



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias de la Salud

Trabajo Fin de Grado

TOXINA BOTULÍNICA TIPO A EN ESPASTICIDAD. REVISIÓN SISTEMÁTICA.

Alumno: Torres-Gómez, Alba

Tutor: Prof. Caba-Pérez, Octavio
Dpto: Ciencias de la Salud

Junio, 2016

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	Pág. 3
2. ABSTRACT.....	Pág. 4
3. INTRODUCCIÓN.....	Pág. 5
3.1. Recuerdo anatómico.....	Pág. 8
3.2. Tratamiento de la espasticidad.....	Pág. 10
3.3. Toxina Botulínica.....	Pág. 11
3.3.1. De veneno a tratamiento.....	Pág. 12
3.3.2. Mecanismo de acción.....	Pág. 13
3.3.3. Método de aplicación.....	Pág. 15
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	Pág. 16
4.1. Estrategia de búsqueda	
4.2. Criterios de inclusión	
4.3. Criterios de exclusión	
4.4. Evaluación de la calidad metodológica. PEDro y JADAD	
5. RESULTADOS.....	Pág. 18
5.1. Aplicación de la toxina botulínica frente al placebo.....	Pág. 19
5.2. Efectividad de diferentes métodos de aplicación de la toxina.....	Pág. 21
5.3. Aplicación de tape adhesivo o estiramientos tras la infiltración de toxina.....	Pág. 22
5.4. Efectividad de un programa de fisioterapia tras la infiltración de toxina.....	Pág. 23
5.5. Efectividad de la electroterapia.....	Pág. 24
6. DISCUSIÓN.....	Pág. 25
7. CONCLUSIÓN.....	Pág. 30
8. GRÁFICOS Y TABLAS	
8.1. Gráfico 1. Diagrama de flujo.....	Pág. 31
8.2. Tabla 2. Escala PEDro.....	Pág. 32
8.3. Tabla 3. Escala JADAD.....	Pág. 33
8.4. Tabla 4. Resumen de las principales características de los estudios.....	Pág. 34
9. LISTADO DE ABREVIATURAS.....	Pág. 47
10. BIBLIOGRAFÍA.....	Pág. 48

1. RESUMEN

Objetivo: Reunir evidencias científicas contrastadas que determinen la efectividad de la toxina botulínica tipo A en pacientes con espasticidad focal.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos aleatorizados y controlados en las bases de datos de PEDro, Pubmed, WOS y Scopus con las palabras clave "*Botulinum Toxin Type A*", "*Physiotherapy*" y "*Spasticity*". Se seleccionaron estudios publicados desde 2006 hasta la fecha, en inglés y español. Para evaluar la calidad de los estudios se emplearon las escalas PEDro y Jadad.

Resultados: Encontramos 309 artículos iniciales, de los cuales 15 cumplieron finalmente todos los criterios de inclusión, y fueron analizados a texto completo e incluidos en esta revisión. Sus principales variables de estudio fueron: espasticidad, capacidad motora y funcionalidad.

Conclusión: Existe suficiente evidencia científica que demuestra la efectividad de la toxina botulínica tipo A en pacientes con espasticidad focal, independientemente de su etiología. La toxina reduce el tono muscular y permite el desarrollo del tratamiento fisioterápico, que debe basarse en estiramientos y ejercicios individualizados orientados a las AVD del paciente. No obstante, se necesitan estudios con más número de pacientes que confirmen estas conclusiones, así como estudios que determinen la efectividad de otros tratamientos de fisioterapia que puedan maximizar los beneficios de la toxina, como la electroterapia.

Palabras clave: "*Botulinum Toxin Type A*", "*Physiotherapy*" y "*Spasticity*".

2. ABSTRACT:

Objective: The purpose of this systematic review is to gather the main scientific evidences which determine the effectiveness of Botulinum Toxin Type A in patients with focal spasticity.

Material and methods: We realized a systematic research of randomized clinical trials in the databases PEDro, Pubmed, WOS and Scopus using the keywords “Botulinum Toxin Type A”, “Physiotherapy” and “Spasticity”. Studies published since 2006 to nowadays, in English and Spanish, were selected. PEDro and Jadad scales were used in order to evaluate the quality of the studies.

Results: We found initially 309 studies, of which 15 finally met all inclusion criteria and were analyzed in completed text and included in this review. Their main outcome measurements were: spasticity, motor function and functionality.

Conclusion: There is enough scientific evidence that demonstrate the effectiveness of botulinum toxin type A in patients with focal spasticity, independently of its etiology. Toxin reduces tone muscular and allows a correct development of a physiotherapy treatment, which must be based in stretching and goal-directed exercises focused on ADL. However, further studies with more subjects are necessary to confirm these conclusions, and to determine the effectiveness of other physiotherapy treatments that could increase the benefits of toxin, like electrotherapy.

Key words: “*Botulinum Toxin Type A*”, “*Physiotherapy*” y “*Spasticity*”.

3. INTRODUCCIÓN:

Actualmente la definición de espasticidad más aceptada es la enunciada por Lance en 1980: “Trastorno motor caracterizado por un aumento dependiente de velocidad en el reflejo de estiramiento muscular (también llamado miotático) con movimientos exagerados en los tendones, que se acompaña de hiperreflexia e hipertonía debido a la hiperexcitabilidad neuronal, siendo uno de los signos del síndrome de neurona motora superior”¹⁹. Por lo tanto, entendemos que la espasticidad es una alteración muscular caracterizada por una pérdida del balance entre la contracción y relajación de los mismos, que lleva a un estado de rigidez y espasmos musculares involuntarios ante mínimos estímulos internos o externos.^{17,30}

En otras palabras, la espasticidad se define como “un incremento del tono muscular el cual depende de la velocidad del movimiento, asociado a un aumento del reflejo miotático”⁴¹. Es decir, un tono muscular aumentado con los reflejos tónicos exacerbados (hiperreflexia) caracterizado por un aumento en la resistencia al estiramiento pasivo, y que es dependiente de la velocidad³⁰. Esta dependencia de la velocidad significa que, cuanto más brusco es un estiramiento o movimiento de un músculo, éste va a responder de forma directamente proporcional. Es decir, cuanto más rápido sea el estiramiento, más resistencia va a ofrecer el músculo y se volverá más espástico. Al contrario, si lo movemos muy lentamente, encontraremos menos resistencia, aunque la espasticidad siempre estará presente en mayor o menor medida.

Como afirmaba Lance, la espasticidad es parte de la clínica de muchas enfermedades que se producen por una lesión en el SNC, especialmente en las vías piramidales. Es uno de los signos del síndrome de neurona motora superior². Algunas de estas enfermedades que cursan con espasticidad son:

- Parálisis Cerebral Infantil (PCI): Es un trastorno motor persistente, que aparece antes de los 3 años de edad debido a una lesión neurológica que interfiere en el desarrollo del cerebro. Aunque persiste a lo largo de toda la vida, la lesión no es progresiva, es decir los síntomas no van a peor. El trastorno motor suele acompañarse de otros trastornos: sensoriales, cognitivos, de la comunicación, perceptivos y/o de conducta. Esta enfermedad tiene múltiples factores, que pueden darse antes, durante o después del parto y que pueden afectar al bebé (alteraciones autoinmunes o de la coagulación de la madre, prematuridad, traumatismos, etc.). La PCI se puede presentar en una variada combinación de espasticidad, ataxia, distonía y otras discinesias; a esto se debe la gran heterogeneidad de sus formas clínicas.³¹

- Esclerosis Múltiple: ¹¹ Enfermedad autoinmune y desmielinizante del Sistema Nervioso Central; aparecen lesiones de carácter inflamatorio que causan la pérdida de mielina de áreas de sustancia blanca tanto del cerebro como de la médula. Tras la inflamación, se origina una placa en el lugar de la lesión, que sigue alterando la transmisión del impulso nervioso. Su causa es desconocida (posiblemente factores genéticos o infecciosos), aunque si se tiene clara la influencia del factor medioambiental (es más frecuente en zonas de clima templado, Europa y Norteamérica). Se puede presentar en 4 formas clínicas y su principal característica es la presencia de brotes en los que aparecen nuevos síntomas o se agravan los existentes. Esta enfermedad provoca alteraciones motrices y/o sensitivas, alteraciones neuropsicológicas, trastornos esfinterianos y sexuales, entre otros síntomas.

- Daño Cerebral Adquirido (DCA): ¹² Es el resultado de una lesión súbita en el cerebro que produce diversas secuelas de carácter físico, psíquico y sensorial. Estas secuelas desarrollan anomalías en la percepción sensorial, alteraciones cognitivas y alteraciones del plano emocional. Las causas más comunes del DCA son los traumatismos craneoencefálicos (TCE), los accidentes cerebrovasculares (ACV o ictus), los tumores cerebrales, las anoxias cerebrales y las infecciones cerebrales. Las secuelas del DCA pueden ser: problemas en el nivel de alerta, alteraciones cognitivas y de la comunicación, en el control motor, emociones y personalidad, entre otras, afectando claramente a las actividades básicas de la vida diaria.

- Espina bífida: ²⁵ Es una anomalía congénita. Debido a un trastorno en el desarrollo de la columna vertebral los arcos vertebrales no se fusionan correctamente dando lugar a un cierre incompleto del canal vertebral. Puede haber o no protusión de la médula espinal o sus meninges, dando lugar a dos formas clínicas, con diferente sintomatología:
 - Espina Bífida Oculta: la anomalía es únicamente ósea, es decir, la médula espinal permanece intacta y no hay herniación ni desplazamiento de las meninges. No hay síntomas neurológicos.
 - Espina Bífida Quística: si existe herniación de las meninges y/o de la médula, por lo que sí presenta síntomas neurológicos.

- **Lesión Medular:** toda afectación de la médula, tanto completa como incompleta. Provoca afectaciones motoras, sensitivas y/o autónomas. Ocasiona cuadros clínicos muy complejos y su sintomatología va a depender de la localización y etiología de la lesión.

Su presencia en todas estas enfermedades, entre otras, hace que la espasticidad constituya un problema médico de elevada trascendencia tanto en la infancia (mayoritariamente debido a la PCI) como en adultos (como consecuencia de traumatismos craneoencefálicos, ictus y lesiones medulares, entre otros) ⁴¹. Ocasiona problemas importantes como: trastornos del desarrollo en la infancia, de la capacidad funcional, posturas anormales que pueden generar dolor, alteraciones estéticas y de higiene; en resumen, afecta significativamente a la calidad de vida del paciente y de la familia. Por todo ello, es importante entender los mecanismos neurofisiológicos, las características clínicas y diseñar tratamientos médicos efectivos para disminuirla, controlarla o aliviarla, proporcionando mejor calidad de vida a las personas con esta lesión. ²⁴

La incidencia de la espasticidad en lesionados medulares en España es de 20-25 nuevos casos por millón de habitantes/año debidos a lesiones traumáticas y 8-10 casos por causas médicas (mielitis, tumores, etc.). El 66% de los lesionados medulares son espásticos¹⁰. La siguiente tabla recoge una aproximación de la epidemiología de la espasticidad según su etiología.

Tabla 1. Aproximación a la epidemiología de la espasticidad en función de su etiología. ¹⁴

Patología	Prevalencia	Espasticidad en la patología	Personas afectadas en España
Ictus	2-3 por 100 habitantes	20 - 30%	180.000 – 230.000 personas con espasticidad post-ictus
Traumatismo Craneoencefálico	1-2 por 1000 habitantes (moderado-grave)	13 – 20 % (moderado-grave)	6.000-12.000 personas con espasticidad postraumatismo
Lesiones Medulares	Prevalencia: 27 por 100.000 habitantes Incidencia: 1,6 por 100.000 habitantes	60 – 78 %	8.000-10.000 personas con espasticidad tras lesión medular
Esclerosis Múltiple	60 por 100.000 habitantes	84%	20.000-25.000 personas con esclerosis múltiple-espasticidad
Parálisis Cerebral Infantil	2 por 1.000 habitantes	70 – 80 %	70.000-80.000 nacidos vivos con PCI espástica

*Cálculos considerando una población española de 45 millones de habitantes: resultando una prevalencia de 300.000 – 400.000 personas en España.

3.1 RECUERDO ANATÓMICO

Para entender el mecanismo de producción de la espasticidad es necesario tener clara una base anatómica, fisiológica y fisiopatológica tanto del SNC como del músculo esquelético, así como la repercusión que tiene la lesión en ambos.

La médula espinal es la vía principal de flujo de información entre el cerebro y el sistema nervioso periférico. La organización funcional de la médula es segmentada, de forma que cada nervio espinal se conecta con un segmento de la médula espinal mediante raíces espinales.

En un corte transversal de la médula se pueden observar dos partes:

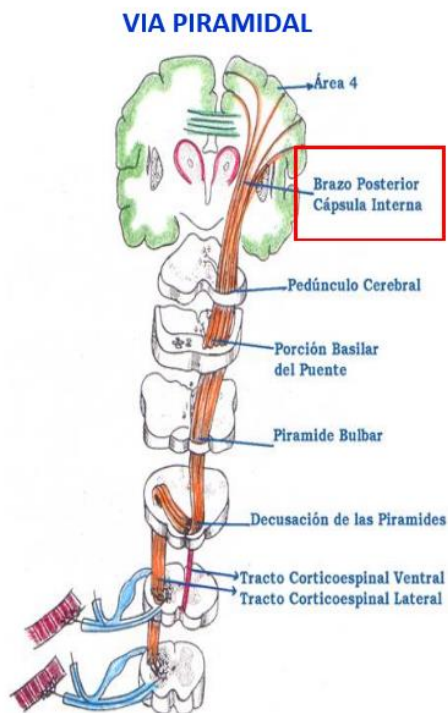
- Una zona central conocida como *Sustancia Gris*, con forma de “H” que la divide en dos astas posteriores o dorsales y dos astas anteriores o ventrales; además en su parte media se localiza el Canal Central Medular, por donde discurre Líquido Ceforraquídeo. Esta Sustancia Gris es una aglomeración de cuerpos neuronales, que se distribuyen formando subdivisiones que son conocidas como “*X láminas de Rexed*”.

34

- Una zona periférica que rodea a la sustancia gris, conocida como *Sustancia Blanca*, denominada así por el aspecto blanquecino que aporta la vaina de mielina que rodea a los axones neuronales para facilitar la transmisión del impulso nerviosos. Está formada por todas las prolongaciones axonales de neuronas cuyos cuerpos se encuentran en los ganglios sensitivos dorsales, en las astas anteriores motoras, en núcleos de asociación medular o en el encéfalo. Estos axones se agrupan formando fascículos, y estos a su vez, forman “cordones” (anteriores, posteriores y laterales). Estos fascículos pueden ser:
 - Ascendentes: son sensitivos, es decir llevan información sensitiva desde los receptores sensoriales (piel, músculos y articulaciones) a centros superiores, para que sea analizada y procesada. Son los tractos posteriores.
 - Descendentes: son motores; una vez procesada la información en el encéfalo, estos fascículos descendentes transmiten las instrucciones al músculo o grupo muscular (o glándula o víscera) que ha de llevar a cabo la respuesta, a través de una acción concreta. Son los tractos anteriores.

