

El uso de la toxina botulínica en músculos gemelos espásticos en pacientes con parálisis cerebral

Dres. G. M. ARENDAR, E. J. SAMARA*

RESUMEN

Se ha realizado una introducción describiendo a la toxina botulínica, su mecanismo de acción, el preparado comercial utilizado, y las experiencias en animales y clínicas. También se reseña la fisiopatología, evaluación y tratamiento de la espasticidad y parálisis cerebral.

Se realizaron infiltraciones de toxina botulínica en 12 músculos gemelos espásticos de 11 pacientes con diagnóstico de parálisis cerebral. Nueve con hemiplejía espástica y dos con diplejía espástica. Cinco pacientes de sexo femenino y seis de sexo masculino. La edad promedio fue de 6 años y 5 meses (4 años y 7 meses a 10 años y 10 meses). Tres pacientes fueron excluidos del estudio por no tener el seguimiento completo. La dorsiflexión activa con rodilla en extensión inicial fue de $-24,4^\circ$ (-10° a -45°); con rodilla en flexión: $-24,4^\circ$ (-45° a 0°). La dorsiflexión pasiva con rodilla en extensión inicial fue de $4,44^\circ$ (-20° a 15°); con rodilla en flexión: $11,67^\circ$ (0° a 30°). La dorsiflexión activa con rodilla en extensión a los 6 meses fue $-23,9^\circ$ (-15° a -40°), (inicial: $-24,4^\circ$); con rodilla en flexión: $-4,4^\circ$ (-20° a -30°) (inicial: $-24,4^\circ$). La dorsiflexión pasiva con rodilla en extensión a los 6 meses fue de $13,33^\circ$ (0° a 30°) (inicial: $4,44^\circ$); con rodilla en flexión: $28,33^\circ$ (5° a 40°) (inicial: $11,67^\circ$). En ambos casos la mayor mejoría fue en la cuarta visita, con un valor promedio de $17,22^\circ$ y $31,11^\circ$, respectivamente.

Creemos que la toxina botulínica es un medio no quirúrgico efectivo para reducir la espasticidad en gemelos de pacientes con parálisis cerebral. Se obtuvieron mejorías en los rangos de motilidad pasiva, espasticidad y marcha. Pensamos que la reducción del tono obtenida puede ser combinada con terapia física, yesos y ortesis; para mejorar los resultados.

El único efecto adverso encontrado fue debilidad en el miembro inyectado en un paciente, que cedió espontáneamente.

SUMMARY

In the introduction we describe the botulinum toxine, its mechanism of action, the preparation; animal experimentation and clinical applications. Spasticity and cerebral palsy pathophysiology, evaluation and treatment are also revised.

We injected the toxin in 12 spastic gastrocnemius in 11 patients with cerebral palsy. Nine with spastic hemiplegia and two with spastic diplegia. Five females and 6 males. Mean age: 6 years and 5 months (4 years and 7 months on 10 years and 10 months). Three patients without complete examinations were excluded. Initial ankle active dorsiflexion with knee extended was: -24.4° (-10° to -45°); with knee flexed was: -24.4° (-45° to 0°). Initial ankle passive dorsiflexion with knee extended was: 4.44° (-20° to 15°); with knee flexed was: -11.67° (0° to 30°). Six months later, final ankle active dorsiflexion with knee extended was: -23.9° (-15° to -40°); with knee flexed was: -4.4° (-20° to 30°).

* Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital Nacional de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan, Combate de los Pozos 1881, Buenos Aires.

Initial ankle passive dorsiflexion with knee extended was: 13.33° (0° to 30°); with knee flexed was: 28.33° (5° to 40°). In both cases, the best results were found at visit number four, mean 17.22° and 31.11°.

Botulinum toxine is an effective, non-surgical, treatment option for reduction of gastrocnemius spasticity in patients with cerebral palsy. We found improvements in passive range of motion, spasticity and gait. The results may improve combining the toxine tone reduction with physical therapy, casts, and orthosis.

Transient leg weakness was found in one patient, and resolved without treatment.

INTRODUCCIÓN

Toxina botulínica

La toxina botulínica es una proteína producida por un bacilo Gram positivo anaerobio, formador de esporas, el *clostridium botulinum*. Las esporas de estos bacilos se encuentran ampliamente difundidas en distintos tipos de suelos, en todo el mundo. Existen diferentes cepas de *clostridium botulinum* clasificadas de acuerdo con la antigenicidad de las toxinas que producen: A, B, C1, C2, D, E, F y G. Las toxinas responsables de la afección en humanos son las A, B y E. Son producidas en la bacteria como una cadena única de 150.000 Daltons, que es activada al dividirse en una cadena pesada de aproximadamente 100.000 Daltons unida por una unión disulfato a una cadena liviana de 50.000 Daltons asociada a una molécula de zinc¹¹.

Al ser ingeridas, estas toxinas producen una parálisis bulbar descendente y parálisis en el músculo estriado, con frecuencia mortal.

El mecanismo de acción consiste en el bloqueo de la transmisión neuromuscular en las fibras nerviosas colinérgicas a nivel presináptico. Se describe una secuencia de tres pasos: 1°, unión al terminal axonal; 2°, internalización; y 3°, inhibición de la liberación del neurotransmisor. La unión a la membrana axonal se produce mediante la porción terminal C de la cadena pesada, con especificidad colinérgica, mediante la unión a un receptor específico. Mediante la porción terminal N de la cadena pesada se produce la internalización por un mecanismo de translocación de la cadena liviana (responsable de la inhibición de la neurotransmisión) a través de la membrana citoplasmática. La neurotransmisión se lleva a cabo mediante la unión y fusión de las vesículas presinápticas (donde se almacena la acetilcolina), con la membrana presináptica, liberando la acetilcolina en la unión neuromus-

cular. Este proceso está mediado por distintas proteínas: la NSF (N-ethylmaleimide) es una proteína citoplasmática que forma parte del complejo de fusión; las proteínas solubles asociadas a las NSF, o SNAP, también citoplasmáticas, sirven de unión y estabilizan el complejo NSF. Los receptores SNAP, o SNARES, se encuentran en las membranas de las vesículas y en la membrana citoplasmática, e incluyen las proteínas asociadas a la membrana vesicular (VAMP / Sinaptobrevin) y las proteínas asociadas a la membrana citoplasmática (SNAP 25 y Syntaxin). Se ha demostrado que las toxinas botulínicas tipos A, D y E son endoproteasas zinc-dependientes, específicas para las proteínas que componen el complejo de unión y fusión de las vesículas presinápticas. Los tipos A y E dividen específicamente a la SNAP 25, y el tipo D divide a la VAMP / Sinaptobrevin. El captopril, un inhibidor de las endopeptidasas zinc-dependientes, bloquea completamente la actividad proteolítica de la toxina botulínica^{2,13}.

No se altera la reactividad muscular a la acetilcolina aplicada directamente en la placa neuromuscular. La parálisis producida es revertida, luego de varios meses, por reinervación por brotes axonales.

Se transcribe un cuadro con las proteínas que forman el complejo de unión y fusión de las vesículas presinápticas, su función y tipo de toxina que la afecta. También un esquema de la liberación de la acetilcolina tomado del trabajo de Sollner y Rothman^{2,13,47} (Cuadro 1, Figuras 1 y 2).

Botox®

Es el nombre comercial de la toxina utilizada con fines terapéuticos. Se presenta en forma de una sustancia cristalina estable, liofilizada, estéril; producida a partir de un cultivo de cepa Hall de *clostridium botulinum*. Cada ampolla (Botox®) contiene 100 unidades (U) de toxina botulínica de tipo A, 0,5 mg de

