

Eficacia clínica de la aplicación de toxina botulínica tipo A en las glándulas submaxilares para el tratamiento de la sialorrea profusa en pacientes pediátricos con parálisis cerebral

María Elena Arellano-Saldaña,* Juan Rodríguez-Silverio,†
María Guadalupe Morales-Osorio,§ María de la Luz Arenas-Sordo^{||}

* División de Rehabilitación
Pediátrica. Instituto Nacional
de Rehabilitación.

† Unidad de Farmacología.
Instituto Nacional de Enfer-
medades Respiratorias.

§ Servicio de Malformaciones
Congénitas. Instituto Nacio-
nal de Rehabilitación.

|| Servicio de Genética. Insti-
tuto Nacional de Rehabilita-
ción.

Dirección para correspondencia:
María de la Luz Arenas Sordo
Servicio de Genética. Instituto
Nacional de Rehabilitación.
Av. México-Xochimilco Núm. 289,
Col. Arenal de Guadalupe, 14389,
Del. Tlalpan, México, D.F.
E-mail: mlarenassordo@hotmail.
com

Recibido: 28 de febrero de 2014.
Aceptado: 29 de julio de 2014.

Este artículo puede ser consultado
en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/rid>

Palabras clave: Parálisis cerebral,
sialorrea, toxina botulínica tipo A.

Key words: Cerebral palsy,
drooling, botulinum toxin type A.

Resumen

Introducción: La prevalencia de la sialorrea en los niños con parálisis cerebral es del 58%, pero sólo en el 33% es profusa. Esto puede tener una repercusión en el estado físico y emocional, así como en la calidad de vida del paciente y su familia. El objetivo fue evaluar la eficacia clínica de la toxina botulínica tipo A en el manejo de la sialorrea. **Material y métodos:** Es un ensayo clínico controlado doble ciego en pacientes pediátricos de 4 a 16 años con diagnóstico de parálisis cerebral infantil y sialorrea profusa o severa. Se formaron dos grupos: A (control, toxina botulínica tipo A de 500 U) y B (experimental, cloruro de sodio al 0.9%). Las escalas de intensidad y frecuencia de sialorrea y la de independencia funcional (WSeeFIM) se aplicaron al inicio, a las cuatro semanas y al final del tratamiento (semana ocho). **Resultados:** Durante el periodo de enero a agosto de 2012 se incluyeron 21 pacientes, 13 niños (62%) y 8 niñas (38%), con edad promedio de 7.0 (rango de 4 a 16 años). Las dosis de toxina botulínica tipo A en cada glándula submaxilar fueron de 15 a 25 U (media de dosis, 21 U/glándula). El análisis estadístico fue mediante la prueba U Mann Whitney, las escalas de intensidad y frecuencia de sialorrea y WeeFIM tuvieron una $p = 0.005$ a las ocho semanas, estadísticamente significativa.

Conclusión: La toxina botulínica tipo A es útil y segura para el tratamiento de la sialorrea profusa en los pacientes pediátricos con parálisis cerebral.

Abstract

Introduction: Prevalence of drooling in children with cerebral palsy is 58%. Only 33% is profuse. Drooling is extremely uncomfortable for the patient and his care providers as it impairs life quality all around the family environment. The objective was to evaluate the clinical effectiveness of type A botulinum toxin in the treatment of drooling. **Patients and methods:** This is a double blind, controlled clinical trial in pediatric patients aged 4-16 years, who have cerebral palsy and profuse or severe drooling. Two groups were compared: A (control, type-A 500 U botulinum toxin) and B (experimental, 0.9% sodium chloride). Scales of intensity and frequency of drooling and functional independence (WeeFIM) were applied at the beginning, four weeks later and at the end of the treatment (week eight). **Results:** During a period between January and August of 2012, 21 patients were included, 13 boys (62%) and 8 girls (38%), with age averaging 7.0 (4-16 years). Dose of Type-A botulinum toxin in each submaxillary gland was 15-25 U (mean dose of 21 U/gland). The statistical analysis was made by U Mann Whitney test, the scales of intensity and frequency of drooling and WeeFIM had a $p = 0.005$ at eight weeks, which is statistically significant. **Conclusion:** Type-A botulinum toxin is useful and safe for the treatment of profuse drooling in pediatric patients with cerebral palsy.