En esta sustancia blanca encontramos la llamada Vía Piramidal, o Vía Corticoespinal. Es la responsable de los movimientos voluntarios del cuerpo, tanto los movimientos amplios

realizados por los músculos proximales de las extremidades, como los movimientos finos dados por los músculos distales de las mismas.²



Está formada única y exclusivamente por axones motores (motoneurona superior), cuyo soma se localiza en zonas motoras de la corteza cerebral. El 90% de sus fibras se decusan en la región inferior del bulbo raquídeo (pirámide bulbar) formando el haz corticoespinal lateral, que desciende por la médula espinal hasta llegar a hacer sinapsis con el soma de la segunda motoneurona en el asta anterior de la médula. El 10% restante no se decusa, sigue su trayecto descendente, formando el haz corticoespinal anterior.

Esta distribución anatómica explica el hecho de que nos encontremos sintomatología homolateral o contralateral a la lesión. Si el daño se produce por encima de esta decusación, la clínica se manifestará en el lado contralateral; si por el contrario es en niveles inferiores a la decusación, la clínica se observará en el lado homolateral. Las acciones de las neuronas piramidales son mucho más potentes en la región contralateral que las motoneuronas ipsilaterales, mostrando predominio de las proyecciones cruzadas.²

Por lo tanto, una lesión en esta Vía Piramidal, ya sea a nivel de centros superiores (lesión cerebral) o a nivel de la médula espinal (en cuyo caso suele asociarse a lesiones de otros tractos y por tanto se acompañará de otras manifestaciones) dará lugar a una clínica espástica. Aún no están claros los mecanismos de producción de la espasticidad, ya que son estructuras muy complejas y dependiendo de cuál sufra el daño, generará clínicas muy diferentes.^{2,24}

La espasticidad no es una condición que se dé de inmediato, si no que se desarrolla gradualmente a lo largo de varios meses tras la lesión medular. De este modo, diferenciaremos dos fases:²

- Fase de Shock Medular, en la que las funciones por debajo del nivel de lesión están abolidas. Se caracteriza por parálisis muscular, flacidez y pérdida de reflejos osteotendinosos. Se produce inmediatamente después de la lesión.

- Fase de Síndrome de Neurona Motora Superior (NMS), ocurre semanas más tarde y discurre de manera progresiva. Como su nombre indica, se debe a una lesión en las neuronas motoras superiores; estas incluyen, además de las vías piramidales, las vías supraespinales inhibitorias (tracto reticuloespinal lateral) y excitatorias (tracto reticuloespinal medial y vestibuloespinal), que descienden a la médula para controlar la actividad refleja. Una lesión puede afectar a unos tractos y a otros no, lo cual explica la gran variedad de patrones clínicos en este tipo de pacientes. Entre las características clínicas de este síndrome encontramos: Incremento en la actividad muscular, Babinski +, clonus, hiperexcitabilidad de los reflejos tendinosos, pérdida de coordinación, disminución de control motor, fatiga, etc.

3.2 TRATAMIENTO DE LA ESPASTICIDAD ⁴¹

La espasticidad no puede ser curada en su totalidad, solo puede ser tratada para intentar manejarla y mejorar la calidad de vida del paciente.

El tratamiento de la espasticidad debe ser individualizado y los objetivos han de consensuarse con el paciente y el cuidador, con unas expectativas realistas. La finalidad es mejorar la funcionalidad (marcha, movilidad, postura, sedestación, manejo de silla de ruedas y transferencias, relaciones sexuales), favorecer la higiene, disminuir el dolor, prevenir complicaciones (contracturas/subluxaciones) y, por tanto, mejorar la calidad de vida del paciente.

Lo habitual en la práctica clínica del tratamiento de la espasticidad es enfrentarse a ella a medida que en la evolución va presentando problemas funcionales. Por ello, el orden habitual en la indicación de tratamiento es el tratamiento fisioterápico inicial, seguido por el uso de órtesis y el tratamiento farmacológico, incluyendo tratamiento con toxina botulínica. Es muy importante tener en cuenta que la espasticidad no se puede tratar de forma estática, si no que su tratamiento debe ir modificándose en función de los cambios conseguidos en cada paciente, y de la respuesta de éste ante el tratamiento.

El tratamiento fisioterápico debe iniciarse precozmente con el fin de prevenir la aparición de espasticidad o disminuir su intensidad. A lo largo de las diversas etapas de la espasticidad, la fisioterapia debe acompañar a cualquier tipo de tratamiento elegido. Tras las infiltraciones o la cirugía, debe establecerse un protocolo de tratamiento fisioterápico individualizado para cada paciente.

❖ Tratamiento farmacológico:

Existen fármacos antiespásticos que pueden mejorar la enfermedad de forma significativa, siempre y cuando se valoren los efectos adversos que se puedan presentar en su prescripción. Pueden actuar de diferentes formas sobre los receptores neuronales, provocando una inhibición de las transmisiones extensoras y/o flexoras. El fármaco de elección para la espasticidad generalizada es el Baclofeno y otros medicamentos útiles son las benzodiacepinas (relajantes musculares) como son el diazepam, tizanidina, dantroleno sódico, etc.

❖ Tratamientos invasivos

Se consideran tratamientos invasivos aquellos que se aplican mediante una inyección, bien en el músculo o grupo muscular espástico en concreto o bien en el espacio intratecal. Se incluye:

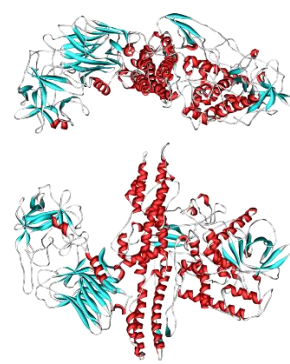
- Toxina botulínica: está indicada en casos de espasticidad local y se aplica en un grupo muscular concreto.
- Baclofeno: en casos de que la administración oral de este fármaco no dé resultado, se aplica directamente al espacio intratecal, para conseguir concentraciones eficaces en el líquido cefalorraquídeo.

❖ Tratamiento quirúrgico

- Técnicas neurolesivas: Estas técnicas se pueden aplicar sobre el nervio periférico (neurotomías), las raíces espinales (rizotomías posteriores selectivas, sectoriales y funcionales) y sobre la médula espinal (dreztomías y mielotomías), con la finalidad de reducir la espasticidad sin afectar el tono muscular útil ni la sensibilidad.
- Cirugía ortopédica: tiene como objetivo reequilibrar las fuerzas en torno a la articulación y corregir las deformidades que hayan podido ocasionarse a causa de la espasticidad. Algunas de estas son: tenotomías, alargamientos tendinosos, transferencias tendinosas, osteotomías, etc.

3.3 TOXINA BOTULÍNICA

Según la Organización Mundial de la Salud ²⁸, la toxina botulínica es una neurotoxina producida por una bacteria anaeróbica, llamada



Clostridium botulinum. Esta bacteria produce esporas termorresistentes que en ausencia de oxígeno germinan, crecen y excretan estas toxinas extremadamente potentes.³⁹

La ingesta de esta toxina a través de alimentos contaminados (especialmente alimentos mal envasados, enlatados o fermentados en casa) puede producir lo que se conoce como Botulismo²³. Esta enfermedad se caracteriza por el desarrollo de alteraciones vegetativas (nauseas, vómitos, sequedad de boca), parálisis muscular e incluso respiratoria, pudiendo causar fácilmente la muerte por asfixia o graves lesiones neurológicas por anoxia, al bloquear la función respiratoria⁴⁰. Conviene aclarar que los síntomas no son provocados por la bacteria, sino por la toxina que ella produce, que puede actuar en el organismo humano bloqueando las funciones nerviosas, por lo que se le considera una de las sustancias más mortales que se conocen. Por lo general los síntomas se manifiestan entre 12 y 36 horas después de la ingesta.

28

La incidencia del botulismo es baja, pero la tasa de mortalidad es alta si no se realiza un diagnóstico precoz y se administra el tratamiento adecuado (antitoxina y atención respiratoria intensiva). La enfermedad puede ser mortal en el 5 a 10% de los casos.²⁸

Se han identificado siete serotipos diferentes de toxina botulínica (A, B, C, D, E, F y G)³. Cuatro de ellas (tipos A, B, E y ocasionalmente F) pueden causar botulismo humano. Los tipos C, D y E provocan enfermedades en otros mamíferos, aves y peces. Aunque es principalmente una intoxicación de transmisión alimentaria, el botulismo puede deberse a infección intestinal en los lactantes, heridas infectadas e inhalación.²⁸

3.3.1 De veneno a tratamiento.

La capacidad que posee la toxina botulínica para producir parálisis muscular se aprovecha desde el punto de vista clínico para tratar ciertas enfermedades neurológicas que cursan con algún grado de hiperactividad muscular, por ejemplo un cuadro de espasticidad.

Ya en 1820 se contempló esta posibilidad de emplear la toxina botulínica como remedio para algunas enfermedades, bajo la premisa de que aplicada en cantidades mínimas, podría disminuir o bloquear la hiperactividad e hiperexcitabilidad del sistema nervioso³. A mediados de la década de los 40, se purificó por primera vez la toxina botulínica tipo A, pero no fue hasta 20 años más tarde cuando el Dr. Alan Scott empezó a probar este tipo de toxina en chimpancés como una posible terapia para el estrabismo^{3,36}. El hecho de que este tratamiento resultara exitoso sugería la posibilidad de tratar de la misma manera otras enfermedades,

como el blefaroespasma ^{8,9}, la tortícolis espasmódica ³⁷ o distonía focal ^{6,23}. A partir del año 1987 se describen los primeros casos de toxina botulínica aplicada con fines cosméticos, que se viene realizando hasta hoy día⁵.

En 1989, la *Foods and Drug Administration* (FDA) estadounidense aprobó su empleo en el tratamiento de patologías como el estrabismo, blefaroespasma, espasmo hemifacial, distonía cervical, migraña crónica y sudoración excesiva. A partir de 2002 la FDA fue aprobando y



regularizando el uso del Botox para tratamientos estéticos, como tratamiento de patas de gallo (arrugas en el contorno ocular) o de arrugas en el entrecejo. En 1990 se crearon guías de indicación y aplicación de la toxina botulínica tipo A ^{23,26}. Recientemente, la FDA ha regularizado también la toxina botulínica tipo B, disponible comercialmente como Myobloc (Farmacéutica Elan) aunque su uso no

esta tan extendido como el tipo A. Su principal diferencia es su mecanismo de acción, ya que actúan sobre sustratos diferentes.

Actualmente, la toxina botulínica se utiliza principalmente para distonías focales, es decir cuando el objetivo es mejorar un número limitado de grupos musculares. No pueden tratarse simultáneamente numerosos grupos musculares debido a la limitación de dosis total y al dolor en el proceso. De igual manera solo se beneficiarían de este tratamiento patologías que se deban a espasticidad de un grupo muscular, y no a la debilidad de los antagonistas. Tras la aplicación de toxina, debe asegurarse el estiramiento muscular al menos varias horas diarias mediante fisioterapia, actividad física habitual (por ejemplo, marcha) u órtesis, con el fin de conseguir el máximo crecimiento muscular. ²⁹

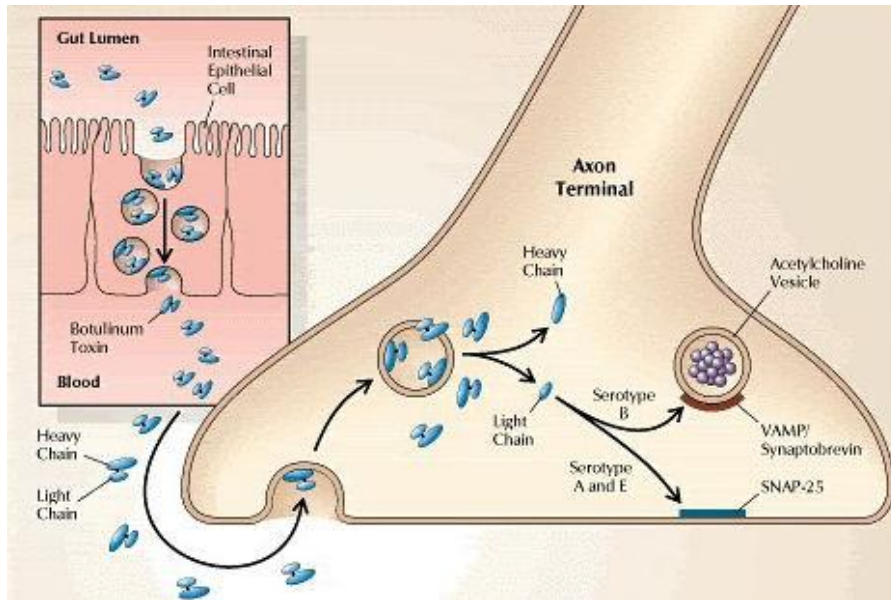
Hay que dejar claro que el tratamiento con toxina no es curativo; lo que se intenta con la infiltración de esta toxina es reducir las molestias del paciente y mejorar su calidad de vida.

Como hemos mencionado antes, las principales patologías susceptibles de ser tratadas con toxina son ^{22,26}: espasticidad focal (en especial de tobillo, muñeca o mano, asociada a PCI o Ictus), blefaroespasma, distonía cervical, migraña crónica, hiperhidrosis, entre otras.

3.3.2 Mecanismo de acción.

La toxina botulínica está compuesta por una cadena pesada y una liviana, unidas por un puente disulfuro. La cadena liviana se asocia a un átomo de zinc con actividad bloqueadora muscular.