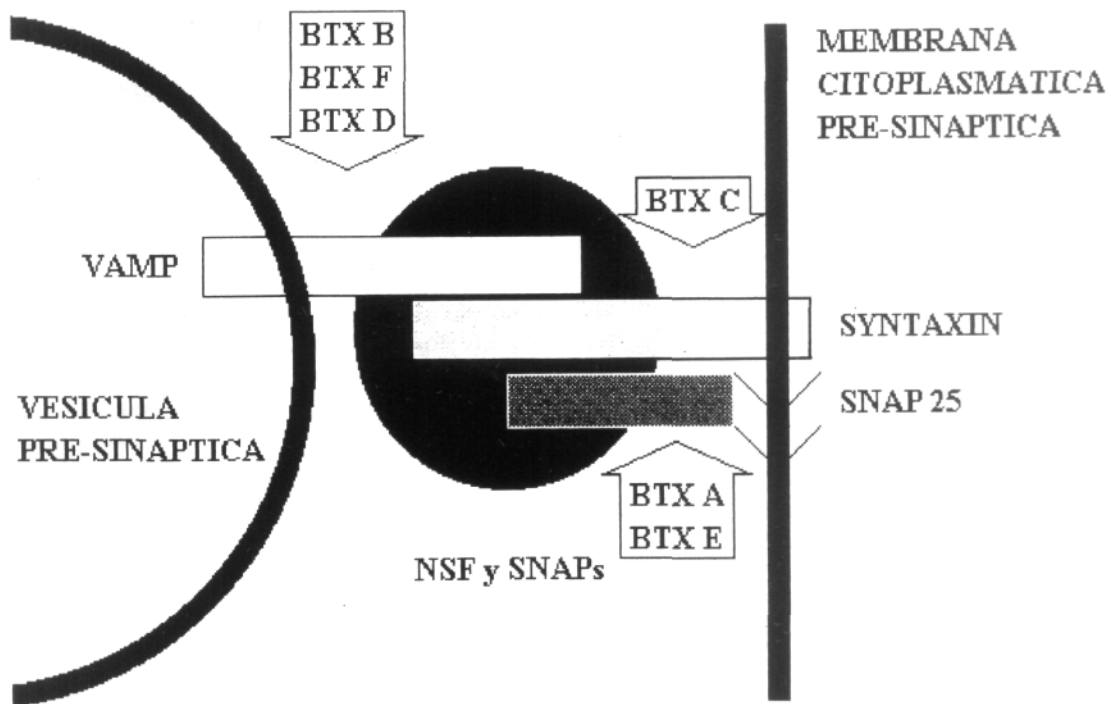


Fig. 1. Esquema del complejo proteico de fusión y niveles de acción de la toxina botulínica (BTX).

albúmina humana, y 0,9 mg de cloruro sódico. Una unidad corresponde a la dosis letal media (DL/50) para un ratón hembra Swiss-Webster de 18-29 gramos. Para su uso debe ser reconstituido con solución salina sin conservantes y se lo utiliza en forma intramuscular.

En dosis terapéuticas la toxina produce una denervación localizada en el sitio de inyección. Hay evidencias de efectos centrales además de los locales; se ha encontrado toxina botulínica radioactiva en secciones medulares contralaterales al miotoma correspondiente a las zonas

CUADRO 1
PROTEÍNAS QUE INTERVIENEN EN EL COMPLEJO DE UNIÓN Y FUSIÓN DE LAS VESÍCULAS PRESINÁPTICAS

Proteína	Localization	Acción	BTX
NSF (N-ethylmaleimide)	Citoplasmática	Fusión de la vesícula a la membrana presináptica	
SNAP (prot. soluble, asoc. a NSF. alfa, beta, gamma)	Citoplasmática	Prto. de Unión al complejo NSF Alfa interac. con el receptor. Gama estabiliza el complejo. Beta en SNC.	
SNAP 25 Sinaptosoma asoc. a la prot. SNARE (receptor SNAP)	Citoplasmática y membrana citoplasmática	Interac. con NSF promoviendo la fusión vesicular con la memb pre-sináptica	Tipo A Tipo E
VAMP / Synaptobrevin (prot. vesicular asoc. a membrana) SNARE	Membrana vesicular	Interac. con NSF promoviendo la fusión vesicular con la memb. pre-sináptica	TipoB TipoF TipoD
Syntaxin SNARE	Citoplasmática y membrana Citoplasmática	Interac. con NSF promoviendo la fusión vesicular con la membrana pre-sináptica	TipoC
Synapto-gamin	Membrana vesicular		

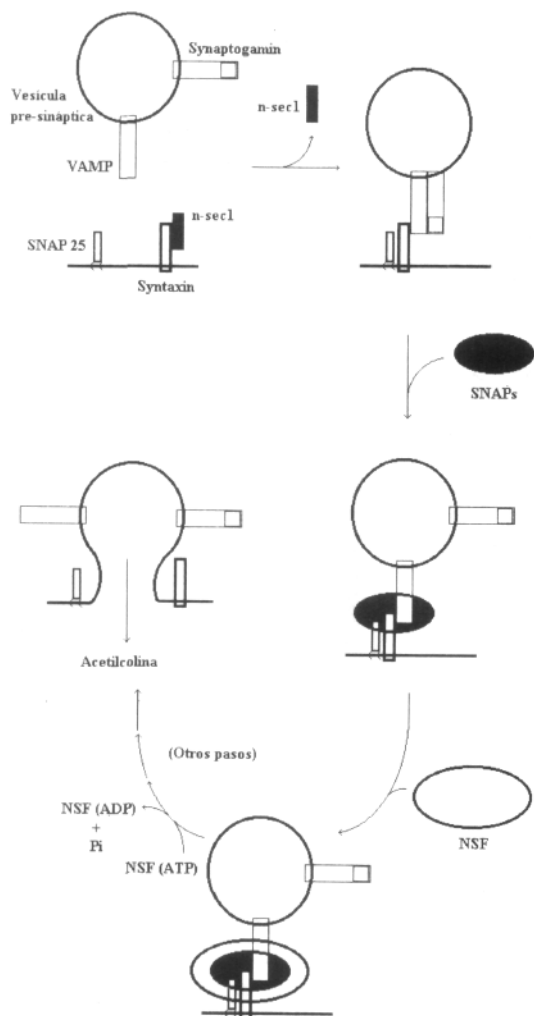


Fig. 2. Esquema del modelo hipotético de la acción de los receptores SNAP (SNARES) en el proceso de unión y fusión.

inyectadas, demostrando el transporte axonal de la toxina.

El efecto de la toxina aparece aproximadamente al tercer día, y el pico se da entre las 2 y 4 semanas, siendo la duración de aproximadamente de 3 a 4 meses.

Precauciones, interacciones y contraindicaciones: aunque la toxina botulínica se está utilizando desde 1980, los efectos a largo plazo aún se desconocen. Se describieron cambios electromiográficos en fibras aisladas y en algunos reflejos cardiovasculares, sin significancia clínica. Se describió un caso de colecistitis precipitado por inyecciones de toxina botulínica; en estudios posteriores se comprobó que las inyecciones de toxina botulínica pueden enlentecer el vaciamiento de la

vesícula biliar, y de esta manera alterar la función vesical⁴². Se recomienda proceder con precaución en pacientes portadores de miastenia gravis, síndrome de Eaton-Lambert y esclerosis lateral amiotrófica. Pacientes con enfermedad de Charcot-Marie-Toot y esclerosis lateral amiotrófica, han sido tratados sin un aumento de la debilidad general. Los aminoglucósidos interfieren en la transmisión neuromuscular y pueden potenciar el efecto de la toxina botulínica^{2,13}.

Efectos adversos: se han descrito en 10 a 20% de los pacientes mialgias durante uno o dos días luego de la inyección de grandes dosis. No se han descrito reacciones alérgicas hasta la fecha. Aparecen anticuerpos a la toxina botulínica entre el 5 y 40% de los pacientes tratados con grandes dosis a lo largo de varios años; sólo el 5% presenta resistencia al tratamiento con anticuerpos positivos. Se encuentra en estudio la utilización de toxina tipo F, y tipo B en pacientes con resistencia a la tipo A. Aún no se han descrito anticuerpos en pacientes tratados por espasticidad^{11,50,51}.

Experiencias en animales

A. P. Cosgrove y H. K. Graham comprobaron que la toxina botulínica A impide el desarrollo de contracturas en el ratón con espasticidad hereditaria¹⁴.

Scott y Suzuki establecieron que la dosis letal 50 parenteral intramuscular en monos es de 39 U/kg de peso (la establecida por Herretero es de 40 U/kg)²¹. Extrapolando la dosis letal 50 hallada en monos, la dosis letal 50 en un humano adulto sería aproximadamente 3.000 U/kg¹¹.

Lamanna y colaboradores estudiaron los efectos cardíacos de la toxina botulínica y hallaron que la dosis cardiotoxica en perros es de 4.000.000 U³³.

Rosenfeld utilizó toxina botulínica en gemelos de ratas sometidas a elongación de miembros inferiores para prevenir contracturas secundarias a elongación⁴¹.

Borodic y colaboradores evaluaron el gradiente de difusión de la toxina botulínica en músculos dorsales anchos de ratón luego de su inyección intramuscular. Utilizaron la actividad de la acetilcolinesterasa como marcador biológico. Normalmente sólo se la encuentra en la unión neuromuscular, pero en músculos denervados aparece una expansión de su actividad sobre la fibra muscular. Encontraron que la difusión de la actividad de

la acetilcolinesterasa se extendía hasta 30 mm del sitio de inyección y que el gradiente era dosis-dependiente; no encontraron actividad más allá de los 45 mm⁶.

