

Caminata de seis minutos para evaluar el efecto de la aplicación de toxina botulínica A en niños con marcha espástica

Carmen Alicia Aboytes-Meléndez,* Raquel Emilia Serna-Valdés,*
Agripina Díaz-Gómez,* Francisco Huazano-García*

RESUMEN

La neurólisis con toxina botulínica tipo A es un tratamiento común para la espasticidad. La prueba de caminata de seis minutos se ha usado para evaluar estos tratamientos en niños y es la mejor para evaluar la resistencia para la marcha. El objetivo fue demostrar que la aplicación de la toxina en gastrocnemios produce una mejoría en la funcionalidad de la marcha. **Material y métodos:** Se realizó un ensayo clínico no controlado de marzo a agosto de 2011 en niños sin tratamiento con toxina en los seis meses previos. La prueba de caminata de seis minutos se realizó según criterios de la *American Thoracic Society* antes, una semana, un mes y tres meses después de la aplicación. El análisis se realizó con la prueba de rangos signados de Wilcoxon. **Resultados:** Se estudiaron siete niños. La distancia media (mediana) que caminaron fue: inicial 198.4 ± 105.0 m (179.1), a la semana 216.2 ± 115.3 m (171.7), al mes 242.1 ± 133.1 m (168.2) y a los tres meses 228.2 ± 112.2 m (175.7). Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la medición inicial y la medición final. **Conclusión:** Los resultados permiten concluir que la aplicación de toxina botulínica A produce una mejoría marginal en la prueba de caminata de seis minutos.

Palabras clave: Toxina botulínica, marcha espástica, caminata de seis minutos.

ABSTRACT

*Chemodenervation with botulinum toxin type A is commonly used treatment for spasticity. Six minute walk test has been used to evaluate the outcome of spasticity treatment in children and is the best available test to assess walk endurance. The aim of this study was to demonstrate that the injection of botulinum toxin A in the gastrocnemius muscles in children improves walking. **Material and methods:** This is a non-randomized clinical trial undertaken from March through August 2011 in children that had not received botulinum toxin within six months before the study. Six minute walk test was applied as stated by the American Thoracic Society, before injection of toxin, and one week, one month and three months after that. Statistical analysis was done with Wilcoxon's ranked pair test. **Results:** Seven children were included. Mean distance (median) at the basal measurement was 198.4 ± 105.0 m (179.1), 216.2 ± 115.3 m (171.7) one week after, and 242.1 ± 133.1 m (168.2) and 228.2 ± 112.2 m (175.7) at one and three months after injection of BoNT A respectively, and we found statistical difference between basal and final measurements. **Conclusion:** We can conclude that botulinum toxin A minimally improves walking by assessing six minute walk test.*

Key words: Botulinum toxin, spastic gait, six minute walk test.

INTRODUCCIÓN

La parálisis cerebral (PC) constituye un conjunto de alteraciones en el desarrollo del tono y la postura, que resultan de anormalidades estáticas del cerebro secundarias a defectos embrionarios tempranos, a daño intrauterino o que se produce

tempranamente en la vida extrauterina; inicia generalmente antes de los dos años de edad^{1,2}. Es la causa más frecuente de discapacidad infantil y su prevalencia varía entre 1.5 y 3.0 por cada 1,000 nacidos vivos sin cambios importantes en la población de adolescentes y adultos, con una mayor afección de hombres que de mujeres³⁻⁶.

Desde el punto de vista de la Clasificación Internacional del Funcionamiento, la Discapacidad y la Salud (CIF), la PC presenta deficiencia en la función y en las estructuras corporales así como limitaciones de la actividad con restricción en la participación en los roles comunes para un niño⁷. La forma espástica es la más común y afecta con mayor frecuencia a las extremidades pélvicas, en cuyo caso se denomina diplejía espástica, aunque algunos autores emplean a proponer que las formas dipléjica y cuadripléjica no se diferencian^{8,9}.

* Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Durango, México.

Abreviaturas:

BoNT A = toxina botulínica A

Recibido para publicación: noviembre, 2012.

Aceptado para publicación: diciembre, 2013.