Introducción

La sialorrea es un síntoma potencialmente discapacitante en pacientes afectados por diversas enfermedades neurológicas como la parálisis cerebral, ocasionando problemas físicos y psicosociales que pueden tener un efecto negativo en la calidad de vida. Su etiología puede ser atribuible a causas agudas y crónicas, y su manejo debe ser de forma multidisciplinaria.¹

La parálisis cerebral (PC) describe un grupo de alteraciones del desarrollo del movimiento y postura que causan limitación en la actividad y que son atribuidas a alteraciones no progresivas en el cerebro en desarrollo.² Los niños con PC tienen un mecanismo deficiente de control de los músculos orofaciales y palatolinguales, la coordinación muscular del cuello y la cabeza. La sialorrea es un problema común en los niños con PC; su prevalencia es variable. Tahmassebi y Curzon³ reportan que puede presentarse hasta en el 58%, de los cuales, hasta en el 33% es profusa.⁴

La morbilidad asociada con sialorrea ha sido bien reconocida por la literatura en relación con el desorden neurológico, las habilidades cognitivas y la función motora oral que puede afectar a los niños, estigmatizarlos y rezagarlos socialmente, lo que repercute directamente en su calidad de vida.⁴

La glándula submaxilar es responsable del 60-70% de la producción básica de saliva. El sistema parasimpático inerva directamente y estimula a las glándulas submaxilares, parótidas y sublinguales, y el sistema simpático inerva y estimula la contracción de las fibras musculares de los conductos salivales.

El manejo de la sialorrea siempre ha sido materia de debate. La terapia de lenguaje y conductual se ha propuesto, pero sus resultados se asocian al grado de compromiso cognitivo para lograr una adecuada respuesta al entrenamiento. Tradicionalmente, el tratamiento farmacológico de la sialorrea se ha basado en el uso de antidepresivos tricíclicos (como la amitriptilina) y los anticolinérgicos (como el trihexifenidilo); los efectos secundarios más frecuentes son visión borrosa, problemas de concentración, retención urinaria, arritmias y taquicardia, principalmente.^{1,2}

La toxina botulínica tipo A intraglandular es una de las principales opciones de tratamiento utilizadas en la última década.⁵ La idea de utilizar toxina botulínica tipo A para el tratamiento de la sialorrea fue sugerida por Justinus Kerner.⁶ Durante los últimos años, la toxina botulínica tipo A (TBA) se ha utilizado para el tratamiento de la sialorrea asociada a enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y parálisis ce-

rebral;^{1,7} el mecanismo de acción se encuentra en las terminales autonómicas del nervio periférico, en donde inhibe la liberación de acetilcolina en las glándulas y el músculo liso.⁸ Esta observación condujo a ensayos clínicos en diversas condiciones donde la inervación autonómica se encontraba involucrada. Estos estudios han encontrado efectos benéficos en la aplicación de la TBA para el tratamiento de la sialorrea, según lo determinado por las escalas de severidad. La mayoría de los estudios no reportan ningún efecto adverso significativo. La aplicación puede ser clínica a través de la palpación, o bien, con guía ultrasonográfica.^{9,10}

El efecto farmacológico de la toxina es temporal, en lo que ocurre la reinervación de las terminaciones nerviosas. Los estudios realizados por Tam y colaboradores y Reid y su grupo han demostrado que el efecto tiene una duración entre dos y ocho semanas.^{7,8} La mayoría de los autores reportan una disminución clínicamente significativa de la saliva del 33 al 64% durante dos y hasta seis meses. Las dosis pediátricas recomendadas son de 15-25 UI por glándula.¹⁰⁻¹³ Para evaluar el resultado, se utiliza la escala de intensidad y frecuencia de la sialorrea realizada por Thomas-Stonell y Greenberg en 1988¹⁴ —que maneja 5 ítems de severidad y 4 de frecuencia, otorgando una puntuación de 14; ésta es una escala validada en la población mexicana— y la escala para la independencia funcional en la población pediátrica WeeFIM —una evaluación concisa y comprensible que describe el desempeño consistente y habitual de un niño con relación a un criterio estándar de actividades esenciales de cuidado personal, control de esfínteres, locomoción, traslado, comunicación y cognición social; mide la discapacidad de acuerdo con la definición del Modelo de Discapacidad de la Organización Mundial de la Salud (1980); es un instrumento de 18 elementos que documenta el estado funcional basado en una escala ordinal de siete niveles, donde la clasificación 1 refleja que el niño requiere de atención total en una actividad y la clasificación 7, que la realiza de forma totalmente independiente—. ¹⁵