Shaari y colaboradores utilizaron otro marcador: el nivel de glucógeno en la fibra muscular. Normalmente luego de la estimulación neuromuscular existe una depleción de glucógeno intracelular, lo que no sucede en el músculo denervado. Inyectaron músculos tibiales anteriores de ratas y encontraron que la toxina difundía en el tejido muscular y a través de la fascia, lo que explicaría la afección de músculos vecinos al sitio de inyección. También comprobaron que las inyecciones cercanas a la placa neuromuscular producen mayor denervación^{43,44}.

Uso clínico⁵¹

En 1981, Scott y colaboradores fueron los primeros en utilizar la toxina botulínica para debilitar los músculos extraoculares en el tratamiento incruento del estrabismo. Posteriormente se extendió su uso en el tratamiento del blefaroespasma. Durante los últimos años se han descrito distintas aplicaciones en distonías faciales, espasmos, disfonía espasmódica y tortícolis. Se están realizando estudios en el tratamiento de distonías focales y generalizadas y en espasticidad.

La FDA (Food and Drug Administration, USA) ha aprobado el uso de la toxina botulínica A en el tratamiento del estrabismo, blefaroespasma y espasmos hemifaciales.

Actualmente se está utilizando la toxina botulínica en enfermedades neurológicas que tienen en común el aumento del tono muscular y/o contracturas.

Distonías craneofaciales

Blefaroespasma: es una distonía facial caracterizada por parpadeo persistente, constante e involuntario; puede estar acompañada de sensación de calambres alrededor de los ojos, y espasmos de los músculos paranasales y de las cejas. Junto con contracciones de la musculatura perioral y otros músculos constituyen el síndrome de Meige. Entre las opciones terapéuticas se encuentran los antagonistas dopaminérgicos, neurolépticos, benzodiazepinas y otros sedantes, thihexphenidil y baclofen, mejorando los síntomas en el 20 a 30% de los pacientes, además de sus efectos adversos. La

cirugía de denervación selectiva del nervio facial y miomectomía periorbicular. La toxina botulínica ha sido probada como el tratamiento de elección en el blefaroespasma. Desde 1990 han sido tratados más de 7.500 casos; una población de 665 pacientes en 17 trabajos han tenido buenos resultados entre el 70 y 100% de los casos. Se utilizan 12,5 U por ojo, infiltradas en forma intramuscular. El efecto se observa entre uno y tres días y dura entre uno y seis meses, repitiéndose la infiltración cada tres meses. No ha habido producción de anticuerpos ni complicaciones sistémicas en pacientes tratados continuamente durante seis años y medio.

La infiltración puede ser guiada por electro-miografía (EMG), con una aguja cubierta con teflón, para asegurarse que el sitio de infiltración corresponda al tejido muscular.

Distonía oromandibular o síndrome de Meige: es una distonía focalizada, caracterizada por contracciones repetitivas, bruscas e irregulares de la musculatura maxilar, lingual y orofaríngea. El tratamiento con toxina botulínica es similar al del blefaroespasma, utilizando una dosis total de 30 a 60 U. Para infiltrar el masetero y el músculo temporal se recomienda el uso de EMG.

Estrabismo: la infiltración de la musculatura extraocular fue la primera indicación de toxina botulínica. Se utiliza la infiltración guiada por electromiografía y se obtienen buenos resultados en el 85% de los casos.

Espasmos hemifaciales: se manifiestan por contracciones clónicas o hiperactivas de los músculos faciales. Pueden aparecer luego de un traumatismo de cráneo, secundarios a una lesión tumoral o ser idiopáticos; éstos se relacionan con malformaciones vasculares que comprimen o irritan a las raíces del nervio facial en la fosa posterior; se describen buenos resultados con la descompresión quirúrgica de las mismas. El tratamiento con toxina botulínica es una alternativa terapéutica que evita los riesgos de un abordaje a la fosa posterior, considerándose como el tratamiento de elección. Dutton, en un trabajo con 87 pacientes y 539 tratamientos, ha tenido buenos resultados (utilizando una escala de 0 a 4 obtiene una mejoría de 3,2 a 0,1).

Desórdenes laríngeos

Disfonía espasmódica: su fisiopatología es desconocida; se describen dos tipos: disfonía aductora, y abductora, de acuerdo con los músculos afectados. No hay buenos resultados con los tratamientos médicos y variables con los quirúrgicos, en contraste con los obtenidos con toxina botulínica. Se realiza la infiltración guiada por EMG del músculo tiroaritenoido (disfonía aductora).

Distonía cervical o tortícolis espasmódica: es una distonía de los músculos de la nuca con desviación de la cabeza en cualquier dirección. Puede haber remisión espontánea en un 10% de los casos en el primer año de afección. Existen tratamientos con terapia física, farmacoterapia, y quirúrgico, miotomías y denervación. Se han realizado 8 trabajos con 434 pacientes y más de 1.000 tratamientos, con buenos resultados entre el 53 y 90% de los casos.

En un informe de la American Academy of Neurology Therapeutic and Technology Committee se llega a las siguientes conclusiones:

1) La toxina botulínica ha sido probada como un tratamiento *seguro y eficaz* para el blefarospasmo y puede ser ofrecido como primera opción de tratamiento.

2) La toxina botulínica ha sido probada como un tratamiento *seguro y eficaz* para la distonía cervical.

3) En pacientes seleccionados, y adecuadamente realizadas, las inyecciones de toxina botulínica en el complejo muscular de las cuerdas vocales han sido aceptadas como un tratamiento *seguro y eficaz* en la distonía laríngea aductora, siendo promisorio en la distonía laríngea abductora.

4)(a) Inyecciones locales con toxina botulínica en los músculos masetero y temporal son aceptadas como un tratamiento *seguro y eficaz* en la distonía con cierre de mandíbula.

(b) El tratamiento con toxina botulínica en distonía con desviación y apertura de mandíbula es promisorio, pero aún se necesita mayor experiencia.

(c) El tratamiento con toxina botulínica en distonía lingual es promisorio, pero existe riesgo de disfagia.

5) Inyecciones locales con toxina botulínica en los músculos faciales son aceptadas como un tratamiento *seguro y eficaz* en los espasmos faciales.

El uso de la electromiografía es especialmente útil y necesario en los casos en que la identificación del músculo a inyectar sea difícil por distintos factores: el tamaño del músculo (estrabismo), su profundidad y relaciones anatómicas (masetero). Se utiliza una aguja cubierta con teflon, a excepción de la punta, que se utiliza como electrodo conectándola al electro-miógrafo³.

Espasticidad - Parálisis cerebral

La espasticidad es una alteración motora caracterizada por un aumento en los reflejos tónicos de estiramiento velocidad-dependientes, que resulta de un procedimiento intraespinal anormal de las aferencias, como un componente del síndrome de motoneurona superior. A esta definición se le pueden agregar otros síntomas positivos, como espasmos flexores o extensores, el signo de la navaja, Babinsky, otros reflejos cutáneos exagerados (nociceptivos, reacción flexora), hiperreflexia autonómica, y contracturas. Dentro de los síntomas negativos encontramos: parestesia, diskinesia, falta de destreza (no puede realizar movimientos de los dedos en forma independiente) y fatigabilidad. Este conjunto de signos y síntomas constituyen el síndrome de motoneurona superior o parestesia espástica⁵⁵.

Se asume que esta alteración está causada por la liberación de centros motores inferiores del control inhibitorio de los centros motores superiores, pero la fisiopatología de la espasticidad aún no está completamente aclarada.

Los reflejos de estiramiento tienen un papel importante en la regulación del tono muscular; su centro de integración se encuentra en la médula espinal. Clásicamente se describen como monosinápticos, con su aferencia desde los receptores musculares, hasta el asta posterior, y su eferencia en la motoneurona alfa en el asta anterior. Los receptores musculares son sensibles a cambios de longitud y a la velocidad de cambio de longitud. Los husos neuromusculares tienen dos tipos de fibras: fibras con bolsas de núcleos y fibras con cadenas de núcleos. Las primeras están inervadas por motoneuronas gama-d (dinámicas) y transmiten cambios rápidos de longitud a la médula espinal por fibras tipo Ia. Las segundas están inervadas por motoneuronas gama-s (estáticas) y transmiten cambios lentos de longitud a la médula espinal por fibras tipo Ia y II. Las aferencias tipo Ia se conectan con las motoneuronas alfa que inervan al mismo músculo y

músculos sinergistas; las aferencias tipo II se conectan con interneuronas en la médula espinal que intervienen en sistemas de control de los reflejos de estiramiento. Por intermedio de las motoneuronas gama dinámicas o estáticas se controla la sensibilidad de estos receptores a cada tipo de estímulo. Los aparatos de Golgi son receptores ubicados en el tejido conectivo en la unión musculotendinosa, son sensibles a la tensión muscular e inhiben a las motoneuronas alfa de músculos agonistas por intermedio de fibras tipo Ib y facilitan a los músculos antagonistas. Dentro del centro de integración en la médula espinal encontramos las aferencias de los centros superiores, corticoespinales, vestibuloespinales, rubroespinales y reticuloespinales; y las locales, la inhibición recurrente de las células de Renshaw, la inhibición recíproca, la inhibición no-recíproca (Ib), la inhibición presináptica de las aferencias, aumento de la actividad de las fibras gama y otros mecanismos de regulación aún no bien dilucidados^{19,49,55}.