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

El tratamiento actual para la PC espástica consiste en terapia física regular así como tratamientos médicos y quirúrgicos. Está orientado a la prevención de las contracturas y a la mejoría de la función, suele iniciarse tempranamente y se ajusta en relación con los cambios del niño debidos al crecimiento y al desarrollo^{4,6,10}. Desde 1993, la toxina botulínica tipo A (BoNT A) es un tratamiento popular para el tratamiento de la espasticidad en niños y adultos.

La BoNT A evita la liberación de acetilcolina de la vesícula sináptica al inhibir la actividad de la sinaptobrevina del complejo SNARE¹⁰⁻¹³. Una vez que la liberación de acetilcolina es alterada, inicia el proceso de recuperación mediante la formación de brotes nerviosos a partir de los nodos de Ranvier en la neurona presináptica que forman nuevas uniones neuromusculares y placas motoras en los músculos adyacentes, además de regeneración del complejo SNARE con recuperación de la terminal original al cabo de cuatro a seis meses^{10,13,14}. Existen diferentes presentaciones de la BoNT A, que tienen potencias distintas y unidades no intercambiables, por lo que las dosis individuales deben ser calculadas de forma independiente para cada preparado, uno de estos preparados es la toxina botulínica A, que fue seleccionada para la realización del presente estudio^{4,14}. La dosis se expresa en unidades/kg/músculo, habitualmente se recomiendan 2 U/kg/músculo con un máximo de 12 U/kg/músculo¹⁵. El efecto clínico se inicia progresivamente a los dos a tres días, alcanza su máximo aproximadamente al mes y dura entre tres y cuatro meses. El periodo de relajación clínica es usualmente de 12 a 16 semanas^{4,16-18}.

La mayoría de los pacientes y sus familias identifican la mejoría en las funciones relacionadas con la marcha como la medida más importante de evolución⁵. Para valorarla pueden utilizarse evaluaciones que se relacionan con la actividad misma como la prueba de caminata de seis minutos, que es un test de ejercicio submáximo, diseñado originalmente para adultos, evalúa la resistencia para realizar ejercicio y por lo tanto, se relaciona con la calidad de vida. La prueba se propuso inicialmente para enfermedades cardiopulmonares pero su uso se ha extendido a enfermedades neuromusculares, pues se ha determinado que es una prueba de caminata más fácil, aceptable y la que mejor refleja el desempeño en actividades de la vida en relación con otras pruebas de marcha¹⁹⁻²³.

La prueba mide la distancia que el sujeto camina durante seis minutos en un pasillo llano de 30.5 m (100 pies), y aunque en la prueba original se determina también la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y la presencia de disnea, la distancia caminada es la variable de interés²⁴.

Por tanto, el objetivo del presente estudio fue demostrar que la aplicación de toxina botulínica A (Dysport™) sobre los gastrocnemios en niños entre 3 y 18 años con marcha espástica secundaria a parálisis cerebral, produce una mejoría en la funcionalidad de la marcha reflejada con un mejor desempeño en la caminata de seis minutos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un ensayo clínico no controlado, utilizando al paciente como su propio control que se realizó en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Durango, de marzo a agosto de 2011. El proyecto fue aprobado por el Comité Local de Ética en la Investigación. Se incluyeron niños y niñas entre 3 y 18 años, con alteraciones de la marcha (con diplejía o hemiplejía espástica) secundarias a parálisis cerebral, que no hubieran recibido tratamiento con cualquier tipo de BoNT A durante los seis meses previos y cuyos responsables legales aceptaran su participación y firmaran el consentimiento informado tanto para participar en el estudio como para la aplicación de la toxina. Se eliminaron los niños y niñas que dejaron de acudir a las evaluaciones. Previo a ser incluidos en el estudio, los responsables de los pacientes recibieron explicación sobre los objetivos del estudio, la utilidad esperada del tratamiento, los riesgos y beneficios de la aplicación de la BoNT A y la técnica de aplicación del biológico.

La funcionalidad de la marcha considerada como la resistencia para la misma, se determinó con la prueba de caminata de seis minutos, la cual se realizó de acuerdo con los criterios de la *American Thoracic Society*²⁴ y se determinó únicamente la distancia caminada como variable de interés sin tomar en cuenta las variables cardiovasculares. Los niños caminaron de forma independiente o con uso de ayudas de la marcha en un pasillo llano en el que se pusieron dos marcas en el piso, señalando una longitud de 30.5 m (100 pies); el tiempo se midió con un cronómetro y se les animaba en cada extremo del pasillo a continuar diciéndole que faltaba poco para terminar. La medición inicial se realizó inmediatamente antes de la aplicación de BoNT A y posteriormente mediciones una semana, un mes y dos meses después de la aplicación del tratamiento.