Material y métodos

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en la Unidad Hospitalaria para la Rehabilitación Infantil de la División de Rehabilitación Pediátrica del Instituto Nacional de Rehabilitación, de enero a agosto de 2012, con los siguientes criterios de inclusión: pacientes pediátricos (4-16 años) con PC, con sialorrea severa o profusa (números 3 y 4, respectivamente de la escala de intensidad y frecuencia de sialorrea) y sin

tratamiento farmacológico previo para la sialorrea. Se considerarían fracaso aquellos pacientes que no presentaran cambios o en quienes la duración del efecto de la toxina fuera menor a cuatro semanas.

Se formaron dos grupos, uno control (A) y otro el experimental (B), con una muestra intencional de 10 pacientes para el grupo experimental y 11 para el control. Se trata de un estudio piloto y, de acuerdo con los datos informados en la literatura, no se requiere de un número mayor de 20 para demostrar diferencias. A través de una tabla de números aleatorios, se realizó la asignación de pacientes a uno u otro grupo de tratamiento; los padres o tutores firmaron el consentimiento informado tras la explicación del procedimiento y los posibles efectos adversos. A los menores también se les explicó el procedimiento y firmaron —cuando les fue posible— una carta de asentimiento.

Grupo control A: Se aplicó cloruro de sodio al 0.9%, el cual se inyectó en cada glándula submaxilar con aguja de 26 G y jeringa insulínica a una dosis de 0.2 mL por glándula.

Grupo experimental B: Se aplicó toxina botulínica tipo A de 500 UI (Dysport®; laboratorio Ipsen) reconstituida con 2.5 mL de solución de cloruro de sodio al 0.9%, la cual se inyectó en cada glándula submaxilar con jeringa para insulina y aguja de 26 G; la dosis se calculó de acuerdo con el peso: en pacientes menores de 16 kg, 15 U/glándula; de 16 a 25 kg, 25 U/glándula, y con 25 kg o más, 30 U/glándula.¹⁰

Ambos grupos ingresaron a la Unidad Hospitalaria para la Rehabilitación Infantil por una semana. Recibieron tratamiento de terapia de lenguaje utilizando técnicas de terapia conductual y motor oral con la finalidad de reducir el patrón oral motor anormal y facilitar el movimiento apropiado de la boca, cierre de los labios, movilidad de la lengua, ejercicios asistidos para el control de la sialorrea, ejercicios específicos para la succión, masticación, deglución y praxias orofaciales. Ambos grupos se evaluaron de forma clínica con la escala de intensidad y frecuencia de sialorrea y la escala de independencia funcional (WeeFIM) al inicio, a las cuatro y a las ocho semanas postaplicación.

El presente estudio cumplió con todos los puntos del Código de Nuremberg, los principios éticos y directrices para la protección de sujetos humanos de investigación del Informe Belmont, los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki y la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud.

Análisis estadístico. Se realizó estadística descriptiva: moda, media y mediana para algunas variables. Debido a la distribución no normal de los grupos, és-

tos se compararon con la U Mann Whitney (paquete estadístico Stata SE).

Resultados

Se incluyeron 21 pacientes, 13 niños (62%) y 8 niñas (38%), con edad promedio de 7.0 (rango de 4 a 16 años). Los grupos fueron comparables en el estado basal. De acuerdo con el tipo de parálisis, 17 de los sujetos fueron de tipo espástico, 2 atáxicos y 2 mixtos. Todos los pacientes completaron el estudio; sin em-