Otro enfoque en el estudio de la regulación de los reflejos de estiramiento es el análisis de los neurotransmisores que intervienen en dicho proceso. Dada la complejidad y continua revisión de estos datos se transcribirá un cuadro con los neurotransmisores encontrados en la médula espinal y la actividad que median; y un cuadro con los agonistas y

CUADRO 2
NEUROTRANSMISORES ENCONTRADOS EN LA MEDULA ESPINAL

Actividad segmentaria	Neurotransmisor
Motoneurona alfa	Acetilcolina
Ia EPSPs	EAAAs (glutamato, aspartato)
Ia, interneuronas inhibitorias	Glicina
Inhibición por cél. Renshaw	Glicina
Inhibición presináptica	GABA
Vías polisinápticas	EAs, Serotonina, Sust. P, TRH
Actividad descendente	Neurotransmisor
Retículoespinal (RST)	NE (—); E, D, serotonina (+)
Rubroespinal	EAAAs?
Vestibuloespinal	EAAAs?
Corticoespinal	EAAAs?

Abreviaturas: EPSPs: Potenciales postsinápticos excitatorios. EAAAs: Aminoácidos excitatorios. E: Epinefrina. NE: Norepinefrina. D: Dopamina. TRH: Hormona liberadora de tirotrófina. GABA: Acido gama-aminobutírico.

antagonistas de estos neurotransmisores⁵⁵ (Cuadros 2 y 3).

Aún se necesita más investigación básica para determinar las alteraciones bioquímicas y electrofisiológicas, que intervienen en la aparición de la espasticidad⁴⁹.

La evaluación clínica de la espasticidad se basa en la resistencia experimentada al estirar pasivamente un músculo. Existen varias clasificaciones; una de las más utilizadas es la clasificación de Ashworth^{4,8,11,17,22,46}, que divide esta resistencia en cinco grupos:

1. Tono normal.
2. Aumento leve del tono, dando una pequeña resistencia cuando la parte afectada es movilizada.
3. Aumento moderado del tono, movilización pasiva moderadamente difícil.
4. Aumento marcado del tono, movilización pasiva marcadamente difícil.
5. Miembro rígido, parte afectada en flexión o extensión.

Chutourian y Root utilizaron una modificación de esta clasificación, dividiendo el grupo I¹¹:

CUADRO 3
AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE LOS NEUROTRANSMISORES ENCONTRADOS EN LA MEDULA ESPINAL

Neurotransmisor	Agonista
Acetilcolina	Nicotina, dstina
EAAAs (glutamato, aspartato)	NMDA, AMPA
Glicina	Treonina
GABA receptores tipo A	Benzodiazepinas, barbitúricos
GABA receptores tipo B	Baclofen
Serotonina	Sumatriptan, buspirona, LSD
Opioides	Morfina, otros opioides
Neurotransmisor	Antagonista
Acetilcolina	Trimetorfán
EAAAs (glutamato, aspartato)	2APV, PDA, Gama DG, MK801
Glicina	Estricnina, toxina tetánica
GABA receptores tipo A	Picrotoxina, bicuculina
GABA receptores tipo B	Fadofen, A. delta aminovale- riano
Serotonina	Tricídicos, clozapina, clomipramina
Opioides	Naloxona, naltrexona
NE	Fenoxibenzamina
Agmatina?	Clonidina > tiazidina como agonista alfa2 e imidazolínico

Abreviaturas: EAAAs: Aminoácidos excitatorios. LSD: Acido lisérgico. NE: Norepinefrina. NMDA: N-metil D-aspartato. GABA: Acido gama-aminobutírico.

- 0. Tono normal.
- 1. Aumento leve del tono, dando una pequeña resistencia cuando la parte afectada es movilizada a través del resto (menos de la mitad) del rango de movimiento.
- 2. Aumento moderado del tono, movilización pasiva moderadamente difícil.
- 3. Aumento marcado del tono, movilización pasiva marcadamente difícil.
- 4. Miembro rígido, parte afectada en flexión o extensión.

Bohannon y Smith han hecho una modificación en la escala de Ashworth, en la cual agregan un grupo más⁸:

- 0. Hipotónico: tono menor al normal.
- 1. Normal: no hay aumento del tono.
- 2. Leve: aumento leve del tono, dando una pequeña resistencia cuando la parte afectada es movilizada en menos de la mitad del rango de movimiento.
- 3. Moderado: aumento moderado del tono, movilización pasiva moderadamente difícil.
- 4. Severo: aumento marcado del tono, movilización pasiva marcadamente difícil.
- 5. Extremo: miembro rígido, parte afectada en flexión o extensión.

La escala de Oswestry, utilizada por Das y Park¹⁶, tiene seis grupos:

- 0. Sólo espasticidad, sin movimiento voluntario.
- 1. Espasticidad muy severa, movimiento muy pobre.
- 2. Espasticidad severa, movimiento pobre.
- 3. Espasticidad moderada, movimiento regular.
- 4. Poca espasticidad, movimiento bueno.
- 5. Sin espasticidad, movimiento normal.

Se han hecho intentos de evaluación de la espasticidad por medios mecánicos, midiendo relaciones entre el torque y el grado de movimiento y medición de reflejos con martillos mecánicos, pero los resultados no se correlacionan bien con los síntomas de los pacientes.

Otras investigaciones relacionan distintos aspectos funcionales de la espasticidad. Powers y colaboradores han medido el torque en un ángulo estándar, con velocidad angular constante, y sugieren que la medición del umbral del reflejo de estiramiento se correlaciona bien con la condición clínica del paciente.

La medición del número de espasmos espontáneos es de utilidad, cuando constituyen la principal molestia del paciente.

Benecke y colaboradores y Conrad y colaboradores estudiaron las funciones reflejas de la médula espinal en actividades de la vida diaria, situaciones en que la espasticidad afecta más el desempeño de los pacientes.

El electromiograma multicanal tomado en una bicicleta ergométrica o caminando y el laboratorio de marcha nos pueden aportar datos más útiles que estudios realizados en reposo^{15-30,55}.

El tratamiento médico útil de la espasticidad incluye el baclofen, diazepam, dantrolene, clonidina y tizanidina; también existen otras drogas que aún no han probado convincentemente su utilidad (tetrazepam, memantine, mexitilene, ivermectin, etc.).

El baclofen y el diazepam son agonistas GABA, un neurotransmisor que interviene en la inhibición presináptica; tienen la desventaja de producir efectos en el sistema nervioso central, como sedación y debilidad difusa. Se están realizando experiencias con el uso de baclofen intratecal mediante el implante de una bomba de infusión. El dantrolene inhibe la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico, disminuyendo la fuerza de la contracción muscular. Sus efectos adversos incluyen la debilidad generalizada, y es potencialmente hepatotóxico. La clonidina y probablemente la tizanidina actúan como agonistas alfa 2 adrenérgicos, aumentando la inhibición mediada por noradrenalina, a nivel pre y postsináptico; también tienen un efecto directo sobre los receptores noradrenérgicos imidazolínicos. A nivel del asta posterior, por efecto alfa 2, producen analgesia al inhibir la liberación de sustancia P, lo que disminuiría los espasmos y reflejos flexores^{7,9,55}.

La toxina botulínica es una nueva opción terapéutica específica que a través de la denervación química de la unión neuromuscular disminuye el tono en músculos espásticos.

En el pasado se han utilizado inyecciones de fenol y alcohol con el mismo objetivo, pero producen irritación y destrucción de tejidos, lesionan tanto fibras motoras como sensitivas, y traen dolor local y fibrosis.

Dentro de los tratamientos no farmacológicos, la terapia física sigue ocupando un lugar importante en el tratamiento de la espasticidad.

Las neurectomías han sido dejadas de usar por el riesgo de contracturas secundarias a denervación. Secundariamente a la neurectomía del nervio obturador, utilizada en la contrac-

tura de los músculos aductores, se han descrito deformidades en abducción de cadera más incapacitantes que la deformidad original.

Las rizotomías, rizotomías selectivas, y más recientemente la sección microquirúrgica de la zona de entrada de las raíces dorsales de las fibras nociceptivas, se utilizan en el tratamiento de la espasticidad, disminuyendo las aferencias medulares que intervienen en los reflejos de estiramiento^{7,9,10,55}.