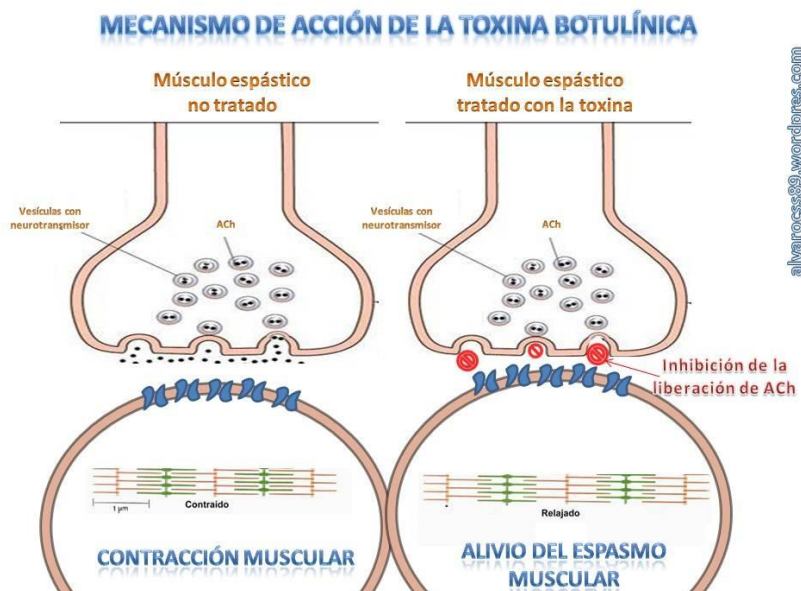
La cadena pesada es la encargada de que la toxina se fije a la terminal nerviosa presináptica de la unión neuromuscular de la unidad motora a través de un receptor específico de alta afinidad. El complejo neurotoxina-receptor sufre endocitosis y penetra en el interior de la



terminal nerviosa presináptica. Una vez en el citosol, la cadena liviana de la toxina actúa dividiendo un péptido llamado SNAP-25. Esta proteína es necesaria para que se produzca adecuadamente

la fijación y liberación de acetilcolina de las vesículas situadas en las terminaciones nerviosas, es decir, permite la liberación de acetilcolina como neurotransmisor en la transmisión de potenciales de acción.^{3, 14, 23, 30}

De esta manera, la toxina botulínica tipo A bloquea la liberación de acetilcolina al espacio sináptico, inhibiendo la transmisión de potenciales de acción. Esto se traduce en una parálisis flácida o atrofia transitoria del músculo.⁴⁰



3.3.3 Método de aplicación.

❖ Dosificación

Aunque los niveles óptimos de dosis deben ajustarse de manera individualizada al paciente, no se debe exceder la dosis máxima recomendada. Actualmente las dosis máximas globales del formato de Botox son: ²²

- Máxima dosis por sesión: 16 U/kg, sin superar 400 U.
- Máxima dosis por músculo: 6 U/kg, sin superar 400 U totales.
 - Músculos grandes (semitendinoso, gastrocnemio) se inyectan con de 3 a 6 U/kg/visita.
 - Músculos pequeños (flexor cubital o radial del carpo) se inyectan con de 1 a 3 U/kg/visita.
- Máxima dosis por punto de inyección: 50 U. El número de sitios de inyección por músculo es de dos a cuatro para los gastrocnemios, el semitendinoso, el semimembranoso y el cuádriceps, y de uno a dos para otros músculos.

Las inyecciones no deben repetirse antes de tres meses, frecuentemente se suele aplicar una vez cada seis meses o más. La relajación del músculo se inicia en 48 o 72 horas ³. Tras la inyección de toxina se produce una parálisis flácida del músculo que es considerada como ideal para el tratamiento. Ésta tiene un inicio de acción progresivo en 72 horas y un máximo de intensidad a los 7 a 15 días ⁴⁰. Normalmente la normalización muscular tras la inyección se produce a las 12 semanas, a medida que las terminales nerviosas se ramifican y conectan nuevamente con las placas terminales. La disminución del efecto se debe a la pérdida de actividad enzimática de una de las cadenas proteicas que forman la toxina botulínica.

Si se repite la aplicación con demasiada frecuencia, el efecto de la toxina suele ser progresivamente menor debido a reacciones inmunogénicas frente al fármaco por la formación de anticuerpos neutralizantes²⁷. Por tanto el resultado no es la cura definitiva, el paciente necesita inoculación de dosis repetidas, que generalmente no se hacen antes de 3 meses para minimizar el riesgo de producción de anticuerpos. Este seriado de dosis viene determinado por la respuesta particular de cada caso a la parálisis inducida. ^{27,40}

❖ Técnica de aplicación. Palpación o Electromiografía

El objetivo de la inyección es introducir la toxina botulínica en el punto o los puntos de mayor densidad de uniones neuromusculares (placa motora), región en la que con el mínimo de dosis se consigue el máximo efecto bloqueador muscular. La búsqueda de este punto motor es un

procedimiento más lento, costoso y doloroso para el paciente, y conviene sopesar, y más en niños poco dados a colaborar, el coste/beneficio del método.

Por ello, en la mayor parte de los músculos grandes y superficiales no es preciso usar técnicas especiales, basta con inyectar en el vientre muscular: se palpa el vientre muscular a inyectar y se siente su movimiento al moverlo pasiva, activamente o contra resistencia; a continuación se clava la aguja. El paciente debe entonces mover el músculo o movérselo pasivamente. Si la aguja está en el músculo, se desplazará el émbolo según se mueve la articulación.

En cambio, en los músculos profundos, en situaciones en las que no interesa inyectar en los músculos adyacentes o cuando se desea inyectar fascículos concretos de un músculo (por ejemplo, el fascículo correspondiente al dedo meñique del flexor superficial de los dedos) es preciso recurrir a la técnica electromiográfica. Esta técnica se basa en la localización de la unidad motora mediante una aguja electromiográfica, que registra los potenciales de acción.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para la realización de este trabajo se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de publicaciones sobre el tratamiento en fisioterapia tras la aplicación de la toxina botulínica en patologías que cursan con espasticidad. Las bases de datos en las que se realizó dicha búsqueda fueron: Pubmed, PEDro, Web of Science (Wos) y Scopus. Las palabras clave utilizadas fueron: "*Botulinum Toxin Type A*", "*Physiotherapy*" y "*Spasticity*". Estos descriptores se combinaron en la búsqueda con el marcador booleano "and".

La búsqueda se realizó desde febrero hasta abril de 2016. Inicialmente partimos de 309 artículos elegibles, los cuales, tras un proceso de selección según los criterios de inclusión y exclusión, duplicados, etc., se reducen a 15 ensayos clínicos, incluidos en esta revisión sistemática.

El procedimiento de búsqueda se puede observar en *Gráfico 1*.

4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Tipo de estudio: Ensayo clínico aleatorizado.
- Actualidad: artículos publicados en los últimos 10 años.

- Idioma: artículos publicados en inglés y en español.
- Calidad del estudio: Únicamente se incluyen ensayos que han obtenido una puntuación igual o mayor a 6 en la Escala PEDro.

4.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Se han descartado estudios que no describen bien el método y las variables de estudio.
- Artículos que no se han podido conseguir a texto completo dentro de las revistas electrónicas de la Universidad de Jaén o a través del préstamo interbibliotecario.
- Artículos que sean anteriores a 2006.

4.4 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

❖ **Escala PEDro**

La Escala PEDro consta de 11 ítems que valoran si un ensayo clínico aleatorizado tiene la suficiente validez interna (criterios 2-9) y suficiente información estadística para hacer que sus resultados sean interpretables (criterios 10-11). El primer criterio de la escala está relacionado con la validez externa (criterios de elección especificados) y no se utilizará para el cálculo de la puntuación. Los criterios aplicables son: 2-Asignación aleatoria; 3-Asignación oculta; 4-Grupos similares a la línea de base; 5-Cegamiento de los sujetos; 6-Cegamiento de los terapeutas; 7-Cegamiento de los evaluadores; 8-Seguimiento correcto (más del 85% de los sujetos inicialmente asignados); 9-Análisis por intención de tratar; 10-Comparación entre grupos; 11-Estudio de medidas puntuales y variabilidad.

La puntuación máxima obtenida en esta escala es de 10 puntos. Los resultados del análisis de los estudios incluidos según esta escala aparecen en la *Tabla 2*.

❖ **Escala Jadad**

La escala de Jadad, también conocida como puntuación de Jadad o sistema de puntuación de calidad de Oxford, es un procedimiento para evaluar de manera independiente la calidad metodológica de un ensayo clínico. Esta escala consta de 5 ítems relacionados con los sesgos referidos a la aleatorización, el enmascaramiento (o doble ciego) y la descripción de las pérdidas de seguimiento.

La puntuación de este cuestionario va de 0 a 5 puntos, de manera que a mayor puntuación mejor calidad metodológica tiene el ensayo clínico evaluado. Los resultados del análisis de los estudios incluidos según esta escala aparecen en la *Tabla 3*.

5. RESULTADOS

Al inicio de la búsqueda, tras introducir las tres palabras clave (*Botulinum Toxin Type A*”, *“Physiotherapy”* y *“Spasticity”*), enlazadas con el marcador booleano *“and”*, resultaron 309 artículos relacionados (71 en Pubmed, 37 en WOS, 183 en Scopus y 18 en PEDro). Este total se reduce a 45 artículos potencialmente válidos (22 en Pubmed, 5 en WOS, 7 en Scopus y 11 en PEDro) añadiendo los siguientes filtros en estas bases de datos:

- Tipo de artículo: ‘Randomized Controlled Trial’, ‘Clinical Trial’.
- Disponibilidad del texto: ‘Full Text’.
- Fecha de publicación: desde 2006 hasta la fecha.

De estos 45 ensayos clínicos se eliminaron los duplicados, los que no tenían libre acceso, aquellos que según el abstract no cumplían la relación requerida con el tema y los que obtuvieron una puntuación < 6 en la escala PEDro.

Así, el total de estudios incluidos en esta revisión sistemática se reduce a 15 ensayos clínicos aleatorizados, que en su mayoría investigan el uso de la toxina botulínica como terapia frente a la espasticidad, así como tratamientos complementarios que potencian el efecto de esta sustancia.

La *Tabla 4* recoge las características de cada uno de los artículos incluidos en esta revisión: participantes, diseño del estudio, intervención realizada, variables de estudio, instrumentos de medida y resultados obtenidos. Estos estudios tienen como sujetos, principalmente, pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular o que padecen parálisis cerebral, que cursan con algún grado de espasticidad según la Escala de Ashworth. En su mayoría, estos ensayos coinciden en el análisis de las siguientes variables de estudio: espasticidad, función motora y capacidad funcional.

Debido a la diversidad de los estudios incluidos, fue conveniente agrupar los artículos en 5 Grupos, atendiendo a la intervención que realizaron. Los grupos son:

5.1 Aplicación de la toxina botulínica frente al placebo:

Cinco de los 15 estudios analiza la efectividad de la toxina botulínica tipo A frente a la aplicación de un placebo:

- **Jay et al.** en 2009²¹ realizaron un ensayo clínico con un diseño paralelo, con 2 fases de tratamiento: en la Fase 1 al grupo 1 se le infiltra toxina botulínica, mientras que el 2 recibe un placebo. En la Fase 2 ocurrió al revés, el grupo 1 recibe placebo y el 2, toxina. En cada fase se trata un brazo diferente, ya que los pacientes presentaban espasticidad en ambos miembros superiores. A los 10 días de cada aplicación (en ambos grupos y ambas fases) todos los pacientes comienzan el tratamiento, que consiste principalmente en ejercicios similares a las actividades de la vida diaria. Se observan mejoras significativas en los pacientes que reciben toxina y tratamiento ($p<0,5$). Este artículo demuestra que la toxina botulínica permite una disminución en el tono muscular, facilitando la adhesión del paciente a la terapia física, aunque el cambio en el tono basal se debe en gran medida al tratamiento de rehabilitación.
- El estudio de **Tassorelli et al.** en 2014³⁹ fue realizado sobre una muestra de pacientes con Síndrome Pisa. El grupo de intervención recibe toxina botulínica y un programa de rehabilitación, mientras que el grupo control recibe una solución salina a modo de placebo además del programa. Se obtienen mejores resultados en el grupo que recibió la toxina, así como resultados más mantenidos en el tiempo ($p<0,001$). Los pacientes de este grupo mostraron una mayor corrección de las posturas anormales de tronco, así como una disminución del dolor. Este estudio sugiere que es buena opción incluir la toxina botulínica en el programa de rehabilitación para Síndrome Pisa, ya que mejora la posición axial y la movilidad de tronco, así como el dolor.
- **Wolf et al.** 2012⁴² realizaron un ensayo clínico aleatorizado sobre pacientes con espasticidad en manos y dedos del MMSS. El grupo de intervención recibe toxina botulínica en los músculos flexores necesarios, mientras que el grupo control recibe suero fisiológico como placebo. Tras las administraciones todos los pacientes realizaron un programa de ejercicio (12-16 sesiones) que consiste en trabajo progresivo de muñeca y dedos en cuanto a fuerza, movilidad, funcionalidad y AVD. El estudio obtuvo mejores resultados en el grupo de intervención respecto a control

motor, coordinación y movilidad activa ($p<0,001$). En el resto de variables no se obtuvieron mejoras destacables entre ambos grupos, pero sí más mantenidas en el tiempo el grupo de intervención.

- **Ferrari et al.** en 2014¹³ realizaron un ensayo aleatorizado y controlado con niños menores de 12 años con hemiplejia espástica en miembro superior. El grupo de intervención recibió infiltraciones de toxina en la musculatura espástica, mientras que el grupo control recibió infiltraciones de un placebo. Tras las infiltraciones, todos los niños realizaron un programa supervisado de ejercicios uni/bimanuales orientados a las AVD y maniobras de estiramiento, así como el uso de férula nocturna. Se observó un aumento en la autonomía y funcionalidad de las AVD, así como y una reducción de la espasticidad de todos los niños, si bien el aumento es mayor y se produce antes en el grupo que recibió la toxina ($p<0,05$). Este estudio evidencia la eficacia de un tratamiento combinado de toxina botulínica con un programa de fisioterapia y el uso de órtesis.
- **Marco et al.** en 2007²⁰ realizaron un ensayo clínico aleatorizado y controlado con 29 pacientes que tras ACV presentaban hombro doloroso y espasticidad. Un grupo de pacientes recibe TENS e infiltración de toxina botulínica en el pectoral mayor; el segundo grupo recibe TENS y una infiltración placebo. El TENS tiene los mismos parámetros para ambos grupos y la toxina/placebo se aplica en los mismos puntos, guiada mediante electromiografía. Una semana después de la infiltración el dolor disminuyó en ambos grupos, pero esta reducción solo se mantuvo constante en el grupo que recibe la toxina ($p=0,035$). Aunque en ambos grupos aumenta el rango de movimiento en todos los planos, solo se aprecia una diferencia significativa en la rotación externa en el grupo toxina ($p<0,05$). Además se realizó un estudio neuromuscular del pectoral, que mostró una mejoría significativa en ese mismo grupo ($p<0,0001$). Respecto a la espasticidad, aunque se observó una disminución moderada en el grupo con toxina, ésta no fue significativa. Otro estudio más que demuestra la efectividad de la toxina botulínica tipo A, esta vez para espasticidad proximal de miembro superior.

5.2 Efectividad de diferentes métodos de aplicación de la toxina

De los 15 artículos encontrados, solo dos comparan técnicas de aplicación de la toxina; el primero hace referencia al método de aplicación de la inyección, y el segundo estudia el lugar de aplicación en el músculo.