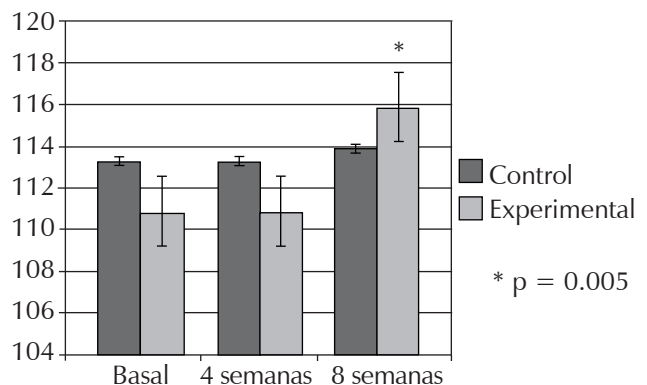


Figura 1. De acuerdo con el sistema de medida de independencia funcional en el niño (WeeFIM), no se observaron cambios de la basal a las cuatro semanas; sin embargo, se presentaron cambios estadísticamente significativos con $p = 0.005$ en la semana ocho postaplicación de la toxina botulínica tipo A en el grupo experimental.

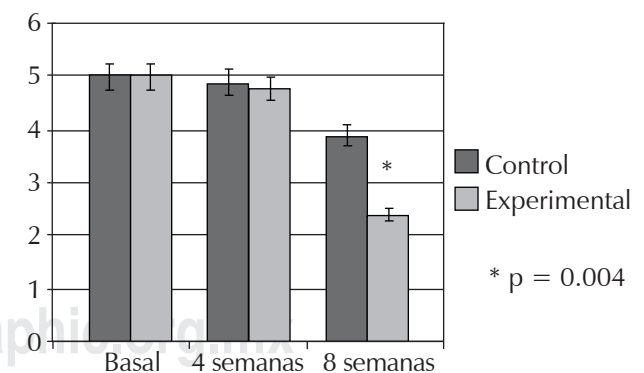


Figura 2. En la escala de intensidad de sialorrea no se observaron cambios de la basal a las cuatro semanas; sin embargo, se presentaron cambios estadísticamente significativos con $p = 0.004$ en la semana ocho postaplicación de la toxina botulínica tipo A en el grupo experimental.

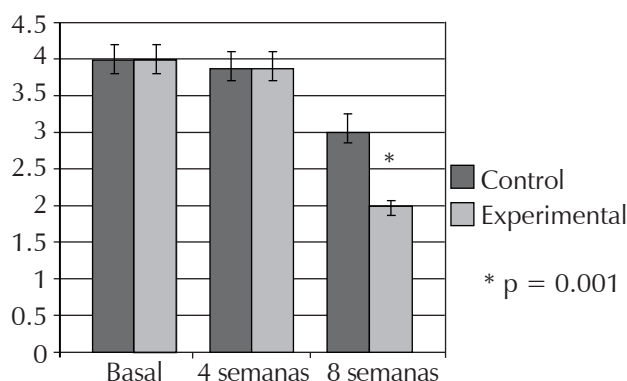


Figura 3. En la escala de frecuencia de sialorrea no se observaron cambios de la basal a las cuatro semanas; sin embargo, se presentaron cambios estadísticamente significativos con una $p = 0.001$ en la semana ocho postaplicación de la toxina botulínica tipo A en el grupo experimental.

bargo, sólo tuvimos 10 casos debido a la necesidad de finalizar el estudio en el tiempo asignado. La dosis de toxina botulínica tipo A en cada glándula submaxilar fue de 15 a 25 U (media de dosis de 21 U/glándula).

No se presentaron eventos adversos ni incidentes o accidentes durante la aplicación del fármaco ni durante la realización del estudio.

Se analizaron los datos obtenidos de las escalas de WeeFIM y la de intensidad y frecuencia de sialorrea, sin encontrar cambios estadísticamente significativos en la medición basal ni a las cuatro semanas; sin embargo, encontramos cambios clínicos y estadísticamente significativos a las ocho semanas, con una $p = 0.005$ (Figuras 1 a 3).

Discusión

Durante la última década, el uso de toxina botulínica A en las glándulas salivales para el manejo de la sialorrea se ha reportado en la literatura internacional.¹⁶⁻²⁰ Cuantitativa y cualitativamente, la duración de los beneficios se ha informado entre uno y ocho meses, con promedio de cuatro a seis semanas posteriores a su aplicación. Los posibles efectos adversos descritos son la presencia de disfagia, xerostomía y dificultades para masticar.^{1,4,13,19} En nuestra población, el efecto benéfico de la toxina en el grupo experimental se observó hasta la segunda valoración (a las ocho semanas de su aplicación) y no se presentaron efectos adversos.