Parálisis cerebral

La parálisis cerebral puede ser definida como un desorden motor que afecta la postura y el movimiento causado por una lesión no-progresiva en el cerebro inmaduro. Se la puede clasificar en espástica, disquinética, atáxica y mixta (American Academy of Cerebral Palsy, Minear, 1956)¹⁹. Se presume que el daño cerebral produce una pérdida de la inhibición supraespinal de los reflejos de estiramiento (ver espasticidad), aunque otros mecanismos fisiopatológicos pueden estar involucrados. La hemisección medular en ratas neonatales produce un aumento de las fibras en las raíces posteriores, por lo que se podría suponer que la espasticidad estaría relacionada con un aumento en las aferencias medulares⁷.

La disfunción motora en la parálisis cerebral está causada por debilidad, pérdida de la destreza motora, alteraciones de la propiocepción, contracturas de músculos y articulaciones, irradiación refleja y espasticidad⁷.

Clínicamente encontramos una espasticidad fásica y otra tónica. La espasticidad fásica está dada por la contracción de fibras musculares tipo lib, que producen contracciones rápidas pero no sostenidas. Están inervadas por motoneuronas alfa del asta anterior que reciben aferencias monosinápticas (Ia), directamente de las fibras con bolsas de núcleos de los husos neuromusculares. Esta espasticidad es la primera en aparecer en niños con parálisis cerebral, y precede en meses o años a la espasticidad tónica. La contractura que produce es reductible y no estaría relacionada con la restricción del crecimiento muscular. La espasticidad tónica está dada por la contracción de fibras musculares tipo I, que producen contracciones lentas y sostenidas. Los husos neuromusculares en los músculos tónicos continúan despolarizándose mientras dure el estímulo de estiramiento; estos músculos son utilizados en

el control postural y como músculos anti-gravitatorios; su tono está regulado por el cerebelo que recibe aferencias de los husos neuromusculares por los haces espinocerebelosos.

El estímulo para el crecimiento del músculo está dado por la somatotrofina y la elongación. El músculo con espasticidad tónica tiende a mantener su longitud mínima y a resistir cualquier intento de elongación; también está aumentada la inhibición recíproca de los antagonistas, y por lo tanto éstos se elongan y debilitan, mientras que los agonistas (espásticos) tienden a acortarse, produciendo desbalances musculares, contracturas musculares y articulares y restricción del crecimiento.

El crecimiento muscular se realiza por adición de sarcómeros en los extremos de las miofibrillas. En la longitud funcional del músculo, los filamentos de actina y miosina se encuentran superpuestos para lograr una tensión máxima; siendo la longitud de reposo del sarcómero constante, los cambios de longitud muscular se producen variando el número de sarcómeros. Esta regulación del número de sarcómeros está dada por cambios en la longitud muscular; si un músculo es inmovilizado con acortamiento (o se encuentra acortado activamente), se produce una disminución en la síntesis de proteínas y en el número de sarcómeros; inversamente, si se inmoviliza elongado (o es elongado aún sin inmovilizar), aumenta el número de sarcómeros. La contractura muscular en la parálisis cerebral se produce por una disminución en el número de sarcómeros, en respuesta a la actividad muscular anormal⁷.

El manejo del paciente con parálisis cerebral se basa en el uso de medicación antiespástica, terapia física, ortesis, yesos inhibitorios, cirugía ortopédica, rizotomía dorsal selectiva y actualmente se agrega el uso de la toxina botulínica⁷.

Aplicaciones clínicas en espasticidad y en parálisis cerebral^{2,8,11,14,17,19,22,29,32,38,45,46}

En 1989, Das y Park inyectaron toxina botulínica en músculos de miembros superiores espásticos de ocho pacientes con diagnóstico de hemiplejía por accidentes cerebrovasculares, refiriendo mejorías objetivas y subjetivas en la espasticidad, rango de movimiento y en la evaluación funcional. Encontraron buena tolerancia a las inyecciones y no describieron efectos adversos¹⁶.

Snow y colaboradores analizaron el efecto de la toxina botulínica en nueve pacientes con espasticidad de aductores y diagnóstico de esclerosis múltiple crónica, estable, en un estudio a doble-ciego. Describieron una reducción significativa en la espasticidad ($p = 0,009$) y una mejoría significativa en el cuidado de enfermería ($p = 0,009$)⁴⁶.

Koman y colaboradores, en 1990, en un estudio de 48 pacientes con parálisis cerebral y deformidades dinámicas (consideran que las estáticas tienen indicación quirúrgica), obtuvieron debilidad y disminución del tono en los músculos inyectados. Concluyeron que la inyección de toxina botulínica es una técnica potencialmente valiosa en el tratamiento de deformidades dinámicas en pacientes con parálisis cerebral. No tuvieron complicaciones mayores, y los efectos adversos descritos fueron: eritematosis por uno o dos días ($< 25\%$), fatiga ($< 10\%$), y debilidad transitoria en el sitio de inyección ($< 5\%$)³⁰.

En 1993, los mismos autores presentan un trabajo de 39 pacientes con parálisis cerebral, divididos en cuatro grupos de acuerdo con la deformidad a tratar y nivel de ambulación. Se utilizó la toxina botulínica en el tratamiento de espasticidad dolorosa en músculos paravertebrales en pacientes con cuadriparesias espásticas severas, no ambulatorios, en músculos de miembros inferiores que interferían en la postura e higiene en pacientes no ambulatorios y en gemelos espásticos en pacientes ambulatorios para mejorar la marcha (en éstos se realizó un estudio a doble-ciego). Refieren mejoría de los síntomas y en la función en todos los pacientes tratados, a excepción de uno que posteriormente se observó presentaba una contractura fija en equino²⁹.

En 1994 publican sus resultados preliminares en una serie de 27 pacientes para evaluar la dosis necesaria para obtener debilidad en el músculo inyectado, la duración del efecto, complicaciones o efectos adversos y el efecto de la toxina en la espasticidad y en marcha. La dosis mínima necesaria fue de 1 a 2 U/kg de peso corporal (utilizaron de 1 a 5 U/kg), la duración fue de 3 a 6 meses, y no describieron efectos adversos mayores³¹.

En 1992, Dengler y colaboradores publicaron un trabajo de diez pacientes con pie equino espástico tratados con toxina botulínica, evaluando rango de movimiento activo y pasivo,

espasticidad, y cambios en la marcha. Refieren mejorías en los parámetros analizados en la mayoría de los pacientes¹⁷.

Hesse y colaboradores presentaron sus resultados preliminares en el uso de toxina botulínica en el tratamiento de la espasticidad en flexión del miembro superior en nueve pacientes hemipléjicos con miembros no-funcionales. Dividieron su población en dos grupos usando distintas dosis de toxina botulínica, obteniendo una disminución en el tono muscular en el grupo de mayor dosis. Las evaluaciones funcionales no mostraron cambios, pero obtuvieron mejorías en la extensión de dedos y pulgar, no siendo así en extensión de codo ni en supinación. Los fisioterapeutas notaron una disminución en el tono de músculos no inyectados; los autores atribuyen este efecto a una neurotransmisión anormal en los músculos no tratados, o a una disminución en las aferencias medulares de los husos neuromusculares²².

En 1994, Calderón-González y colaboradores publicaron un trabajo de 27 pacientes con parálisis cerebral y deformidades dinámicas y comprobaron una disminución en el tono muscular ($p < 0,01$) y un aumento en el rango de movimiento ($p < 0,001$) en todos los pacientes⁸.

Cosgrove y colaboradores, en el mismo año, en un trabajo de 26 pacientes con parálisis cerebral, describen una disminución en el tono muscular en 25. Los 15 pacientes ambulatorios comunitarios y funcionales fueron evaluados con análisis de marcha previo y 4 semanas postinyección, encontrando mejorías en el nivel de ambulación y en la cinemática en el plano sagital en rodilla y tobillo. En algunos pacientes la mejoría en la extensión de rodilla duró más de 6 meses, lapso en el cual los efectos de la toxina ya habían desaparecido. Este efecto ha sido atribuido a que la relajación de los músculos espásticos permitió el crecimiento muscular longitudinal, o a un fortalecimiento de los antagonistas durante ese tiempo. Uno de los pacientes tratados padecía de severa atetosis, resultando mejoría de la misma en los miembros no inyectados. Un efecto similar fue descrito en postoperatorios de rizotomías, atribuyéndoselo a una disminución en la actividad refleja en la médula espinal secundaria a una disminución en las aferencias¹⁵.

Chutorian y Root trataron gemelos espásticos de 16 chicos ambulatorios, con diplejía espástica, obteniendo mejorías en el rango de

movimiento activo y pasivo, y en la marcha¹¹.