- **Kaishou et al.** en 2009¹⁸ realizaron un ensayo clínico aleatorizado comparando dos técnicas de aplicación de la toxina, en 3 grupos de niños con parálisis cerebral que presentan espasticidad en flexores plantares de tobillo. El grupo A recibió toxina (guiada mediante electroestimulación) y fisioterapia; al grupo B se le administró fisioterapia y toxina guiada mediante palpación, y el grupo C únicamente recibió fisioterapia. Las sesiones de fisioterapia englobaban terapia neurológica, estiramientos, fuerza, coordinación y AVD. Tras dos semanas se observó una reducción en la espasticidad y mejora de la funcionalidad en todos los niños, aunque éstos cambios fueron más significativos en los grupos que recibieron toxina ($p<0,05$). De igual manera, el que mejor resultados obtuvo en todas las variables fue el grupo A (BTX-A guiada por ES), tanto a las 2 semanas, como al 1,2 y 3 meses ($p<0,05$). Según este estudio, la opción que mejor resultados ofrece es la aplicación de toxina botulínica mediante electroestimulación además de un programa de fisioterapia.
- **Gracies et al.** en 2009¹⁶ estudian si la concentración directa de la toxina sobre la placa influye en sus efectos. Realizaron un ensayo clínico aleatorizado y controlado con 3 grupos de pacientes, con afectación del miembro superior: el grupo 1 recibió un bajo volumen de toxina, no concentrada en la placa motora; el grupo 2 recibió un bajo volumen, pero concentrado; y el grupo 3 recibió un alto volumen, no concentrado. A todos los sujetos se les infiltró en el bíceps braquial del miembro afecto. La localización de la placa motora se consiguió mediante un electrodo intramuscular que iba dando descargas hasta obtener un espasmo visual del bíceps braquial al estimular la placa motora. Previamente a las inyecciones, se diseñó para todos los pacientes un tratamiento farmacológico, así como terapia física y ocupacional para la hiperactividad muscular. Este programa se mantuvo durante todo el estudio. Los resultados muestran una reducción de la espasticidad tras 1 mes de la inyección en los grupos 2 y 3 ($p<0,05$). En el grupo 2 también aumento significativamente el rango de movimiento activo ($p<0,05$). Este estudio demuestra que es mejor utilizar una dilución de alta concentración de toxina o aplicarla sobre la placa motora directamente, antes que un volumen bajo o no aplicado a la placa motora.

5.3 Aplicación de tape adhesivo/ estiramientos tras la infiltración de toxina

Solo 3 de los 15 artículos encontrados estudian la efectividad de tape adhesivo frente a estiramientos manuales tras la aplicación de toxina botulínica en musculatura espástica.

- **Santamato et al.** en 2015³² realizaron un ensayo clínico aleatorizado y controlado sobre pacientes con espasticidad en miembro superior a causa de un derrame cerebral. A todos los participantes se les administró toxina botulínica en músculos flexores de mano y dedos (la dosis dependía de su puntuación en la escala Ashworth). Un grupo recibió un tratamiento con tape adhesivo en la musculatura hipertónica de antebrazo y dedos; el tape se revisa diariamente para asegurar su correcta adhesión. El otro grupo se trata mediante estiramiento manual de los músculos inyectados, movilización pasiva de muñeca y dedos y utilización de una férula palmar para mantener el estiramiento conseguido previamente. Tanto el tape como los estiramientos se realizan durante 10 días consecutivos. Se observaron mejores resultados en el grupo del tape frente al grupo de estiramientos en todas las variables (espasticidad de muñeca, discapacidad a las AVD – $p < 0,01$ – y posición final de los dedos en reposo, $p < 0,001$). En conclusión, con este estudio se demuestra que los pacientes tratados con toxina en flexores de muñeca y dedos obtienen mejor resultados con la aplicación de tape que con estiramiento manual diario y movilizaciones pasivas.
- **Baricich et al.** en 2008¹ realizaron un estudio piloto con pacientes con hemiplejía y pie equino en el que todos los pacientes reciben la misma dosis de toxina en ambos gastrocnemios, medial y lateral mediante electromiografía. Seguidamente se dividen en 3 grupos: el primer grupo recibió electroestimulación y estiramientos manuales de los músculos espásticos; al segundo grupo se le colocó tape adhesivo y el tercero solo estiramientos manuales. Todos los grupos mejoraron el rango de movimiento pasivo, pero este cambio se hace más visible en el grupo de estiramiento a partir de los 20 días. El grupo tratado con ES obtuvo mejoras significativas en la espasticidad de forma inmediata, mientras que estos cambios tardaron más en aparecer en el grupo de tape (se observan en t3). Este estudio piloto indica que la combinación de toxina botulínica y tape o ES para la espasticidad de flexores plantares de tobillo puede ser beneficiosa. No obstante se necesitan estudios con mayor número de pacientes que corroboren estos resultados.

- **Carda et al.** en 2011⁴ realizaron un ensayo aleatorizado con pacientes adultos con hemiplejía espástica y pie equino-varo. A todos los pacientes se les administró toxina en ambos gastrocnemios y sóleo, con una dosis dependiente del estudio electromiográfico y riesgo de efectos secundarios, entre otras cosas. Tras la infiltración, cada uno de los 3 grupos recibe un tratamiento de 1 semana de duración: al primer grupo se le coloca una escayola en el pie afecto, al segundo se le aplica tape adhesivo y al tercero únicamente estiramientos. El estudio obtiene mejores resultados tanto en el grupo tratado con escayola como el de tape ($p<0,02$), aunque el único grupo que mantiene esta mejoría a los 90 días es el grupo de la escayola. Este ensayo reafirma que tras la aplicación de toxina botulínica para espasticidad de musculatura flexora plantar de tobillo, el tratamiento que más resultados ofrece es el tape adhesivo o la colocación de escayola, frente a los estiramientos manuales.

5.4 Efectividad de un tratamiento específico de fisioterapia tras aplicación de toxina para espasticidad

Dos de los 15 artículos encontrados estudian la influencia de un programa de ejercicios físicos en el paciente, tras recibir la infiltración de toxina botulínica.

- **Giovannelli et al.** en 2006¹⁵ realizan un ensayo clínico aleatorizado con pacientes afectados de Esclerosis Múltiple con espasticidad tanto en MMSS como en MMII. A todos los pacientes (grupo control y de intervención) se les infiltró toxina botulínica tipo A en las extremidades afectadas; el grupo de intervención además, realiza un programa de fisioterapia durante 15 días consecutivos basado en estiramientos de la musculatura infiltrada. Ambos grupos experimentaron una disminución de la espasticidad pero los resultados obtenidos muestran una mejora significativa en el grupo que recibió un tratamiento fisioterápico ($p<0,01$); además estos cambios se mantuvieron hasta las 12 semanas en este grupo, mientras que en el grupo control la mejoría es más leve a partir de la cuarta semana. Este estudio corrobora que un programa de fisioterapia puede potenciar los efectos beneficiosos de la toxina botulínica.
- **Sun et al.** en 2010³⁸ llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado sobre pacientes con espasticidad en MMSS tras un derrame cerebral. A todos los sujetos se les administró toxina botulínica en músculos flexores del MMSS, directamente en la placa motora, y

luego se dividen en 2 grupos: uno recibe un tratamiento convencional (1h de fisioterapia y 1h de terapia ocupacional para normalizar el tono y la postura, mejorar los patrones de movimiento y la destreza), mientras que el otro (grupo de intervención) recibe un entrenamiento específico e intensivo para tonificar la musculatura y controlar las desestabilizaciones (tareas graduadas en complejidad y dificultad). Ambos tratamientos se realizan 3 días en semana durante 3 meses. Ambos grupos obtuvieron una mejora significativa en la espasticidad, pero solo el grupo de intervención mantuvo esta mejoría a los 6 meses ($p<0,001$). El grupo de intervención también obtuvo mejores resultados que el grupo control en la fuerza, habilidad y coordinación del movimiento ($p<0,001$). La satisfacción global del paciente también fue mayor en el grupo de intervención. Este estudio afirma que la realización de un programa de entrenamiento específico tras la infiltración de toxina es efectiva y segura para reducir la espasticidad y mejorar la función motora.

5.5 Efectividad de la electroterapia

De los 15 artículos incluidos en esta revisión, solo 3 analizan qué opción de electroterapia es la más efectiva.

- **Duarte et al.** en 2011⁷ realizaron un ensayo clínico aleatorizado y controlado en 25 pacientes con ictus para comprobar el efecto real de la electroestimulación neuromuscular (EENM) tras la infiltración de toxina. A todos los participantes se les infiltró la misma dosis de toxina botulínica en músculos flexores de la mano y dedos, seguido de un programa de EENM en la musculatura infiltrada. Un grupo recibió EENM real, con inicio voluntario del movimiento, mientras que el otro grupo recibió las mismas sesiones de EENM placebo, sin activación motora alguna. El estudio concluye que la infiltración de toxina en la espasticidad flexora distal del miembro superior mejora la función motora, capacidad funcional y espasticidad en el ictus, pero añadir EENM de la musculatura extensora de muñeca y dedos no muestra beneficios adicionales.
- **Santamato et al.** en 2013³³ realizaron un ensayo clínico aleatorizado para comprobar qué técnica presentaba más efectividad tras la infiltración de toxina botulínica, si las ondas de choque extracorpóreas o la estimulación eléctrica. El estudio se realizó con pacientes que cursaban con espasticidad en miembro superior a causa de un ACV. A

todos ellos se les infiltró toxina botulínica en el músculo flexor superficial de los dedos y a continuación se dividieron en dos grupos, uno que recibe ES y otro que recibe ondas de choque; ambas terapias se imparten durante 5 días. Tras realizar las mediciones se obtienen mejores resultados en todas las variables (espasticidad, frecuencia de espasmos musculares y dolor) en el grupo que recibió las ondas de choque ($p<0,05$). Este estudio concluye que las ondas de choque extracorpóreas potencian aún más el efecto de la toxina botulínica frente a un tratamiento con electroestimulación. Este efecto se debe a los cambios metabólicos que las ondas de choque inducen sobre la célula, aumentando la neovascularización del tendón y mejorando la rigidez muscular.

- **Picelli et al.** en 2014³⁰ llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado sobre pacientes con pie equino por espasticidad en los gemelos. Realizan 3 grupos de pacientes: uno de ellos recibe tratamiento con ultrasonido en los músculos afectados, otro recibe TENS sobre el nervio tibial y el último recibe infiltraciones de toxina botulínica en los gastrocnemios espásticos. El tratamiento de TENS y US se impartió durante 2 semanas consecutivas, mientras que la infiltración se realizó solo una vez, controlada a tiempo real con ultrasonógrafo. Los resultados muestran mejoras significativas en el grupo que recibe la toxina frente a los otros dos grupos en todas las variables, tanto en la espasticidad como en el ROM de flexión dorsal pasiva de tobillo ($p<0,016$). No se encontraron diferencias importantes entre los dos grupos de las otras modalidades (TENS y US). El estudio concluye que la aplicación de toxina botulínica es más efectiva que el US o el TENS para tratar espasticidad focal en pacientes con lesión cerebral.

6. DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión fue comprobar la efectividad de la infiltración de toxina botulínica tipo A en pacientes con espasticidad focal, independientemente de su etiología. De igual manera nos propusimos identificar y evaluar las principales técnicas que se utilizan para maximizar los efectos de esta infiltración en base a las evidencias disponibles en la actualidad en bibliografía. Tras realizar este estudio, se muestra claramente que la toxina botulínica ayuda en gran medida a reducir y manejar la espasticidad en pacientes.

Un cuadro de espasticidad supone, entre otras cosas, un desequilibrio muscular que puede afectar a las AVD del paciente. El estudio de Baricich et al.¹ afirma que el cuidado más importante en esta patología debe ser la higiene postural y articular, es decir, evitar que se adopten posturas anómalas debido a la espasticidad, y que la aplicación de esta toxina es una buena opción para conseguir este objetivo.

Aunque la espasticidad leve también puede controlarse con un programa de rehabilitación en fisioterapia, con ejercicios progresivos de movilidad y coordinación orientados a las AVD, los estudios de Ferrari et al.¹³ o Kaishou et al.¹⁸ demuestran que, añadiendo toxina botulínica tipo A a este programa, se obtienen antes resultados mejores y más duraderos. Concretamente, en el estudio de Kaishou et al. observamos cómo el pico máximo de los efectos de la toxina en los grupos previamente infiltrados se produce a las 2 semanas, mientras que en el grupo que solo recibe fisioterapia se produce a los 3 meses de tratamiento. Destacar que el trabajo de Giovannelli et al.¹⁵ coincide con estos tiempos de respuesta. Según Tassorelli et al.³⁹ este hecho se debe a que la toxina disminuye el tono del músculo infiltrado, de manera que permite al terapeuta centrarse en las articulaciones y músculos que necesiten más corrección, así como una mejor adhesión al tratamiento por parte del paciente, ya que no resulta tan doloroso para él. En definitiva, estos artículos demuestran que con la aplicación de toxina botulínica tipo A en espasticidad el beneficio obtenido es mayor, e incluso se mantiene durante más tiempo que sin ninguna terapia o con un programa de rehabilitación únicamente.

Un elemento clave en la efectividad de la toxina es su técnica de aplicación. El estudio de Kaishou et al.¹⁸ comprueba que realizando las infiltraciones de forma guiada con electroestimulación se obtienen mayores beneficios que realizándolas mediante simple palpación. Esto se debe a que con esta técnica el terapeuta localiza dónde está exactamente la placa motora - alta concentración de uniones neuromusculares -, de manera que la toxina se concentra en ese punto y se saca el máximo partido a su efecto. No obstante, Chin et al.¹⁸ dan preferencia a la exploración manual exclusivamente cuando se trata de gastrocnemios y sóleo, mientras que para el resto de músculos defiende la electroestimulación. En el mismo año, Gracies et al.¹⁶ presentan la electroestimulación como mejor opción para la explorar el punto a infiltrar, pero también admiten que la localización concreta de las placas motoras solo se conoce en ciertos músculos del cuerpo humano, entre ellos el bíceps braquial. Es decir, aunque su localización anatómica está descrita de manera muy precisa, ésta no se corresponde con su localización en la práctica clínica en la mayoría de músculos.

Este último estudio refleja también que el contacto directo de la aguja con estas zonas es muy doloroso para el paciente que, además, debe sufrir también la sensación desagradable del electrodo en la exploración. Este trabajo también pretende dilucidar las cantidades seguras y efectivas de toxina botulínica. Establece que un volumen alto, dada una dosis concreta, es más beneficioso que un volumen bajo. Esto es debido, entre otras cosas, porque aplicando un volumen alto la toxina tiene más capacidad de extensión a otras zonas, pudiendo llegar a la placa motora sin necesidad de infiltrar directamente sobre ella. En relación a esto, hay autores como Marco et al. que para conseguir esta propagación, optan por realizar movilizaciones pasivas del miembro tras la infiltración. En resumen, lo ideal sería aplicar la toxina a un volumen alto y de forma localizada en la placa motora, aunque hay que tener muy en cuenta que no es un procedimiento agradable para el paciente.

