutes of Health Consensus Development. Conference Statement: Clinical use of Botulinum Toxin. *Arch Neurol* 1991;48:1294-8.
16. **Jankovic J, Orman J.** Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1987;37:616-23.
17. **Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT.** Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:633-9.
18. **Jankovic J, Schwartz K.** Botulin toxin treatment of tremors. *Neurology* 1991;41(8):1185-8.
19. **Das TK, Park DM.** Effect of treatment with botulinum toxin on spasticity. *Postgrad Med J* 1989;65:208-10.
20. **Consgrove AP.** Botulinum toxin in the management of cerebral palsy. *Eur J Neurol* 1995;2(Suppl 3):73-80.
21. **Hesse S, Lü D, Malexic M, et al.** Botulinum toxin: treatment for lower, limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1321-4.
22. **Dune JW, Heye N, Dunne SL.** Treatment for chronic limb spasticity with botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:232-5.
23. **Bhakta BB, Cozen JA, Bamford JM, Chamberlain MA.** Use of botulinum toxin in stroke patient with severe upper limb spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:30-5.
24. **Chutorian A, Root L, BTA Study Group.** A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum toxin type A (BTA) in the treatment of lower limb spasticity in pediatric cerebral palsy. *Mov Disord* 1995;10:364.
25. **Simpson DM, Alexander SN, O'Brien CF, 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.
26. **Koman LA, Mooney JF, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T.** Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum-A toxin: report of a preliminary, randomized, double blind trial. *J Pediatr Orthop* 1994;14(3):299-303.
27. **Koman LA, Mooney JF, Smith BP.** Management of cerebral palsy with botulinum toxin: a randomized double-blind study (Abstract). *Dev Med Child Neurol* 1992;34(Suppl 66):23.
28. **Ashworth, B.** Preliminary study of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner* 1964;192:540-542.
29. **Aguilar RF.** Uso clínico de la toxina botulínica en enfermedades neurológicas del niño y del adulto. En: *Avances*

- de la restauración del sistema nervioso. Ed. Vicova; México, D.F. 1994. p. 459-88.
30. **Allison SC, Abrahan LD, Petersen CL.** Reliability of the modified Ashworth scale in the assessment of plantar flexor muscle spasticity in patients with traumatic brain injury. *Int J Rehabil Res* 1996;19:67-78.
 31. **Sindou M, Millet MF.** Quantification of spasticity and limb function (based on clinical examination, and directed to adult patients). In: Sindou M, Abbot R, Kerabel Y, eds. *Neurosurgery for spasticity. A multidisciplinary approach.* Wien:Springer;1991. p. 39-46.
 32. **O'Brien C.** Management of spasticity associated with stroke. In: O'Brien C, Yablon S, eds. *Management of spasticity with botulinum toxin.* Littleton, Colorado: Postgraduate Institute of Medicine;1995.p.7-15.
 33. **Pullman SL, Greene P, Fahn S, Pedersen SF.** Approach to the treatment of limb disorders with botulinum toxin A. Experience with 187 patients. *Arch Neurol* 1996;53:617-24.
 34. **Heinen F, Wissel J, Philipsen A, Mall V, Leitis JU, et al.** Interventional Neuropediatrics: treatment of dystonic and spastic muscular hyperactivity with botulinum toxin A. *Neuropediatrics* 1997;28:307-3.
 35. **Siatkowske RM, Tyutyunikov A, Biglan AW, Scalise D, Genovese C, Raikow RB, Kennerdell JS, Feuer WJ.** Serum antibody production to botulinum A toxin. *Ophthalmology* 1993;100:1861-6.
 36. **Shaari CM, Sanders Y.** Quantifying how location and dose of botulinum toxin injections affect muscle paralysis. *Muscle Nerve* 1993;16:964-9.