Brin y colaboradores publicaron los resultados preliminares de un trabajo multicéntrico, doble-ciego, de toxina botulínica, en miembros superiores espásticos postaccidente cerebro-vascular. Trataron 39 pacientes divididos en 4 grupos, uno de control (placebo) y los otros con dosis bajas, medias y altas de toxina botulínica en bíceps, palmar mayor y cubital anterior. Encontraron un descenso significativo del tono a las 4 y 6 semanas de tratamiento, no hallando mejoría en la valoración goniométrica ni en las evaluaciones funcionales².

Desde 1992 se está realizando un estudio internacional, multicéntrico, que evalúa el uso de la toxina botulínica en gemelos espásticos en pacientes ambulatorios con parálisis cerebral. Este trabajo utiliza el protocolo que forma parte de dicho proyecto.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia, seguridad y dosificación de la toxina botulínica en el tratamiento de gemelos espásticos en pacientes con parálisis cerebral.

Criterios de inclusión

A. Paciente ambulatorio, de sexo femenino o masculino, de 2 a 18 años, con un peso mayor a 13 kg, con diagnóstico de parálisis cerebral, y espasticidad en miembro/s inferior/es, asociada a una deformidad dinámica, con marcha en equino, que no requiere tratamiento quirúrgico.

B. El paciente deberá tener dorsiflexión pasiva de tobillo (del miembro a tratar) con la articulación subastragalina bloqueada y la rodilla en flexión.

Criterios de exclusión

A. Hipersensibilidad conocida a cualquier componente de Botox®.

B. Enfermedad sistémica descontrolada (por ejemplo, diabetes, hipertensión arterial, artritis).

C. Presencia de contractura fija en tobillo o movimientos atetósicos severos en el miembro a tratar.

D. Diagnósticos de miastenia gravis, síndrome de Eaton Lambert, o esclerosis lateral amiotrófica.

E. Embarazo en curso o planificado, lactancia.

F. Paciente que tiene indicación quirúrgica, o tuvo cirugías previas en el pie, tobillo o rodilla o tratamiento previo y/o actual con inyecciones intramusculares de fenol en gemelos en el miembro a tratar.

G. Uso concurrente de aminoglucósidos, o agentes que interfieran en la transmisión neuromuscular.

H. Paciente que tiene diferencia de longitud de miembros inferiores significativa (mayor de 5 cm).

I. Paciente con atrofia severa de gemelos en el miembro a tratar.

MATERIAL Y MÉTODO

Este trabajo consta de 7 visitas con inyección de Botox® en la primera y en la cuarta (a los 3 meses). La segunda y tercer visita son a las 2 semanas y 1,5 meses; y la quinta y sexta a los 4,5 y 6 meses respectivamente (Esquema 1).

En la primera visita se interrogó al paciente y/o familiar o responsable acerca de antecedentes de enfermedades generales, criterios de exclusión, medicación, ortesis, yesos, cirugías previas, diagnóstico, y estado ambulatorio.

Se utilizó un preparado comercial de toxina botulínica: Botox®. Se presenta en forma de una sustancia cristalina estable, liofilizada, estéril, producida a partir de un cultivo de cepa Hall de *clostridium botulinum*. Cada ampolla contiene 100 unidades de toxina botulínica de tipo A, 0,5 mg de albúmina humana, y 0,9 mg de cloruro sódico. Una unidad corresponde a la dosis letal media (DL/50) para un ratón hembra Wiss-Webster de 18-29 gramos.

La dosis total utilizada fue de 4 U/kg de peso corporal inyectadas en los gemelos. El paciente fue observado durante los primeros 20 minutos postinyección. El efecto comenzó a aparecer dentro

Esquema 1.
Esquema de visitas.

Visita N°	Día/Semana	
1	1 día	Anteced., eval., Botox
2	2 semanas	Evaluación
3	1,5 meses	Evaluación
4	3 meses	Evaluación, Botox
5	4,5 meses	Evaluación
6	6 meses	Evaluación

de los primeros tres días y llegó a un pico entre la primera y segunda semanas. La población se dividió en dos grupos: de 2 a 6 años y mayores de 7 años; a su vez, ambos grupos fueron divididos en dos subgrupos de acuerdo con la dosificación: 25 U y 50 U; y 75 U y 100 U respectivamente.

En la dilución del liofilizado se utilizó solución salina estéril, sin conservantes, hasta completar los 2 ce; a esta dilución se obtienen 50 U por ce. El preparado diluido debe utilizarse dentro de las 4 horas de reconstituido. Siempre se lo inyectó dentro de los primeros 10 minutos.

Se utilizó una técnica de inyección estéril, con el paciente en decúbito ventral; asepsia de la piel posterior de la pierna. Posteriormente se inyectó cada vientre muscular por separado, utilizando agujas 23 G. Al colocar la aguja, habitualmente se observó un movimiento en la misma por contracción del gemelo, lo cual nos confirmó que estaba en el músculo.

En las evaluaciones se utilizaron la escala de Ashworth y el Physician Rating Scale^{29,31}. Las evaluaciones consisten en:

A. Medición de rango de movimiento en rodilla y tobillo, con extensión y flexión de rodilla, activas y pasivas.

B. Evaluación de la posición del retropié, mediopié y antepié estática en bipedestación.

C. Evaluación dinámica de la marcha: patrón de marcha, posición del retropié durante el contacto inicial, posición del retropié y rodilla durante la fase de apoyo, grado de inclinación y la velocidad de la marcha.

D. Medición de la dorsiflexión pasiva del tobillo, con extensión y flexión de rodilla.

E. Evaluación de la espasticidad de los gemelos con rodilla en extensión y en flexión, utilizando la escala de Ashworth⁴, ya mencionada anteriormente.

F. Evaluación de los cambios en la ambulación, efectividad de las férulas, uso de andador, marcha, espasticidad, contacto del talón durante la marcha y dorsiflexión activa.

G. Grabación en video de la marcha.

Se realizaron infiltraciones de toxina botulínica en 12 gemelos espásticos de 11 pacientes con diagnóstico de parálisis cerebral. Nueve con hemiplejía espástica y dos con diplejía espástica (sólo uno necesitó inyección bilateral). Cinco pacientes de sexo femenino y seis masculino. La edad promedio fue 6 años y 5 meses (4 años y 7 meses a 10 años y 10 meses) (77,55 m; 55 a 130). Tres pacientes fueron excluidos del estudio por no tener el seguimiento completo.

La dorsiflexión activa con rodilla en extensión

inicial fue de -24° (-10° a -45°); con rodilla en flexión: $-24,4^{\circ}$ (-45° a 0°). La dorsiflexión pasiva con rodilla en extensión inicial fue de $4,44^{\circ}$ (-20° a 15°); con rodilla en flexión: $11,67^{\circ}$ (0° a 30°).

La posición del pie en bipedestación estática fue:

Retropié: en valgo, en 4 casos; en varo, 1 caso; y neutro, en 4 casos.

Mediopié: en valgo, en 2 casos; en varo, en 1 caso; y neutro, en 6 casos.

Antepié: en valgo, en 1 caso; en varo, en 1 caso; y neutro, en 7 casos.

En la evaluación inicial de la dinámica de la marcha se encontró:

Patrón de marcha

-Dedos-Dedos: 4 casos (44,4%)

-Dedos-talón: 3 casos (33,3%)

-Apoyo plano: 2 casos (22,2%)

-Ocasionalmente talón-dedos: 0

-Talón-dedos: 0

Posición del retropié durante el contacto inicial

-Varo: 2 casos (22,2%)

-Valgo: 3 casos (33,3%)

-Ocasionalmente neutro: 3 casos (33,3%)

-Neutro: 1 caso (11,1%)

Posición de la rodilla durante la fase de apoyo

-Recurvatum $< 10^{\circ}$: 1 caso (11,1%)

-Recurvatum 1° - 9° : 4 casos (33,3%)

-Neutral: 0

-Flexión 1° - 9° : 3 casos (33,3%)

-Flexión $> 10^{\circ}$: 1 caso (11,1%)

Posición del retropié (tobillo) durante la fase de apoyo

(máximo contacto pie-suelo)

-Equino: 6 casos (66,7%)

-Taló: 0

-Neutro: 3 casos (33,3%)

Grado de "crouch"

-Severo ($> 20^{\circ}$ de flexión en cadera): 0

-Moderado (5° - 20° de flexión en cadera): 1 caso (11,1%)

-Leve ($< 5^{\circ}$ de flexión en cadera): 2 casos (22,2%)

-Sin crouch: 6 casos (66,7%)

Velocidad de la marcha

-Lenta e irregular: 2 casos (22%)

-Lenta y regular: 0

-Normal y regular: 8 casos (88,9%)

La espasticidad inicial de los gemelos con rodi-

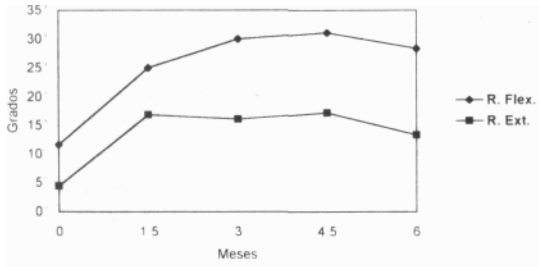


Fig. 3. Dorsiflexión pasiva del tobillo.