Respecto a las técnicas y tratamientos que se pueden aplicar tras la infiltración para maximizar los efectos beneficiosos de esta toxina, la mayoría de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión aplican un tratamiento de fisioterapia tras la infiltración de toxina botulínica. La evidencia demuestra que al reducir la espasticidad, la toxina otorga a los pacientes una mayor funcionalidad, permitiendo realizar intervenciones terapéuticas que antes no eran posibles, como aumentar el rango de movimiento, reeducar la marcha o mejorar las AVD. En definitiva, el paciente se beneficia de la combinación de toxina botulínica y tratamiento fisioterápico. Uno de los entrenamientos propuestos es el método Modified Constraint-Induces Movement Therapy por Sun et al.³⁸, que tiene la peculiaridad de mantener el miembro sano retenido en “cabestrillo”, de forma que se obliga a la musculatura infiltrada del miembro afecto a realizar todo el trabajo. Este método es aplicado por Sun en pacientes con espasticidad en el miembro superior, con la idea de que ejercitando constantemente el miembro afecto mejora la capacidad contráctil de su musculatura y disminuye en gran medida la espasticidad. De hecho, el grupo que realizó este entrenamiento obtuvo mejorías evidentes en todas las variables, especialmente en la espasticidad y funcionalidad, frente al grupo control que recibió un tratamiento estándar (normalizar el tono, patrones de movimiento, etc.).

Otro tratamiento propuesto son los estiramientos pasivos. Giovannelli et al.¹⁵ defienden que los estiramientos incrementan la difusión y absorción de la toxina botulínica en los músculos infiltrados y además actúan en sinergia con ella, ya que, como sabemos, un estiramiento mantenido disminuye también el tono muscular. Además, demuestra que tras la infiltración de toxina, la espasticidad se reduce en ambos grupos, pero la mejora es mayor y mantenida en el grupo que recibe los estiramientos.

Por otro lado, encontramos varios estudios como los de Baricich et al.¹ o Santamato et al.³² que prefieren el uso de tape adhesivo a los estiramientos. Este último trabajo coincide en la importancia de estirar la musculatura infiltrada: “un músculo espástico presenta un acortamiento en sus fascículos y los estiramientos ayudan a elongar dichos fascículos, cambiando sus propiedades biomecánicas y produciendo un aumento en la longitud y/o número de sarcómeros.” En lo que difiere es en el método de estiramiento; opta por el uso de tape adhesivo para hacer el estiramiento de forma más progresiva, para que sea más seguro y menos doloroso. Otra ventaja es que los estiramientos deben ser diarios si se quiere conseguir resultados, mientras que el tape solo hay que revisarlo para comprobar que está en la posición deseada para que haga la máxima elongación posible. De igual manera, también se opone al uso de escayola o férula para realizar los estiramientos y antepone el tape a estos métodos, por ser demasiado rígidos y desagradables para el paciente. Concluye en que la aplicación del tape es más efectiva, rápida, segura y más cómoda que los estiramientos diarios o la escayola.

En contraposición a este último trabajo, el estudio de Carda et al.⁴ justifica el uso de escayola o férula en estos casos y le da preferencia frente al tape. Argumenta que con la escayola/férula se consigue un estiramiento máximo y más duradero que con el tape o con estiramiento manual. Normalmente los estiramientos manuales se prescriben durante una hora diaria; el estudio afirma que no es tiempo suficiente, ya que con el tape o la escayola se mantiene la posición de estiramiento 24 horas diarias. Además, la duración real del tape es menor, debido a que las tiras adhesivas pierden tensión, por lo que el mejor método sería el uso de escayola.

Junto con lo antes comentado, también se pueden aplicar tratamientos de electroterapia, aunque la evidencia encontrada muestra que este ámbito es el más controvertido en la actualidad. En 2011 se publica un estudio que niega la efectividad del TENS cuando es aplicado en musculatura antagonista a la infiltrada con toxina botulínica (Duarte E, et al.⁷). El estudio afirma que hay mejoría del tono muscular y capacidad funcional del miembro tras la infiltración de toxina botulínica, pero no se constata que al asociar un programa de electroestimulación existan beneficios adicionales. Por el contrario, en 2013 el estudio de Santamato et al.³³ sí demuestra la efectividad del TENS en la musculatura infiltrada. Defiende que, cuando se aplica de forma aislada, reduce el tono muscular mediante una disminución del reflejo de estiramiento, permitiendo un rango articular mayor y una disminución de la rigidez. De igual manera, cuando se aplica junto a la toxina botulínica aumenta su eficacia. Lo que aún no está claro es la frecuencia óptima del TENS. Este estudio establece la hipótesis de que la exposición prolongada a la electroestimulación de alta frecuencia puede reducir la excitabilidad de la fibra nerviosa, por lo que una alta frecuencia no será idónea. No obstante,

el objetivo real del estudio fue comparar la efectividad del TENS frente a ondas de choque extracorpóreas, y para ello explica su mecanismo de actuación: las ondas de choque (500 impulsos) inducen importantes cambios metabólicos en la célula, promueven la síntesis de óxido nítrico por lo que aumenta la vascularización de músculo y tendón, modifica la excitabilidad del huso muscular, actúa sobre el reflejo miotático de estiramiento, mejora la rigidez y la resistencia al estiramiento pasivo. Por todo ello, independientemente de los beneficios del TENS, este estudio demuestra que tienen mayor efectividad las ondas de choque extracorpóreas ya que se observaron más cambios en el grupo que recibe toxina y ondas de choque en todas las variables (espasticidad, dolor y frecuencia de espasmos musculares).

El estudio de Picelli et al.³² en 2014 vuelve a desmentir los efectos del TENS. Compara el uso de TENS con el de US o toxina de forma aislada en pacientes con pie equino-varo a causa de espasticidad en los músculos gastrocnemios. Se produjeron beneficios en el grupo que había recibido la toxina, mientras que en los otros dos grupos no se observaron diferencias. Únicamente disminuye la espasticidad a los 15 días de tratamiento en el grupo de TENS, pero estos cambios no se mantienen en mediciones posteriores. El estudio concluye que con el TENS o el US no se obtienen beneficios significativos, pero reconoce sus limitaciones y resalta que su conclusión también puede estar limitada.

En definitiva, según la bibliografía encontrada parece demostrada la eficacia de la toxina botulínica en pacientes con espasticidad, sea cual sea su etiología. Aunque aplicada de forma aislada también genera beneficios, estos se multiplican si aprovechamos sus efectos para realizar algún tratamiento, y mantener estos cambios durante el máximo tiempo posible. La reducción de tono que genera en la musculatura espástica permite el abordaje del terapeuta para desarrollar el tratamiento prescrito. Sin la infiltración de toxina botulínica sería prácticamente imposible realizar este tratamiento de la misma manera, debido a la rigidez o a la resistencia al estiramiento pasivo.

Parece que todos los terapeutas están de acuerdo en que tras la infiltración, no pueden faltar estiramientos de la musculatura, con el fin de aumentar la absorción de la toxina y maximizar y mantener sus efectos más tiempo. Como hemos explicado antes, el método que más evidencia tiene es escayolar el miembro infiltrado. No obstante, acoplar una escayola/férula no es agradable y no todo el mundo lo tolera bien. Por ello, habrá ocasiones en las que sea necesario optar por otros métodos, como el tape adhesivo o los estiramientos manuales diarios, que aunque no consigan el máximo beneficio, también son eficaces. Esto va a depender

básicamente de la tolerancia del paciente y de cómo influya un método u otro en su día a día, debiendo adaptar el tratamiento completo al paciente. Lo ideal es añadir también un entrenamiento de ejercicios para tonificar esa musculatura y enseñar al paciente a controlar el miembro espástico, de cara a sus actividades diarias. Con todo esto se consigue que el paciente recupere la funcionalidad del miembro afectado por la espasticidad, sin que interfiera en su rutina, de manera que mejora considerablemente su calidad de vida.

No obstante, conviene dejar claro que los estudios recabados tienen una muestra de sujetos muy pequeña, y que la mayoría reconoce que se necesitan más estudios con más pacientes que confieran más peso estadístico a sus conclusiones.

Por último, comentar que he tenido la suerte de comprobar de primera mano los beneficios de la toxina botulínica tipo A en mis estancias prácticas. He conocido dos casos de espasticidad en miembros inferiores, ambas con pie equino, a los que se les ha infiltrado y dado 15 sesiones de estiramientos diarios. Tras el tratamiento, la mejoría de la marcha y la reducción del pie equino son evidentes por lo que disminuyen también las caídas, que antes del tratamiento eran muy frecuentes. Estas pacientes reconocen que el tratamiento les mejora mucho la calidad de vida y su independencia en las AVD.

7. CONCLUSIÓN:

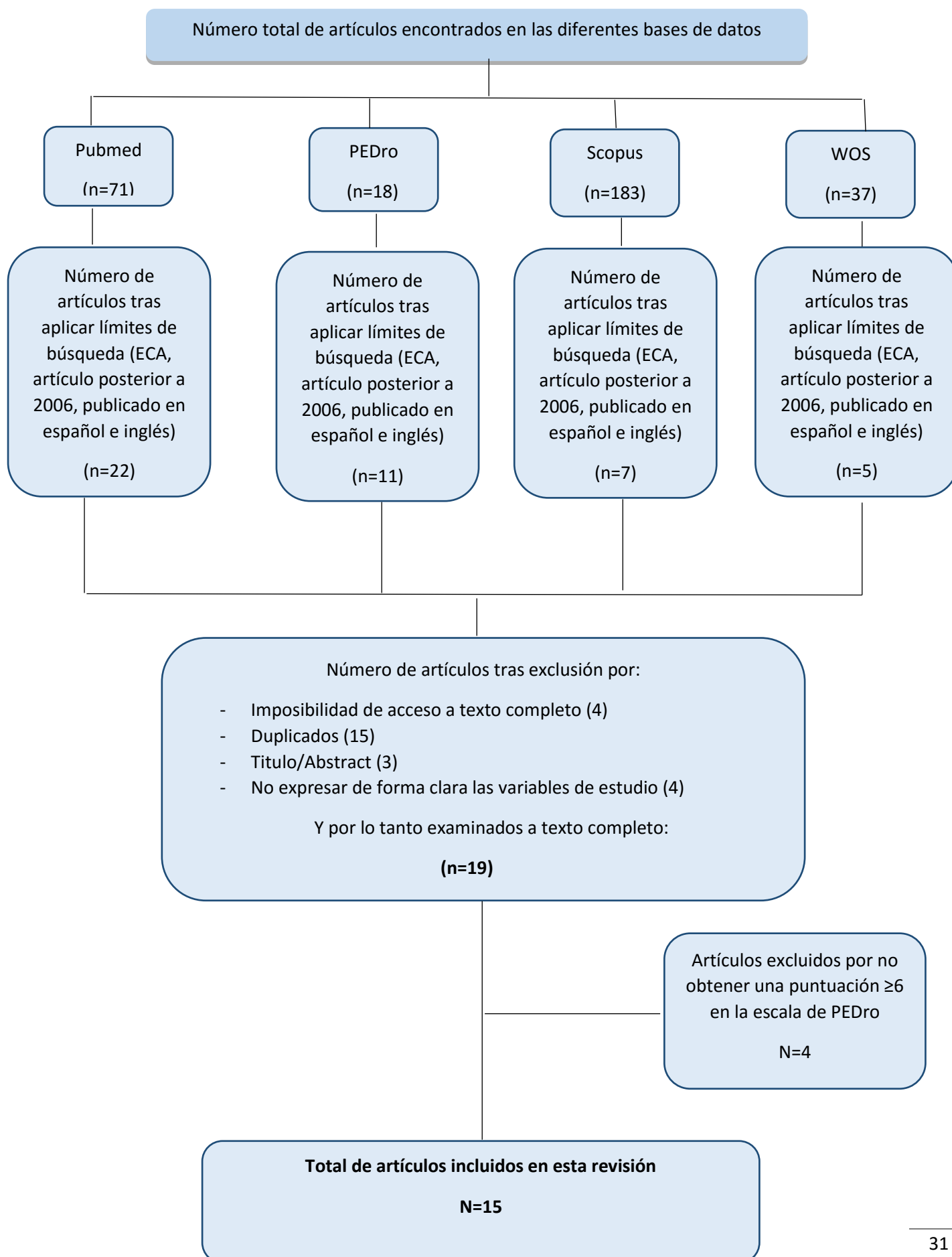
Existe evidencia científica que demuestra que la toxina botulínica tipo A produce grandes beneficios en la espasticidad focal, sea cual sea su etiología.

Estos cambios, principalmente la disminución de tono muscular, permiten realizar un tratamiento en fisioterapia basado en estiramientos, ejercicios individualizados y de control motor, así como el uso de órtesis, para aumentar los beneficios de la toxina y mantenerlos durante más tiempo. De esta manera mejora la calidad de vida del paciente y su funcionalidad en sus actividades diarias.

Como se ha mencionado previamente, los estudios incluidos en esta revisión tienen un pequeño tamaño muestral, por lo que una línea interesante de investigación podría ir encaminada a subsanar éste déficit. Por lo tanto, se precisan estudios futuros con un mayor número de pacientes, así como ensayos clínicos que investiguen ciertos temas que aún no están claros, como el volumen de toxina idóneo o la efectividad de los tratamientos de electroterapia.

8. GRÁFICOS Y TABLAS

Gráfico 1: Diagrama de Flujo



❖ **Tabla 2:** *Escala PEDro*

ESTUDIO	ASIGNACIÓN ALEATORIA	ASIGNACIÓN OCULTA	GRUPOS SIMILARES Y COMPARABLES	CEGAMIEN TO DE LOS SUJETOS	CEGAMIEN TO DE LOS TERAPEUTAS	CEGAMIEN TO DE LOS EVALUADORES	SEGUIMIENTO ADECUADO 85%	ANALISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR	COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS	MEDIDAS PUNTUALES Y VARIABILIDAD	PUNTUACIÓN TOTAL
Jay M, et al. (2009)	SI	NO	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	8
Tassorelli C, et al. (2014)	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	8
Wolf SL, et al. (2012)	SI	SI	NO	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI	7
Ferrari A, et al. (2014)	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	8
Marco E, et al. (2007)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	10
Kaishou X, et al. (2009)	SI	SI	NO	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	8
Gracies J-M, et al. (2009)	SI	NO	NO	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	7
Santamato A, et al. (2015)	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	8
Baricich A, et al. (2008)	SI	SI	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	SI	6
Carda S, et al. (2011)	SI	SI	NO	NO	SI	SI	NO	SI	SI	SI	7
Giovannelli M, et al. (2006)	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	NO	SI	SI	7
Sun S-F, et al. (2010)	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	8
Duarte E, et al. (2011)	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	9
Santamato A, et al. (2012)	SI	NO	SI	NO	NO	SI	SI	NO	SI	SI	6
Picelli A, et al. (2014)	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	8

❖ **Tabla 3: Escala JADAD**

ESTUDIO	¿Se describe el estudio como aleatorizado?	¿Es adecuado el método de aleatorización?	¿Se describe el estudio como doble ciego?	¿Se describe y es adecuado el método de doble ciego?	¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio?	PUNTUACIÓN
Jay M, et al. (2009)	SI	NO	SI	SI	SI	4/5
Tassorelli C, et al. (2014)	SI	NO	SI	SI	NO	3/5
Wolf SL, et al. (2012)	SI	SI	SI	NO	SI	4/5
Ferrari A, et al. (2014)	SI	SI	SI	SI	SI	5/5
Marco E, et al. (2007)	SI	SI	SI	SI	SI	5/5
Kaishou X, et al. (2009)	SI	SI	NO	NO	SI	3/5
Gracies J-M, et al. (2009)	SI	NO	SI	SI	SI	4/5
Santamato A, et al. (2015)	SI	SI	NO	NO	SI	3/5
Baricich A, et al. (2008)	SI	SI	NO	NO	SI	3/5
Carda S, et al. (2011)	SI	SI	NO	NO	SI	3/5
Giovannelli M, et al. (2006)	SI	SI	NO	NO	SI	3/5
Sun S-F, et al. (2010)	SI	SI	NO	NO	SI	3/5
Duarte E, et al. (2011)	SI	SI	SI	SI	SI	5/5
Santamato A, et al. (2012)	SI	SI	NO	NO	NO	2/5
Picelli A, et al. (2014)	SI	SI	SI	SI	SI	5/5

❖ **Tabla 4:** Resumen de las principales características de los estudios incluidos.