Los primeros resultados publicados de la TBA para manejo de la sialorrea fueron en adultos con enfermedad de Parkinson, en el 2001.^{5,8,17} Desde entonces, un

número importante de estudios han sido publicados en relación con el efecto de la TBA en el tratamiento de la sialorrea en niños con parálisis cerebral y en otras condiciones neurológicas.^{11,20-23} En cuanto a la dosis ideal, varía de acuerdo con la edad, peso y glándula.^{9,10,25,26}

Algunas investigaciones han sido series de casos,^{11,12} pero la mayoría fueron estudios de cohortes en individuos de tres a 23 participantes.^{11,13-23} Todos ellos han sido cegados y estudios abiertos. Las glándulas parótidas se inyectaron en tres estudios; las glándulas submaxilares, en tres,^{12,13,18} y ambos conjuntos de glándulas, en dos,^{20,22} con reporte de efectos adversos en el 30%.

En un estudio comparativo de escalada de dosis realizado por Suskind y Tilton, aplicando a un grupo la toxina sólo en las glándulas submaxilares y en el otro grupo, a las glándulas submaxilares y parótidas, encontraron que había más respuesta cuando se inyectaba en ambas glándulas.⁹ Sin embargo, encontramos que en la población de estudio, se presentaron cambios significativos clínicos con un solo grupo de glándulas a las ocho semanas, aunque ha sido informado en la literatura que el máximo beneficio se presenta hasta la sexta semana, sin efectos secundarios.²⁴⁻²⁸ Nuestros pacientes fueron revisados a los cuatro meses posteriores a la finalización del proyecto, encontrándose que clínicamente permanecían los beneficios de la toxina botulínica.

De acuerdo con los resultados obtenidos en esta investigación, la aplicación de la toxina botulínica en las glándulas submaxilares es una alternativa terapéutica con mínima invasión para el manejo de la sialorrea profusa en los pacientes pediátricos con parálisis cerebral, lo cual tiene una repercusión positiva a nivel del paciente y su familia, con la posibilidad de lograr su integración social, educativa y emocional.

Las limitaciones de nuestro estudio son el hecho de que la muestra es pequeña y que se consideró en un solo grupo a los dos diferentes grados de severidad; no se analizaron por separado, ya que la muestra hubiera sido muy pobre. No se trataron pacientes con menor grado de sialorrea, ya que éstos responden adecuadamente al tratamiento conservador y, además, a ambos grupos se les indicó este tratamiento, más el de la aplicación de toxina botulínica, sólo en el de estudio. A pesar de que en el seguimiento clínico —que fue hasta los seis meses— encontramos que los beneficios clínicos se mantenían, no contamos con las pruebas objetivas para demostrarlo. Al tratarse de un estudio doble ciego y aleatorizado, se trataron de evitar los sesgos posibles.

Aún existen varias interrogantes a las cuales tendremos que darles seguimiento, entre ellas, sobresale

determinar en nuestra población de estudio la eficacia clínica a largo plazo, la dosis óptima y la duración, así como valorar el impacto a nivel psicosocial y la repercusión en la calidad de vida.

Conclusión

El uso de toxina botulínica A (TBA) en las glándulas salivales para el manejo de la sialorrea es un tratamiento adecuado y seguro, con el que podemos ofrecer una mejor calidad de vida a nuestros pacientes con parálisis cerebral y otras enfermedades neurológicas en las que la sialorrea sea un problema importante.