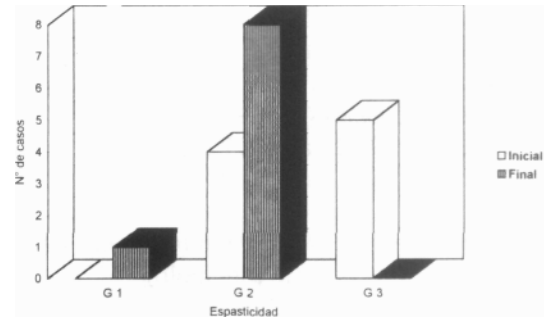


Fig. 4. Gráfico que compara la distribución de casos inicial y final, clasificados en grados de espasticidad según la escala de Ashworth.

lia en extensión y en flexión, utilizando la escala de Ashworth⁴, fue:

Rodilla en extensión		Rodilla en flexión	
Grado 1: 0		Grado 1: 1 caso (11,1%)	
Grado 2: 4 casos (44,4%)		Grado 2: 3 casos (33,3%)	
Grado 3: 5 casos (55,6%)		Grado 3: 5 casos (55,5%)	
Grado 4: 0		Grado 4: 0	
Grado 5: 0		Grado 5: 0	

RESULTADOS (Figuras 3 a 6)

La dorsiflexión activa con rodilla en extensión a los 6 meses fue $-23,9^{\circ}$ (-15° a -40°) (inicial: $-24,4^{\circ}$); con rodilla en flexión: $-4,4^{\circ}$ (-20° a -30°) (inicial: $-24,4^{\circ}$). La dorsiflexión pasiva con rodilla en extensión a los 6 meses fue de $13,33^{\circ}$ (0° a 30°) (inicial: $4,4^{\circ}$); con rodilla en flexión: $28,33^{\circ}$ (5° a 40°) (inicial: $11,67^{\circ}$). En ambos casos la mayor mejoría fue en la cuarta visita, con un valor promedio de $17,22^{\circ}$ y $31,11^{\circ}$, respectivamente.

La posición del pie en bipedestación estática final fue:

Retropié: en valgo, en 3 casos; en varo, en 1

caso; y neutro, en 5 casos.

Mediopié: en varo, en 1 caso; y neutro, en 8 casos.

Antepié: en valgo, en 1 caso; en varo, en 1 caso; y neutro, en 7 casos.

En la evaluación final de la dinámica de la marcha se encontró:

Patrón de marcha

- Dedos-dedos: 1 caso (11,1%)
- Dedos-talón: 3 casos (33,3%)
- Apoyo plano: 5 casos (55,6%)
- Ocasionalmente talón-dedos: 0
- Talón-dedos: 0

Posición del retropié durante el contacto inicial

- Varo: 1 caso (11,1%)
- Valgo: 2 casos (22,2%)
- Ocasionalmente neutro: 1 caso (11,1%)
- Neutro: 5 casos (55,6%)

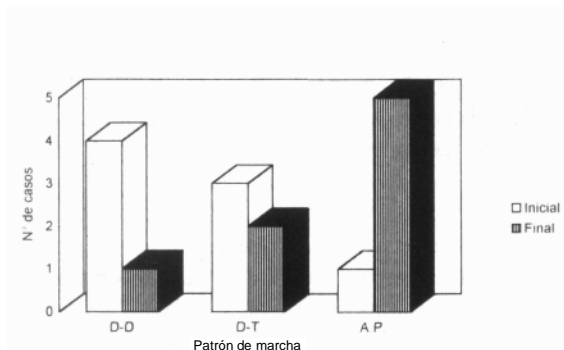


Fig. 5. Análisis de la distribución de casos inicial y final, con respecto al patrón de marcha. D-D: dedos-dedos. D-T: dedos-talón. A.P.: apoyo plano.

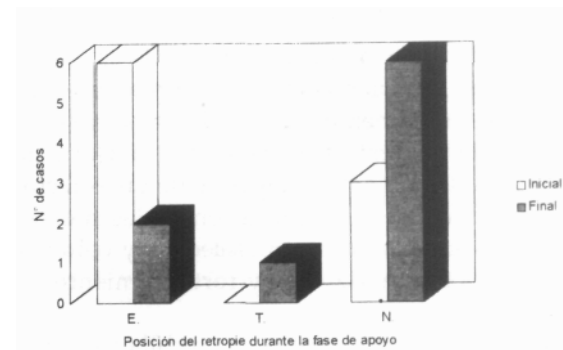


Fig. 6. Análisis de la distribución de casos inicial y final, con respecto a la posición del pie durante la fase de apoyo. E: equino. T: talo. N: neutro.

Posición de la rodilla durante la fase de apoyo

- Recurvatum > 10°: 0
- Recurvatum 1°-9°: 3 casos (33,3%)
- Neutral: 3 casos (33,3%)
- Flexión 1°-9°: 2 casos (22,2%)
- Flexión >10°: 1 caso (11,1%)

Posición del retropié (tobillo) durante la fase de apoyo (máximo contacto pie-suelo)

- Equino: 2 casos (22,2%)
- Talo: 1 caso (11,1%)
- Neutro: 6 casos (66,7%)

Grado de "crouch"

- Severo (> 20° de flexión en cadera): 1 caso (11,1%)
- Moderado (5°-20° de flexión en cadera): 1 caso (11,1%)
- Leve (< 5° de flexión en cadera): 0
- Sin crouch: 7 casos (77,8%)

Velocidad de la marcha

- Lenta e irregular: 0
- Lenta y regular: 0
- Normal y regular: 9 casos (100%)

La espasticidad final de los gemelos con rodilla en extensión y en flexión, utilizando la escala de Ashworth⁴ fue:

Rodilla en extensión

Grado 1: 1 caso (11,1%)
Grado 2: 8 casos (88,9%)
Grado 3: 0
Grado 4: 0
Grado 5: 0

Rodilla en flexión

Grado 1: 1 caso (11,1%)
Grado 2: 8 casos (88,9%)
Grado 3: 0
Grado 4: 0
Grado 5: 0

DISCUSIÓN

La dorsiflexión activa con rodilla en extensión o en flexión no mejoró en forma significativa (especialmente con rodilla en extensión). Creemos que esto se debe a que la mejoría de la dorsiflexión activa depende de otros factores además de la disminución de las fuerzas en flexión plantar: control selectivo y voluntario de los dorsiflexores y fortalecimiento de dorsiflexores.

La dorsiflexión pasiva con rodilla en extensión a los 6 meses fue de 13,33° (0° a 30°) (inicial: 4,44°); con rodilla en flexión: 28,33° (5°-a 40°) (inicial: 11,67°). En ambos casos la mayor mejo-

ría fue en la cuarta visita, con un valor promedio de 17,22° y 31,11°, respectivamente. El efecto de la toxina comienza a notarse entre los 3 a 7 días, y dura entre 12 y 16 semanas. Esto explica las variaciones en los rangos de movimiento observadas y la indicación de repetir la dosis cada tres meses. A los 6 meses, los efectos de la toxina botulínica ya casi han desaparecido; aún así persiste parte de la mejoría obtenida. Creemos que la disminución en la espasticidad en los gemelos permite aumentar el estiramiento de los mismos, siendo éste, más la presencia de hormona de crecimiento, los requisitos para el crecimiento muscular por adición de sarcómeros. Esto daría como resultado un crecimiento muscular real, conservando la relación musculotendinosa, y no un músculo corto y debilitado por elongación quirúrgica de su tendón.

La posición del pie en bipedestación estática no mostró grandes variaciones; sin embargo, en un caso, al ceder la posición en equino se desenmascaró una retracción del tibial posterior, quedando el retropié en varo.

En la evaluación de la dinámica de la marcha se encontró mejoría en el patrón de marcha. Inicialmente el 44,4% tenía marcha dedos-dedos y 22,2% apoyo plano; finalmente, pasaron a 11,1% y 55,6%, respectivamente. La posición del retropié durante la fase de apoyo inicial era: en equino en el 66,7% de los casos, y 33,3% llegaba a neutro; posteriormente, pasaron a 22,2% y 66,7%, respectivamente. Ambos parámetros son los más dependientes de la espasticidad de los gemelos.