ESTUDIO	PARTICIPANTES	DISEÑO	INTERVENCIÓN	VARIABLES DE ESTUDIO	INSTRUMENTOS DE MEDIDA	RESULTADOS
Jay M, et al. (2009)	N=21 sujetos 15 hombres y 6 mujeres, de edad entre 19 y 80 años. Pacientes con espasticidad en MMSS causada por derrame cerebral hace más de 6 meses.	Ensayo clínico aleatorizado y controlado. Doble ciego. Diseño paralelo: *Grupo 1 (n=11): reciben la BTX-TA combinado con terapia (Fase 1). En la Fase 2 reciben placebo y tratamiento. *Grupo 2 (n=10): en la Fase 1 reciben placebo + terapia; en la fase 2 reciben BTX-TA con terapia.	Los pacientes reciben sesiones de 1h, dos días a la semana durante 12 semanas para un brazo (1ª Fase), y de igual manera reciben sesiones para el otro brazo (2ª Fase). El tratamiento dura en total 24 semanas y empieza tras 10 días de la inyección (de manera que tiene su máximo efecto) y consiste en trabajar ciertas habilidades como sujetar y levantar objetos para meterlos en una lavadora o secadora, ordenar y guardar comida, vestirse, etc.	Mediciones al principio y al final del estudio. - Registro de Actividad Motora (cantidad, calidad y funcionalidad del movimiento). - AVD (Vestirse, comer, higiene, movilidad funcional, comunicación, evacuación) - Espasticidad - Reflejos tendinosos de Bíceps y Tríceps - ROM activo y pasivo - Fuerza muscular	- Motor Activity Log. - Escala de Klein-Bell de Actividades de la Vida Diaria. - Índice de Barthel. -Cuestionario de salud MOS-36 Ítem Short-Form. -Escala de Ashworth. -Goniometría pasiva y activa	Solo terminaron 18 pacientes de los 21 iniciales. Se observan mejoras significativas en todos los sujetos, tanto en el grupo de terapia como en el de toxina. El estudio deja claro que el uso de la toxina permite una disminución del tono muscular en los pacientes con hipertonía espástica, de manera que tras la inyección, el sujeto puede recibir terapia y beneficiarse de sus efectos (plasticidad neuronal del SNC entre otros).
Tassorelli C, et al. (2014)	N= 26 sujetos 14 mujeres y 12 hombres, de edad media de 74 años.	Ensayo clínico aleatorizado y controlado.	*GA (n=13): recibe BTX-A y programa de rehabilitación. *GB (n=13): recibe una solución salina (placebo) y	Mediciones al principio (t0), a la 4ª semana de tratamiento (t1), a los 3 (t2) y a los 6	- UPDRS parte III - FIM (Independencia Funcional) - VAS	Los resultados mostraron una mejoría significativa en todas las variables estudiadas en el GA frente al GB, así

	Pacientes con Síndrome Pisa que cumplen con los criterios de Parkinson's Disease Brain Bank según la Unidad de Neurorehabilitación del Instituto Neurológico Nacional C. Mondino Foundation en Pavia.		programa de rehabilitación.	meses (t3). Los parámetros de estudio son: - Intensidad del dolor lumbar - Inclinação lateral en bipedestación - Flexión de tronco en bipedestación - ROM en inclinación ipsi/contralateral - ROM en flexión - ROM en extensión * Estos parámetros se obtienen considerando el vector C7-Prominencia Sacra perpendicular al suelo.		como más mantenidas en el tiempo en dicho grupo. Este estudio demuestra que añadiendo toxina botulínica a un programa de rehabilitación intensivo de 4 semanas (con ejercicios para activar y potenciar músculos del tronco atrofiados) se obtienen mejores resultados que con el programa solo. La toxina estimula los efectos de este protocolo sobre pacientes con Síndrome Pisa, contrarrestando las posturas anormales y reduciendo el dolor.
Wolf SL, et al. (2012)	N=25 sujetos 10 mujeres y 15 hombres, entre 23 y 75 años. Pacientes que han sufrido ACV isquémico o hemorrágico de 3 a 24 meses de evolución, con afectación unilateral de la	Ensayo clínico aleatorizado y controlado, doble ciego. *GI (n=12): reciben BTX-A en los músculos flexores de muñeca y dedos que fueran necesarios (seleccionados mediante electromiografía). La dosis era de 100U de	En ambos grupos se realizaron entre 12 y 16 sesiones. Tras las administraciones todos los pacientes, independientemente de su grupo, debían realizar un programa de ejercicio que duraría hasta que terminara el tratamiento	Mediciones un mes antes de la inyección (t0), justo antes de la inyección (t1), tras un mes de la misma (t2), a los 3 meses (t3) y a los 4 meses (t4). - Función motora - Espasticidad	- WMFT (Wolf Motor Function Test) - SIS (Stroke Impact Scale) - MAS (Escala modificada de Asworth) - AROM (ROM active)	Los tiempos al realizar el WMFT han sido similares en ambos grupos aunque se observó que los pacientes del GI eran capaces de terminar tareas que implicaban las articulaciones más proximales y con más coordinación que el GC.

	extremidad superior y con espasticidad focal en la musculatura de los dedos o muñeca (que preservan la capacidad autónoma de iniciar el movimiento de extensión).	toxina diluidas en 1mL de suero fisiológico. La cantidad máxima que se aplicó fueron 300U *GC(n=13): reciben suero fisiológico (en la misma cantidad y en la misma musculatura).	(12-16 sesiones). El procedimiento es totalmente progresivo, trabaja sobre hombro, muñeca y dedos y cuenta con: ejercicios de movilidad, estabilidad, fuerza, repeticiones y por último se centra más en AVD y la funcionalidad del paciente.	- Rango de movimiento activo - Estado de salud y calidad de vida.		
Ferrari A, et al. (2014)	N=27 participantes 13 niñas y 14 niños, (<12 años) con PCI Hemipléjica con espasticidad en MMSS. El estudio tuvo lugar en dos hospitales de Italia (Children Rehabilitation Unit, IRCCS S. Maria Nuova Hospital, Reggio Emilia y Stella Maris Scientific Institute, Pisa). En estos hospitales se realizaban tanto las mediciones como las inyecciones, mientras que la rehabilitación fisioterápica se realizaba en diferentes Centros de	Ensayo clínico aleatorizado y controlado, doble ciego. *GI (n=11): reciben una infiltración de BTX-A en los músculos que fueran necesarios, con la siguiente administración: una dilución de 100 U/mL, a unas dosis de 2U/Kg de peso corporal/músculo justo debajo del codo, 1-2 U/kg/músculo en el antebrazo y 0,5-1U/kg/músculo en la mano (>300U inyectadas en la mano) *GC (n=16) reciben la misma dosis de placebo que le grupo anterior.	Tras las infiltraciones todos los niños realizaban un programa durante 45 min, 3 veces/semana, durante 24 semanas, basado en: ejercicios unimanuales y bimanuales orientados a sus AVD (bien pautados, bajo supervisión del terapeuta y los padres, y modificados a menudo para mantener la atención de los niños) y maniobras de estiramiento. Además se les recomendó el uso de férula nocturna, adaptada a cada paciente, hasta el final del tratamiento.	Mediciones antes de la infiltración (t0) y tras 1,3 y 6 meses de la misma (t1), (t2) y (t3). - Fuerza de agarre - ROM activo de miembro superior - AVD (funcionalidad y autonomía para jugar, aseo y cuidados personales, movilidad, función social...) - Objetivos personales e individualizados	- Medida dinamométrica - MAS - Physician Rating Scale for UL (PRS-UL) - Assisting Hand Assessment (AHA) - Paediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI): Scales of Functional Skills (FS), Caregiver Assistance (CA) - ABILHAND-Kids - Goal Attainment Scaling (GAS).	Se observa un aumento en la autonomía y una reducción de la espasticidad de todos los niños, si bien el aumento es mayor y se produce antes en el GI. Respecto a los objetivos individualizados los resultados favorecen al GI, especialmente en T2, que no muestran objetivos “no conseguidos” mientras que el GC sí.

	Rehabilitación.					
Marco E, et al. (2007)	N=29 sujetos 21 hombres y 8 mujeres, con edad media de 65,6 años. Pacientes con hemiparesia a causa de un ACV isquémico de al menos 3 meses de evolución, y que cursan con hombro doloroso y espasticidad moderada-severa. Unidad de Rehabilitación en el Hospital Universitario de Barcelona, España	Ensayo clínico aleatorizado y controlado, doble ciego. Parámetros del TENS en ambos grupos: pulsos cortos (250µs), frecuencia alta (75 MHz) y baja intensidad.	Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos: Grupo 1 (n=14): Reciben TENS + infiltración de BTX-A en 4 puntos del pectoral mayor (500U). Grupo 2 (n=15): Reciben TENS + inyección de placebo (2,5mL de suero fisiológico en los mismos puntos que al grupo I). Ambas administraciones iban guiadas con EMG, vía intramuscular y se aplicaban próximas a la inserción muscular, cerca de la apófisis coracoides. Tras la introducción de los preparados, todos los pacientes recibían movilizaciones pasivas de hombro para mejorar la difusión del infiltrado.	Mediciones: antes de la infiltración (t0), tras 7 días (t1), al mes (t2), a los 3 meses (t3) y a los 6 meses (t4). - Dolor - Espasticidad - Rango de movimiento (amplitud)	- VAS (Escala Visual Analógica) - MAS - ROM	Una semana después de la infiltración el dolor disminuyó en ambos grupos, pero esta reducción solo se mantuvo en el G1 (p=0,035). Aunque en ambos grupos aumenta el rango de movimiento en todos los planos, solo se aprecia una diferencia significativa en la rotación externa en el G1 respecto al G2 (p<0,05). Además se realizó un estudio neuromuscular del pectoral, que mostró una mejoría significativa en el G1 (p<0,0001). Respecto a la espasticidad, aunque se observó una disminución moderada en el G1, no fue significativa.
Kaishou X, et al. (2009)	N=65 sujetos 38 niños con hemiplejía espástica y 27 con diplejía. Edad	Ensayo clínico aleatorizado y controlado, ciego simple. *GA (n=23): BTX-A	El tratamiento en fisioterapia comienza tras 3 días de la aplicación de la BTX-A (GA y GB) y se desarrollan en 60-90 min	Mediciones antes de comenzar el tratamiento y a las 2 semanas, uno, dos y tres meses	- Goniometría -MAS -Composite Spasticity Scale -Dimensiones D y	Tras dos semanas se observó una reducción en la espasticidad y mejora de la funcionalidad en todos

	entre 2 y 9 años. Niños con PCI que cursan con espasticidad de los flexores plantares de tobillo. El estudio fue realizado por el Departamento de Neurología y Rehabilitación del Hospital de Niños de Guangzhou, China.	(guiada por ES, con parámetros: duración de pulsos 0,1-0,5 ms, Frecuencia 0,66-1 Hz y amplitud máxima de 10mA) + fisioterapia. *GB (n=22): BTX-A (guiada por palpación)+ fisioterapia. *GC (n=20): solo fisioterapia.	de sesión, 5 días a la semana durante 2 semanas. Consiste en un programa de terapia neurológica, estiramientos, fuerza y coordinación, TENS y tareas específicas en función de las necesidades básicas de cada niño, incluso con la aplicación de órtesis si fuera necesario. La concentración de la BTX-A que se administró era de 100U/mL y las dosis era 3-10U/Kg de peso (siendo el máximo 10 U por sitio).	tras el tratamiento - Angulo de flexión dorsal pasiva de tobillo - Espasticidad - Función motora - Capacidad de andar independientemente durante 3m tres veces seguidas.	E del Gross Motor Function Measure	los niños, aunque éstos fueron más significativos en ambos grupos que recibieron toxina ($p<0,05$). De igual manera, el que mejor resultados obtuvo en todas las variables fue el GA (BTX- guiada por ES), tanto a las 2 semanas, como al 1,2 y 3 meses. ($P<0,05$) No se encontraron diferencias significativas en la velocidad de la marcha en ninguno de los 3 meses ($p>0,05$).
Gracies J-M, et al. (2009)	N=21 participantes 13 hombres y 8 mujeres, de 50 años de edad media. Pacientes con hemiparesia y disminución de la función del MMSS a consecuencia de un derrame cerebral o TCE con evolución de al menos un año.	Ensayo Clínico Aleatorizado y controlado, doble ciego Previamente a las inyecciones, se diseñó para todos los pacientes un tratamiento farmacológico, así como terapia física y ocupacional para la hiperactividad muscular. Este programa se mantuvo durante todo el	Luego se dividen en 3 grupos: *Grupo 1 (n=7) (low volumen/nontargeted; <i>4-quadrant technique</i>): reciben una dosis de 100MU/mL de BTX-A distribuida en los 4 cuadrantes del bíceps braquial (0,4 cc de solución por cuadrante). *Grupo 2 (n=7) (low volumen/targeted; <i>Endplate targeting technique</i>): reciben	Miden 2 veces antes de la inyección y 1 vez al mes durante los 4 meses post-inyección (total 6 veces). - Espasticidad - Rango de movimiento activo (AROM) - Efecto de bloqueo neuromuscular de la inyección	- Tardieu Scale - Goniometría - MRV de flexores y extensores. -Dinamómetro	Los resultados muestran una reducción de la espasticidad tras 1 mes de la inyección en los grupos 2 y 3 (aplicación directa y concentrada sobre la placa motora y alto volumen de BTX-A) ($p<0,05$). El AROM aumentó significativamente en el Grupo 2 ($p<0,05$) El resto de parámetros, como la fuerza máxima,

	El estudio fue aprobado por el Institutional Review Board of Mount Sinai School of Medicine.	estudio. A todos los sujetos se les administran 160 MU de BTX-A en 4 puntos diferentes del bíceps braquial afecto. La localización de la placa motora se consiguió mediante un electrodo intramuscular (parámetros 0,2ms e intensidad 0,5-1mA) que iba dando descargas hasta obtener un espasmo visual del bíceps braquial al estimular la placa motora.	100MU/mL de BTX-A distribuida por la placa motora de este músculo en 4 puntos diferentes y equidistantes entre sí (0,4 cc de solución por cuadrante). *Grupo 3 (n=7) (high volumen/nontargeted; 4-<i>quadrant technique</i>): reciben una dosis de 20MU/mL de BTX-A distribuida en los 4 cuadrantes del bíceps braquial (2 cc de solución por cuadrante;).	- Cambios en la musculatura flexora del codo. -Fuerza Máxima de flexores y extensores de codo		permanecieron similares en los 3 grupos. Los resultados muestran que es mejor utilizar una dilución de alta concentración de BTX-A o aplicarla sobre la placa motora directamente, antes que un volumen bajo o no aplicado a la placa motora.
Santamato A, et al. (2015)	N=70 participantes 38 hombres y 32 mujeres, edad media de 56 años. Pacientes con espasticidad de MMSS a causa de un derrame cerebral de 5 meses de evolución. Pacientes del Departamento de Medicina Física y	Ensayo Clínico Aleatorizado y controlado, ciego simple. A todos los participantes del estudio se les aplicó BTX-A en los flexores de la muñeca (flexor radial o cubital del carpo; con una dosis entre 50 y 100 UI) y en la musculatura flexora de los dedos (superficiales y profundos; con una dosis	Se aleatorizan los sujetos: *GA (n=35): tratados con tape adhesivo en antebrazo y dedos, para conseguir una tracción de la musculatura hipertónica. El tape se aplica durante 10 días y se revisa diariamente para asegurar su correcta adhesión. *GB (n=35): reciben estiramiento manual de los músculos inyectados y	Mediciones tras dos semanas (t1) y después de un mes (t2). - Espasticidad en muñeca y dedos - Posición de reposo de los dedos - Discapacidad funcional al realizar AVD (higiene, vestirse...)	- Escala Modificada de Ashworth - Disability Assessment Scale	Tanto a las dos semanas como al mes se observó una mejora del GA frente al GB en espasticidad de muñeca y discapacidad a las AVD ($p<0,01$); pero en la posición final de los dedos en reposo fue donde más mejoría se obtuvo de este grupo ($p<0,001$ en t1 y $p<0,0001$ en t2).