Bibliografía

1. Lim M, Mace A, Reza N, Sandhu G. Botulinum toxin in the management of sialorrhoea: a systematic review. *Clin Otolaryngol*. 2006; 31: 267-272.
2. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B et al. Executive Committee for the Definition of Cerebral palsy. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2005; 47 (8): 571-576.
3. Tahmassebi JF, Curzon ME. Prevalence of drooling in children with cerebral palsy attending special schools. *Dev Med Child Neurol*. 2003; 45 (9): 613-617.
4. Crysdale WS, McCann C, Roske L, Joseph M, Semenuk D, Chait P. Saliva control issues in the neurologically challenged. A 30 year experience in team management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006; 70 (3): 519-527.
5. Brei TJ. Management of drooling. *Semin in Pediatr Neurol*. 2003; 10 (4): 265-270.
6. Erbguth FJ. Botulinum Toxin, a historical note. *Lancet*. 1998; 351: 1820.
7. Lal D, Hotaling AJ. Drooling. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 14 (6): 381-386.
8. Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity and immunology. *Muscle Nerve Suppl*. 1997; 6: 156-168.
9. Brin MF. Basic and clinical aspects of BOTOX. *Toxicon*. 2009; 54 (5): 676-682.
10. Jongerius PH, Van Den Hoogen FJ, Van Limbeek J, Gabreëls FJ, van Hulst K, Rotteveel JJ. Effect of botulinum toxin in the treatment of drooling: a controlled clinical trial. *Pediatrics*. 2004; 114 (3): 620-627.
11. Crysdale WS, McCann C, Roske L, Joseph M, Semenuk D, Chait P. Saliva control issues in the neurologically challenged: a 30 year experience in team management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006; 70: 520-527.
12. Tan EK. Botulinum toxin treatment of sialorrhea: comparing different therapeutic preparations. *Eur J Neurol*. 2006; 13 (Suppl1): 60-64.
13. Reid SM, Johnstone MB, Westbury C, Rawicki B, Reddiough DS. Randomized trial of botulinum toxin injections into the salivary glands to reduce drooling in children with neurological disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2008; 50: 123-128.
14. Thomas-Stonell N, Greenberg J. Three treatment approaches and clinical factors in the reduction of drooling. *Dysphagia*. 1988; 3 (2): 73-78.
15. WeeFIM System. Clinical Guide, Version 5.01. University at Buffalo, Buffalo NY; 2000.
16. Suskind DL, Tilton A. Clinical study of botulinum –a toxin in the treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy. *Laryngoscope*. 2002; 112 (1): 73-81.
17. Carod Artal FJ. Tratamiento de la sialorrea en enfermedades neurológicas mediante inyecciones transcutáneas de toxina botulínica tipo A en las glándulas parótidas. *Neurología*. 2003; 18 (5): 280-284.
18. López VLJ, Morales AF. Nuevas aplicaciones de la toxina botulínica. *Neurología*. 1998; 13 (8): 388-394.
19. Lorenc ZP, Kenkel JM, Fagien S, Hirmand H, Nestor MS, Sclafani AP et al. A review of onabotulinumtoxin (Botox). *Aesthet Surg J*. 2013; 33 (1 Suppl): 9S-12S.
20. Wu KP, Ke JY, Chen CY, Chen CL, Chou MY, Pei YC. Botulinum toxin type A on oral health in treating sialorrhea in children with cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Child Neurol*. 2011; 26 (7): 838-843.
21. Scheffer AR, Erasmus C, van Hulst K, van Limbeek J, Jongerius PH, van den Hoogen FJ. Efficacy and duration of botulinum toxin treatment for drooling in 131 children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 136 (9): 873-877.
22. Alrefai AH, Aburahma SK, Khader YS. Treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009; 111 (1): 79-82.
23. Banerjee KJ, Glasson C, O'Flaherty SJ. Parotid and sub-mandibular botulinum toxin A injections for sialorrhoea in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2006; 48 (11): 883-887.
24. Walshe M, Smith M, Pennington L. Interventions for drooling in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 11: CD008624.
25. Fuster-Torres MA, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Salivary gland application of botulinum toxin for the treatment of sialorrhea. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007; 12 (7): E511-517.
26. Savarese R, Diamond M, Elovic E, Millis SR. Intraparotid injection of botulinum toxin A as a treatment to control sialorrhea in children with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004; 83 (4): 304-311.
27. Baird MW, Vargus-Adams J. Outcome measures used in studies of botulinum toxin in childhood cerebral palsy: a systematic review. *J Child Neurol*. 2010; 25 (6): 721-727.
28. Yalcinkaya EY, Caglar NS, Tugcu B, Tonbaklar A. Rehabilitation outcomes of children with cerebral palsy. *J Phys Ther Sci*. 2014; 26 (2): 285-289.