La espasticidad fue evaluada clínicamente con la escala de Ashworth, tomando la dorsiflexión de tobillo con rodilla en flexión y extensión. La disminución de la espasticidad en los gemelos inyectados fue más notable con rodilla en extensión. Inicialmente el 44,4% tenía Grado 2, y 55,6% Grado 3; en la evaluación final, el 88,9% tuvo Grado 2 y el 11,1% Grado 1. En un caso de hemiplejía espástica, los padres del paciente notaron una mejoría en la motilidad de la extremidad superior luego de la inyección de toxina botulínica en los gemelos. Esta disminución de la espasticidad en grupos musculares no inyectados fue descrita en casos ocasionales por otros autores (Cosgrove y colaboradores), y es atribuida a un descenso en la actividad refleja en la médula espinal. Un efecto similar fue descrito en postoperatorios de rizotomías¹⁵.

El único efecto adverso encontrado fue debilidad en el miembro inyectado en un paciente, que cedió espontáneamente.

CONCLUSIONES

Creemos que la toxina botulínica es un medio no quirúrgico efectivo para reducir la espasticidad en gemelos de pacientes con parálisis cerebral.

Se obtuvieron mejorías en los rangos de motilidad pasiva, espasticidad y marcha.

Pensamos que la reducción del tono obtenida puede ser combinada con terapia física, yesos y ortesis para mejorar los resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albany K: The role of physical & occupational therapy in patients undergoing botulinum toxin management of spasticity. Botulinum toxin injection workshop.
2. Albany K, Blazer J, Brin MF et al: Treatment of spasticity using local injections of botulinum toxin. *Syllabus of the American Academy of Neurology's Demonstration Skills Workshop*, 1995.
3. American Academy of Neurology Therapeutic and Technology Committee. Report on botulinum toxin. Assessment: The clinical usefulness of botulinum toxin-A in treating neurologic disorders. *Neurology* 1990; 40 (9).
4. Ashworth B: Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner* 1964; 192: 540.
5. Bleck E: Orthopaedic management in cerebral palsy. Mac Keith Press, 1987.
6. Borodic GE, Ferrante R, Pearce LB et al: Histologic assessment of dose-related diffusion and muscle fiber response after therapeutic application of botulinum A toxin injections. *Move Dis* 1994; 9: 31-39.
7. Calderón-González R, Calderón-Sepúlveda R: Pathophysiology of spasticity and the role of botulinum toxin in its treatment. *Acta Neuropediátrica* 1994; 1 (1): 44-57.
8. Calderón-González R, Calderón-Sepúlveda R, Rincón-Reyes M et al: Botulinum toxin A in management of cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 1994; 10 (4): 284-288.
9. Cava TJ: Spasticity management options: A brief review.
10. Cava TJ: Botulinum toxin management of spasticity.
11. Choturian AM, Root L: Management of spasticity in children with botulinum-A toxin. *Int Pediatr* 1994; 9: 35-43.
12. Coleman SS, Scott SM: The present attitude toward the biology and technology of limb lengthening. *Clin Orthop* 1991; 264: 76-83.
13. Cornelia C: Botulinum toxin: Pharmacology and treatment issues. *Am Acad Neurol. Annual Meeting*, 1995.
14. Cosgrove AP, Graham HK: Botulinum toxin A prevents the development of contractures in the hereditary spastic mouse. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 379-385.
15. Cosgrove AP, Corri IS, Graham HK: Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 386-396.
16. Das TK, Park DM: Botulinum toxin in treating spasticity. *BJCP* 1989; 43: 401-403.
17. Dengler R, Wohlfarth K, Bettig U et al: Local botulinum toxin in the treatment of spastic drop foot. *Neurol* 1992; 239: 375-378.
18. Eldridge JC, Bell DF: Problems with substantial limb lengthening. *Orthop Clin North Am* 1991; 22: 625-631.
19. Gage JR: Gait analysis in cerebral palsy. *Clinics Development Med* 1991; 121.
20. Goldner JL: Surgical reconstruction in upper extremity in cerebral palsy. *Instructional Course Lectures* 1987; 36: 207.
21. Herrero BA, Ecklund AE, Street CS et al: Experimental botulism in monkeys - A clinical pathological study. *Exp Mol Pathol* 1967; 6: 84-95.
22. Hesse S, Friedrich H, Domasch C et al: Botulinum toxin therapy for upper limb flexor spasticity: Preliminary results. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36:386-396.
23. Ilizarov G: Clinical application of the tension-stress effect for limb lengthening. *Clin Orthop* 1990; 250: 8-26.
24. Ilizarov G: The tension-stress effect of the genesis and growth of tissues. Part II: The influence of the rate and frequency of distraction. *Clin Orthop* 1989; 286: 263-286.
25. Jankovic J: Botulinum toxin for dystonia and other disorders. *Am Acad Neurol. Annual Meeting*, 1995.
26. Jams T, Poremba R: Hand function evaluation: A factor analysis study. *Am J Occupat Therapy* 1993; 47: 439-443.
27. Jepsen RH, Taylor N, Trieschmann RB et al: An objective standardized test of hand function. *Arch Phys Med Rehabil* 1969; 50: 311-319.
28. Johnson IM, Randall MJ, Reddinbough DS et al: Development of a clinical assessment of quality of movement for unilateral upper-limb function. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 965-973.
29. Konan LA, Mooney J, Smith B: The use of botulinum toxin in the management of cerebral palsy in pediatric patients. *Botulinum and Tetanus Neurotoxins*, 1993.
30. Konan LA, Mooney J, Smith B et al: Cerebral palsy management by neuromuscular blockade with botulinum-A toxin. *National Institutes of Health Consensus Conference*, Bethesda, Maryland, 1990.
31. Konan LA, Mooney J, Smith B et al: Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: Preliminary investigation. *J Pediatr Orthop* 1993; 13: 489-495.
32. Konstaner A, Ceballos-Bauman AO, Dressnandt J et al: Botulinum toxin-A treatment in spasticity of arm and leg. *Mov Disord* 1992; 7 (Suppl 1): 416.
33. Lamanna C, El Hage AN, Vick JA: Cardiac effects of botulinum toxin. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1988; 293: 69-83.
34. Ludlow C: Diagnosis and treatment of vocal fold movement disorders. *Am Acad Neurol. Annual Meeting*, 1995.
35. Mosca V, Moseley CF: Complications of Wagner leg lengthening and their avoidance. *Orthop Trans* 1988; 10: 463.

36. Paley D: Problems, obstacles, and complications of limb lengthening by the Ilizarov technique. *Clin Orthop* 1990; 250:81.
37. Paley D: Current techniques in limb lengthening. *J Fed Orthop* 1988; 8: 73-92.
38. Pierson SH: Botulinum toxin A (BTA) in the treatment of spasticity. *Neurology* 1994; 44 (4): A184 (229S).
39. Price CT, Mann JW: Experience with Othofix device for limb lengthening. *Orthop Clin North Am* 1991; 22: 651-661.
40. Pullman SL, Cohen LG, Rubin N: Use of botulinum toxin in limb disorders. *Am Academy of Neurol. Annual Meeting*, 1995.
41. Rosenfeld SR: Use of botulinum toxin to prevent ankle equinus contracture during limb lengthening (in press, 1995).
42. Schnider P, Britcha A, Schmied M et al: Gallbladder dysfunction induced by botulinum A toxin (letter). *Lancet* 1993; 342: 811-812.
43. Shaari CM, George E, Wu BL: Quantifying the spread of botulinum toxin through muscle fascia. *Laryngoscope* 1991; 101: 960-964.
44. Shaari CM, Sanders I: Quantifying how location and dose of botulinum toxin affect muscle paralysis. *Muscle and Nerve* 1993; 16: 964-969.
45. Singh B, Shawhwan SA, Miller VS et al: Use of botulinum toxin for adductor spasticity in cerebral palsy. *Ann Neurol* 1994; 36 (3): 513.
47. Snow BJ, Tsui JKC, Bhatt MH et al: Treatment of spasticity with botulinum toxin: A double-blind study. *Am Neurol* 1990; 28: 512-515.
48. Sollner T, Rothman JE: Neurotransmission: Harnessing fusion machinery at the synapse. *Trends in Neuroscience* 1994; 1: 344-348.
49. Stern EB: Stability of Jebsen-Taylor hand function test across three test sessions. *Am J Occupat Therapy* 1991.
50. Sussman MD: The diplegic child. Evaluation and management. *American Academy of Orthopedic Surgeons*, 1992.
51. Swenson M: Botulinum toxin. Pharmacology, preparation & side effects.
52. Swenson M: Current clinical applications of botulinum toxin.
53. Tachdjian MO: *Pediatric Orthopedics*. WB Saunders Co, 1990.
54. Taylor N, Sand PL, Jebsen RH: Evaluation of hand function in children. *Arch Phys Med Rehabil* 1973; 54: 129-135.
55. Tsui J: Use of botulinum toxin in spasticity. *Am Academy of Neurol. Annual Meeting*, 1995.
56. Young RR: Spasticity: A review. *Neurology* 1994; 44: S12-20.