	Rehabilitación de la Universidad de Foggia, Foggia (Italia) desde Enero de 2011 a Julio de 2013.	entre 50 y 200 UI). El preparado estaba diluido con 2mL de suero fisiológico al 0,9% y las dosis de BTX-A dependían de la Escala Modificada de Ashworth. Las inyecciones son guiadas con US.	movilización pasiva de muñeca y dedos, en sesiones de 30 min durante 10 días consecutivos. A continuación, al terminar la sesión se coloca al paciente una férula palmar en una posición adecuada a cada paciente para mantener y maximizar los estiramientos previamente hechos. Reciben instrucciones de ponerse la férula 60 min al día, durante los 10 días de tratamiento.			En conclusión, con este estudio se demuestra que los pacientes tratados con BTX-A en flexores de muñeca y dedos obtienen mejor resultados con la aplicación de tape que con estiramiento manual diario y movilizaciones pasivas.
Baricich A, et al. (2008)	N= 23 pacientes Pacientes con hemiplejía y pie equino-varo, de al menos de 6 meses de evolución. Estudio realizado por el Colegio de Rehabilitación y medicina física de la universidad de Eastern Piedmont "Amedeo Avogadro" (Moncrivello), el	Ensayo clínico aleatorizado, simple ciego. Estudio piloto. Todos los pacientes recibieron una infiltración de BTX-A en ambos músculos gastrocnemios medial y lateral, guiada mediante estudio electromiográfico. Se diluyeron 500 UI de toxina en 1,25mL de	Se aleatorizan los pacientes en 3 grupos de tratamiento: *Grupo 1 (n= 8): Electroestimulación + estiramiento. Reciben ES (5Hz, impulsos bifásicos rectangulares; intensidad según la tolerancia del paciente) durante 5 días, 30 min, dos veces al día. Tras cada sesión de ES estos pacientes recibían estiramiento de los músculos espásticos durante 20 min.	Mediciones: antes de la administración de BTX-A (t0), tras la inyección a los 10,20 y 90 días (t1,t2 y t3) - Espasticidad - ROM pasivo de tobillo (con la rodilla extendida) - Potencial de acción motora de ambos vientres gastrocnemios.	- MAS (escala modificada de Ashworth) - Goniometría - MAP (motor action potential)	Todos los grupos mejoraron el rango de movimiento pasivo, pero es más notorio el cambio en el grupo de estiramiento a partir de los 20 días. El grupo tratado con ES obtuvo mejoras significativas en la espasticidad de forma inmediata, mientras que estos cambios tardaron más en aparecer en el grupo de tape (se

	Centro de Neurorehabilitación "Fondazione Borghi" (Brescia) y la Unidad de Neurofisiología del Policlínico Multimedica (Castellanza), Italia.	suero fisiológico, y en cada vientre muscular se inyectaron entre 150 y 250 UI (ambos vientres reciben la misma dosis).	*Grupo 2 (n=8). Se les aplica tape adhesivo en el tobillo, para estirar los músculos inyectados. El tape se mantiene durante 5 días y se revisa diariamente. *Grupo 3 (n=7) estiramiento. Estos pacientes reciben un programa de 30 min de estiramiento 2 veces al día durante 7 días.			observan en t3). Este estudio piloto indica que la combinación de toxina botulínica y tape o ES para la espasticidad de flexores plantares de tobillo puede ser beneficiosa.
Carda S, et al. (2011)	N= 69 participantes Pacientes adultos con hemiplejía espástica que cursan con pie equino.	Ensayo aleatorizado, ciego simple. A todos los pacientes se les administró BTX-A diluida en 2mL de suero fisiológico al 0,9% en ambos gastrocnemios y el sóleo del MMII afectado. La dosis se ajusta en un rango de entre 50 UI y 140 UI en función del tamaño y debilidad del músculo, del estudio electromiográfico, el riesgo de efectos secundarios y la respuesta a inyecciones previas, si las hubiera. Los músculos se localizan	A continuación se aleatorizan los sujetos: *GA (n=24): tras la infiltración se les coloca una escayola durante una semana (se cambia dos veces en semana) con el tobillo en posición neutra de prono-supinación y dorsiflexión. *GB: (n=27): Se les aplica tape adhesivo en tobillo y muslo para estirar progresivamente la musculatura espástica. Las tiras se mantienen durante 5 días consecutivos y se revisan diariamente. *GC: (n=18): Reciben un programa de estiramiento	Se mide antes de administrar la BTX-A (t0), a los 20 días (t1) y a los 90 días (t2) tras la inyección. - Espasticidad de los músculos inyectados - ROM pasivo de tobillo - Marcha - Fuerza de la musculatura flexora dorsal del tobillo	- MAS - Goniometría (con rodilla en extensión, y considerando posición neutral en 0º) - 6-minute walking test - 10-metre walking test - Functional Ambulatory Category - Medical Research Council scale	Se obtienen mejores resultados en todas las variables (excepto en la fuerza de la musculatura flexora dorsal del tobillo) tanto en el GA como en el GB (p<0,02). Además se observa que el único grupo que mantiene una mejoría significativa en la última medición es el GA. En cuanto a la fuerza de la musculatura flexora dorsal del tobillo no se observan diferencias significativas en ningún grupo. La toxina botulínica combinada con escayola

		con estimulación eléctrica (Frecuencia de 1 Hz, duración de impulso de 500ms e Intensidad máxima de 5mA).	de la musculatura espástica, durante 30 min. 2 veces al día durante una semana. Tras la semana de intervención, todos los pacientes del estudio son instruidos a andar 30 min diarios y a hacer 20 min de estiramiento del flexor plantar (bajo supervisión de un terapeuta).			o tape adhesivo es la mejor opción para espasticidad en flexores plantares de tobillo.
Giovannelli M, et al. (2006)	N=40 sujetos 34 mujeres y 6 hombres con edad media de 47 años. Pacientes afectados de Esclerosis Múltiple progresiva, en seguimiento en el Centro de Diagnóstico y Tratamiento de Esclerosis Múltiple en el Hospital S. Andrea (Roma).	Ensayo clínico aleatorizado y controlado. A todos los pacientes se les administró BTX-A en las extremidades que tenían afectadas, tanto superiores como inferiores. La solución para MMSS contenía 100U, en una concentración de 50U/mL, y se aplicaron en dos puntos diferentes de los siguientes músculos: flexor superficial de los dedos, flexor radial y flexor cubital del carpo. La dosis para MMII era de	Se aleatorizan los sujetos: *GC: (n=20). Solo reciben la aplicación de BTX-A descrita. *GI: (n=20). Reciben además un tratamiento de fisioterapia tras la aplicación de BTX-A durante 15 días consecutivos (40 min por sesión), basada en: actividad regular para mantener la flexibilidad de la musculatura inyectada mediante estiramientos activos o pasivos, de manera muy pautada.	Las variables han sido medidas antes de infiltrar la toxina y tras 2, 4 y 12 semanas de la misma. - Examen neurológico - Espasticidad - Alivio que ha producido la inyección en relación a la espasticidad	- Expanded Disability Status Scale (EDSS) - MAS. - VAS	De los 40 sujetos, completaron el estudio 38 (2 pacientes del GC abandonaron). Ambos grupos experimentaron una disminución de la espasticidad pero los resultados obtenidos muestran una mejora significativa en el GI frente al GC ($p<0,01$); además estos cambios se mantuvieron hasta las 12 semanas en este grupo, mientras que en el GC la mejoría es más leve a partir de la cuarta semana.

		entre 100-300 U diluidas (50U/mL) y se aplicaron en el tibial posterior (un punto), gastrocnemios medial y lateral (tres puntos) y sóleo (dos puntos). La aplicación de BTX-A se realizaba con EMG.				
Sun S-F, et al. (2010)	N= 32 participantes Pacientes con espasticidad de MMSS a causa de un derrame cerebral hace al menos un año. Pacientes voluntarios del Departamento de Atención Médica Especializada en el periodo de Febrero de 2005 a Noviembre de 2007.	Ensayo clínico aleatorizado y controlado. A todos los sujetos se les administró una concentración de BTX-A de 200 unidades/mL. La dosis total administrada por MMSS era de 1000U (400U en el bíceps – 200U en cada vientre) y 150U en cada uno de los flexores (flexores superficial y profundo de los dedos, flexor radial y cubital del carpo). Las inyecciones se aplicaban en la placa motora de cada uno de estos músculos y se localizaba la zona en concreto mediante EMG.	Después se aleatorizan los sujetos e inician los tratamientos el día siguiente a la inyección: *GI (n=16). Recibieron un entrenamiento intensivo (2h diarias) para tonificar la musculatura y mantener el control ante desestabilizaciones (tareas individualizadas graduadas en complejidad y dificultad, feedback verbal positivo y movimientos activo-asistidos). El brazo sano se mantuvo en cabestrillo. *GC (n=16). Recibieron un tratamiento convencional basado en 1h de fisioterapia y 1h de terapia ocupacional, para normalizar el tono y la postura, mejorar los	Mediciones: MAS y ARAT se evalúan antes de la inyección y a las 4 semanas, a los 3 meses y a los 6 meses tras la inyección. MAL se evaluó antes de la inyección, y a los 3 y 6 meses tras la misma. - Espasticidad de MMSS - Calidad del movimiento en AVD - Fuerza, habilidad y coordinación en MMSS. - Satisfacción general del	- MAS - MAL (Motor Activity Log) - ARAT (Action Research Arm Test)	De los 32 sujetos, solo 29 completaron el estudio. Ambos grupos obtuvieron una mejora significativa en la espasticidad pero solo el GI mantuvo esta mejoría a los 6 meses ($p<0,001$). El GI también obtuvo mejores resultados que el GC en la fuerza, habilidad y coordinación del movimiento ($p<0,001$). La satisfacción global del paciente también fue mayor en el grupo de intervención.

			patrones de movimiento, destreza y resistencia al entrenamiento. Ambos programas se realizan 3 días a la semana durante 3 meses.	paciente respecto al tratamiento, a los 3 y 6 meses.		
Duarte E, et al. (2011)	N=25 sujetos 16 hombres y 8 mujeres, con edad media de 56'6 años. Pacientes con ictus de más de 6 meses de evolución. El ensayo se realizó en las consultas externas de una Unidad de Rehabilitación Neurológica en un hospital de tercer nivel con área de influencia en la ciudad de Barcelona.	Ensayo Clínico aleatorizado y controlado, doble ciego. A todos los pacientes del estudio se les infiltraron 200 unidades de BTA (50 unidades por grupo muscular) en la musculatura flexora de la mano y dedos (flexor carpi ulnaris, flexor carpi radialis, flexor digitorum profundus y flexor digitorum superficialis) seguido de un programa de EENM de la musculatura extensora mediante corrientes bifásicas simétricas (20Hz, 200 µs, 50-90mA).	*Grupo 1: (n=13): recibió 12 sesiones de EENM (de 30 min de duración) para estimular y producir extensión activa de la muñeca y dedos con electrodos de superficie de 2,5 cm (50Hz - ascenso 2s, mantenimiento 6s, descenso 2s, 300 µs). A los sujetos se les instruía para que iniciaran voluntariamente la extensión de dedos y muñeca. *Grupo 2: (n=11) recibieron 12 sesiones de EENM placebo mediante la colocación de los electrodos lejos de los puntos motores, de manera que no hubiera activación motora.	Mediciones: antes de la inyección, a las 4 y a las 16 semanas de la infiltración de toxina. - Función motora (déficit motor de MS - Pinza del pulgar con el índice, flexión de codo y abducción de hombro – y fuerza muscular) - Capacidad Funcional de MS. - Espasticidad.	- Fugl-Meyer Motor Assessment (FMA). - Medical Research Council Scale (MRC). - Motricity Index for Motor Impairment after stroke (arm test). - Dinamometría manual con dinamómetro Nicholas Manual Muscle Tester (NMMT). - Chedoke Arm and Hand Activity Inventory (CAHAI). - Box and Block test (BBT). - MAS.	Comparando los valores basales con los resultados de las mediciones se observó una mejora de la función motora, capacidad funcional y espasticidad en ambos grupos, sin diferencias significativas. Este estudio concluye en que no se ha constatado el beneficio adicional de un programa de EENM de la musculatura extensora de la muñeca y dedos.
Santamato A, et al. (2012)	N=32 participantes	Ensayo clínico aleatorizado.	A continuación se aleatorizan:	Mediciones: todas las variables se	- Escala Modificada de	La reducción de la espasticidad en el GB

	18 mujeres y 14 hombres con edad media de 63,75 años. Pacientes con espasticidad de MMSS a causa de un ACV, derivados del Departamento de Rehabilitación y Medicina Física de la Universidad de Bari y Foggia, Italia.	A todos los sujetos se les administró BTX-A en el flexor superficial de los dedos a una dosis entre 80-140 UI y diluida con 2mL de suero fisiológico, guiada con US.	*GA (ES): (n=16). Tras la BTX-A reciben 30 min de ES dos veces al día, durante 5 días. Los electrodos se colocan directamente sobre los puntos motores del vientre muscular. La Frecuencia era de 5 Hz, corrientes bifásicas rectangulares y de Intensidad según la tolerancia del paciente (50-90mA). *GB (terapia de ondas de choque extracorpóreas): (n=16). Reciben ondas de choque una vez al día durante 5 días, aplicando en cada sesión 1000 impulsos sobre el vientre muscular y otros 1000 de manera más proximal al codo, para abarcar tanto músculo como el tendón. La densidad del flujo de energía aplicada (EDF) era de 0,030mJ/mm² y la Frecuencia de 4 HZ.	midieron antes de la inyección (t0), a los 30 días (t2) y a los 90 días (t3). A los 15 días (t1) solo se midió la espasticidad. - Espasticidad - Frecuencia de espasmos musculares en musculatura hipertónica - Dolor	Ashworth (MAS) - Spam Frecuency Scale (SFS) - Escala Visual Analógica (VAS)	fue significativamente mayor que en el GA a los 15 días (p=0,0001), a los 30 días (p=0,01) y a los 90 días (p=0,0007). Además la frecuencia de los espasmos musculares y el dolor también disminuyeron en el GB respecto al GA a los 30 y 90 días (p<0.05). La combinación de toxina botulínica con ondas de choque ofrece mayores beneficios que la combinación con estimulación eléctrica.
Picelli A, et al. (2014)	N= 30 participantes 19 hombres y 11 mujeres, de edad media 64 años.	Ensayo Clínico Aleatorizado y controlado.	*Grupo US: (n=10). Reciben US terapéutico de modalidad continua. Las aplicaciones son de 10 min, 5 días a la semana,	Mediciones: justo antes de la administración de las terapias (t0), a los 15 días (t1), a	- Escala Modificada de Ashworth (MAS) - Goniometría	Los resultados muestran mejoras significativas en el grupo que recibe BTX-A frente a los otros dos grupos (TENS y US) en

	Pacientes con pie equino a consecuencia de una lesión isquémica o hemorrágica de al menos 6 meses, con espasticidad del músculo gastrocnemio. El estudio está realizado en la Unidad de Rehabilitación Neurológica de Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata de Verona, Italia, durante el periodo de Noviembre de 2011 a Junio de 2012.		durante 2 semanas consecutivas. Los parámetros son: Frecuencia 1MHz, Intensidad 1,5 W/cm² y cabezal de 5 cm². *Grupo TENS: (n=10). Las sesiones son de 15 min, 5 días a la semana durante 2 semanas consecutivas. El TENS tiene los siguientes parámetros: Frecuencia de 100Hz, Intensidad 50mA y duración de pulso 0,3 ms. *Grupo BTX-A: (n=10). Las dosis fueron de 100 unidades para cada uno de los gastrocnemios (medial y lateral). Las dosis se administraron en 2 puntos diferentes (una cerca del origen y otra en el vientre muscular; 50 unidades por inyección). Las aplicaciones se controlaron en tiempo real con un ultrasonógrafo.	los 30 días (t2) y a los 90 días (t3) tras la primera evaluación clínica. - Espasticidad - ROM de flexión dorsal pasiva de tobillo (PROM)		todas las variables, tanto en la espasticidad como en el ROM de dorsiflexión pasiva de tobillo (p<0,016). No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de las otras modalidades (TENS y US).
--	---	--	---	---	--	---

9. LISTADO ALFABÉTICO DE ABREVIATURAS

AHA: Assisting Hand Assessment	MAS: Modified Ashworth Scale
ARAT: Action Research Arm Test	MMII: Miembro inferior
AVD: Actividades de la Vida Diaria	MMSS: Miembro superior
BBT: Box and Block Test	MRC: Medical Research Council Scale
BTX-A: Botulinum Toxin Type A	NMS: Neurona Motora Superior.
CAHAI: Chedoke Arm and Hand Activity Inventory	OMS: Organización Mundial de la Salud
DCA: Daño Cerebral Adquirido.	PCI: Parálisis Cerebral Infantil.
ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado	PEDI: Paediatric Evaluation of Disability Inventory
EDSS: Expanded Disability Status Scale	PRS-UL: Physician Rating Scale for UL
EENM: Electroestimulación Neuromuscular.	PRS-UL: Physician Rating Scale for Upper Limb
EMG: Electromiografía	ROM: Range of motion
ES: Electroestimulación	SFS: Spam Frequency Scale
FDA: Foods and Drug Administration.	SIS: Stroke Impact Scale
FMA: Fugl-Meyer Motor Assessment	SNC: Sistema Nervioso Central.
G1: Grupo 1	TCE: Traumatismo Craneoencefálico.
G2: Grupo 2	TENS: Transcutaneous electrical nerve stimulation
GAS: Goal Attainment Scaling	U/Kg: Unidad de toxina por kg de peso corporal.
GC: Grupo Control	US: Ultrasonido.
GI: Grupo Intervención	VAS: Escala Visual Analógica
MAL: Motor Activity Log	WMFT: Wolf Motor Function Test
MAP: Motor Action Potential	

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Baricich A, Carda S, Bertoni M, Maderna L, and Cisari C. A single-blinded, randomized pilot study of botulinum toxin type A combined with non-pharmacological treatment for spastic foot. *J Rehabilitation Medicine* 2008; 40: 870-872.
2. Bolaños Jiménez R, Arizmendi Vargas J, Calderón-Álvarez Tostado JL, Carrillo Ruiz JD, Rivera Silva G, and Jiménez Ponce F. Espasticidad, conceptos fisiológicos y fisiopatológicos aplicados a la clínica. *Revista Mexicana de Neurociencia* 2011; 12(3): 141-148.
3. Calderón González R, and Calderón Sepúlveda RF. Tratamiento de la espasticidad en parálisis cerebral con toxina botulínica. IX Congreso anual de la AINP. Conferencia Satélite. *Rev Neurol* 2002; 34 (1): 52-59.
4. Carda S, Invernizzi M, Baricich A, and Cisari C. Casting, taping or stretching after botulinum toxin type A for spastic equinus foot: a single-blind randomized trial on adult stroke patients. *Clinical rehabilitation* 2011. Vol. 25 (12) 1119-1127
5. Chauhan DS, Cariappa KM, and Guruprasad Y. Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Hyperkinetic Lines of the Face. *J. Maxillofac. Oral Surg.* 2013. 12 (2):173–18.
6. Dressler D, Paus S, Seitzinger A, Gebhardt B, and Kupsch A. Long-term efficacy and safety of incobotulinumtoxinA injections in patients with cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:1014–1019.
7. Duarte E, Marco E, Cervantes C, Díaz D, Chiarella SC, and Escalada F, Efectos de la toxina botulínica tipo A y electroestimulación en la espasticidad flexora distal de la extremidad superior del ictus. Ensayo clínico aleatorizado. *Rehabilitación* 2011; 45 (3): 194-201.
8. Elston JS, and Ross Russell RW. Effect of treatment with botulinum toxin on neurogenic blepharospasm. *British Medical Journal* 22 Junio 1985. Vol 290.
9. Elston JS. Long-term results of treatment of idiopathic blepharospasm with botulinum toxin injections. *British Journal of Ophthalmology*, 1987. 71; 664-668.
10. Esclarín de Ruiz A, Sánchez Polo MT, Valdazo Rojo M, Díaz González P, Turrillo Dorado JL, and Sánchez Díaz MM, et al. Estudio de prevalencia de la espasticidad en el paciente con lesión medular. *Hospital Nacional de Paraplégicos* 2002; 36(1):6-12.
11. Esclerosis Múltiple España. (Sitio en Internet). Acceso 13 de Abril de 2016. Disponible en: <http://www.esclerosismultiple.com/esclerosis-multiple/que-es/>
12. Federación Española de Daño Cerebral. FEDACE. (Sitio en Internet). Acceso 13 de Abril de 2016. Disponible en: <http://fedace.org/dano-cerebral-adquirido-3/>
13. Ferrari A, Maoret AR, Muzzini S, Alboresi S, Lombardi F, Sgandurra G, et al. A randomized trial of upper limb botulinum toxin versus placebo injection, combined with physiotherapy, in children with hemiplegia. *Developmental Disabilities* 2014. p. 2505-2513.
14. Garreta-Figuera R, Chaler-Vilaseca J, and Torrequebrada-Giménez A. Guía de práctica clínica del tratamiento de la espasticidad con toxina botulínica. *Rev Neurol* 2010; 50 (11): 685-699.

15. Giovannelli M, Borriello G, Castri P, Prosperini L, and Pozzilli C, Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation* 2007; 21: 331-337.
16. Gracies JM, Lugassy M, Weisz DJ, Vecchio M, Flanagan S, and Simpson DM, Botulinum toxin Dilution and Endplate Targeting in Spasticity: A Double-Blind Controlled Study. *Arch Phys Med Rehabil* Vol. 90, Enero 2009.
17. Hsieh JTC, Wolfe DL, Miller A, and Curt WC. Spasticity outcome measures in spinal cord injury: psychometric properties and clinical utility. *Spinal Cord* 2008. 46; 86–95.
18. Kaishou X, Tiebin Y, and Jianning M, A randomized controlled trial to compare two botulinum toxin injection techniques on the functional improvement of the leg of children with cerebral palsy. *Clinical Rehabilitation* 2009; 23: 800-811. Comentario sobre: Chin TY, et al. Accuracy of intramuscular inyection of botulinum toxin A in juvenile cerebral palsy: a comparison between manual needle placement and placement guided by electrical stimulation. *J Pediatr Orthop* 2005; 25: 286-91.
19. Lance JW. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 1980. 30 (12): 1303-1313. Comentado en: *Top Stroke Rehabil* 2014; 21 S8-S16.
20. Marco E, Duarte E, Vila J, Tejero M, Guillen A, Boza R, et al. Is botulinum toxin type A effective in the treatment of spastic shoulder pain in patients after stroke? A double-blind randomized clinical trial. *J Rehabilitation Medicine* 2007; 39: 440-447.
21. Meythaler JM, Votgle L, and Brunner RC,. A Preliminary Assessment of the Benefits of the Addition of Botulinum Toxin A to a Convencional Therapy Program on the Function of People With Longstanding Stroke. *Arch Phys Med Rehabil* Vol. 9, September 2009.
22. Ministerio de Sanidad Política, Social e Igualdad. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica del uso de BOTOX Allergan. Enero 2016.
23. Moyano A, Cubillos F, Maldonado P, and San Martín E. Toxina botulínica y su importancia en el campo de la rehabilitación. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2010; 21: 319 – 25.
24. Murillo Licea N. Neuromodulación de la espasticidad en pacientes con lesión medular mediante vibración y estimulación magnética trasncraneal (tesis doctoral). Universitat Autònoma de Barcelona.
25. National Institute of Neurological Disorders and Stroke NIH. (Sitio en Internet). Acceso 13 de Abril de 2016. Disponible en: http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/espina_bifida.htm
26. National Institutes of Health NIH. Consensus Development Conference Statement 1990. 12-14; 8(8):1-20. (Sitio en Internet). Acceso 11 de Abril de 2016. Disponible en: <https://consensus.nih.gov/1990/1990BotulinumToxin083html.htm>
27. Navarrete Álvaro, ML, Torrent Beltrán L, and Junyet Pares J. Guía práctica del uso de la toxina botulínica en el tratamiento de la parálisis fácil. 2013.
28. Organización Mundial de la Salud. Botulismo. Nº 270. Agosto de 2013. (Sitio en internet). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs270/es/>
29. Pascual-Pascual SI, Herrera-Galante A, Póo P, García-Aymerich V, Aguilar-Barberà M, Bori-Fortuny I, et al. Guía terapéutica de la espasticidad infantil con toxina botulínica. *Rev Neurol* 2007; 44 (5): 303-309.

30. Picelli A, Dambruoso F, Bonzato M, Barausse M, Gandolfi M, and Smania N. Efficacy of Therapeutic Ultrasound and Transcutaneous Electrical nerve Stimulation Compared With Botulinum Toxin Type A in the treatment of Spastic Equinus in Adults with Chronic Stroke: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Top Stroke Rehabil* 2014; 21 (Suppl 1): S8-S16.
31. Póo Argüelles P. Parálisis cerebral infantil. Servicio de Neurología; Hospital Sant Joan de Dèu, Barcelona. Asociación Española de Pediatría, 2008.
32. Santamato A, Micello MF, Panza F, Fortunato F, Picelli A, Smania N, et al. Adhesive taping vs. daily manual muscle stretching and splinting after botulinum toxin type A injection for wrist and fingers spastic overactivity in stroke patients: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation* 2015. Vol. 29 (1) 50-58.
33. Santamato A, Notarnicola A, Panza F, Ranieri M, Micello MF, and Manganotti P, SBOTE Study: Extracorporeal Shock Wave therapy versus Electrical Stimulation after Botulinum Toxin Type A injection for post-stroke spasticity- a prospective randomized trial. *Ultrasound in Med. & Biol.* Vol. 39, No 2, p. 283-291, 2013.
34. Sarikcioglu L, and Ozsoy U. Bror Rexed (1914–2002). *J Neurol* (2008) 255:1988–1989.
35. Scamoni S, Valdatta L, Frigo C, Maggiulli F, and Cherubino M. Treatment of Primary Axillary Hyperhidrosis with Botulinum Toxin Type A: Our Experience in 50 Patients from 2007 to 2010. 2012.
36. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscle to correct strabismus. 1981.
37. Stell R, Thompson PD, and Marsden CD. Botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1988; 51: 920-923.
38. Sun SF, Hsu CW, Sun HP, Hwang CW, Yang CL, and Wang, JL, Combined Botulinum Toxin Type A With Modified Constraint-Induced Movement Therapy for Chronic Stroke Patients With Upper Extremity Spasticity: A Randomized Controlled Study. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2010. Vol. 24 (1) 34-41.
39. Tassorelli C, Icco de R, Alfonsi E, Bartolo M, Serrao M, Avenali M, et al. Botulinum toxin type A potentiates the effect of neuromotor rehabilitation of Pisa Syndrome in Parkinson disease: A placebo controlled study. *Parkinson and Related Disorders* 2014. p. 1140-1144.
40. Vicenti AR. Toxina botulínica; Uso en medicina clínica y estética.
41. Vivancos-Matellano F, Pascual-Pascual SI, Nardi-Villardaga J, Miquel-Rodriguez F, de Miguel-León I, Martinez-Garre MC, et al. Guía del tratamiento integral de la espasticidad. *Rev Neurol* 2007; 45 (6): 365-375.
42. Wolf SL, Milton B, Reiss A, Easley KA, and Shenvi V. Further Assessment to Determine the Additive Effect of Botulinum Toxin Type A on an Upper Extremity Exercise Program to Enhance Function Among Individuals With Chronic Stroke but Extensor Capability. *Arch Phys Med Rehabil* Vol. 93, Abril 2012.