Se administró una dosis de toxina botulínica A de 2 U/kg de peso tanto en el gastrocnemio medial como en el gastrocnemio lateral en cada extremidad afectada, en ningún caso se aplicó toxina en otro músculo. La toxina se diluyó en 2.5 mL de solución salina al 0.95% y se calculó la dosis de acuerdo al peso de cada niño. La aplicación se realizó con el niño en decúbito prono y se identificó el punto motor de acuerdo con las marcas anatómicas que se han considerado para cada músculo gemelo sin utilizar guías externas para ello y el total de la dosis se depositó en un solo punto. No se aplicó el biológico en otros músculos, pues se consideró la aplicación en un solo nivel para evaluar los cambios al mejorar el tono de los gemelos que condicionan flexión de rodilla y posición en equino del tobillo.

El análisis estadístico se realizó con la prueba de rangos asignados de Wilcoxon usando el programa SPSS versión 15.0 dado el tamaño reducido de la muestra, donde el supuesto es que la mediana de la medición inicial es diferente a la medi-

ción de la semana, al mes y a los tres meses²⁵. Se consideró un nivel de confianza α de 0.05.

RESULTADOS

Se incluyeron inicialmente 12 niños, entre 3 y 14 años, cinco de ellos no acudieron a las mediciones subsecuentes por lo que fueron eliminados. Se analizaron los datos de siete niños, tres niñas y cuatro niños, con edad promedio de 5.67 ± 4.00 años (3 a 14 años). El tipo de parálisis cerebral (PC) de cada sujeto se señala en el *cuadro 1*.

La distancia media que caminaron en la evaluación inicial fue 197.5 ± 105.0 m, a la semana 216.2 ± 115.3 m, al mes 242.1 ± 133.1 m y a los tres meses 228.2 ± 112.2 m. La *figura 1* muestra la distancia media caminada.

En el *cuadro 2*, por otra parte, se muestra la expresión individual en el desempeño por cada uno de los sujetos de estudio. Como puede observarse, en seis de los sujetos se aprecia mejoría en la distancia caminada en cada medición, excepto en uno, en el que la distancia caminada a una semana después de la aplicación de la toxina fue menor y aunque se incrementó en las mediciones siguientes, no se alcanzó la distancia caminada en la primera evaluación. La distancia mediana, a diferencia de la distancia promedio, es menor en las mediciones al mes y a los tres meses en comparación con la medición inicial y puede observarse que sólo hay una diferencia estadísticamente significativa al comparar la distancia caminada al inicio y al final del estudio. Llama la atención también, que sólo se encuentra una diferencia en las distancias mayores de 70 m para la medición al mes de los sujetos 3 y 4, los cuales tienen más de siete años, y el quinto que tiene tres años.

DISCUSIÓN

La prueba de caminata de seis minutos es un test de ejercicio submáximo, diseñado originalmente para adultos; que evalúa la resistencia para realizar ejercicio, por lo que se ha relacionado con la calidad de vida y se ha usado para evaluar el efecto de tratamientos para pacientes neurológicos, en otros estudios

aunque hay pocos en los que se haya utilizado para evaluar los resultados de un tratamiento para mejorar la marcha en niños con parálisis cerebral espástica²¹.

En el estudio de Borggraefe y colaboradores²¹, que evaluaron entre otras cosas la distancia caminada en la prueba de seis minutos antes y después de una intervención de 12 sesiones de entrenamiento robótico de marcha durante tres semanas, encontraron una diferencia significativa en la distancia caminada antes y después de la intervención, en un grupo de sujetos entre 5 y 19 años de edad. En nuestro estudio, encontramos que hay diferencias en los grupos con una tendencia a ser significativa al comparar los resultados de la valoración basal con las dos valoraciones iniciales después de la aplicación de la toxina (el valor de p es menor que 0.1 pero mayor que 0.05) y una diferencia significativa entre la primera evaluación y la última.

Se ha establecido que un aumento mayor de 70 m en la distancia es clínicamente significativo²⁶ y en el caso del

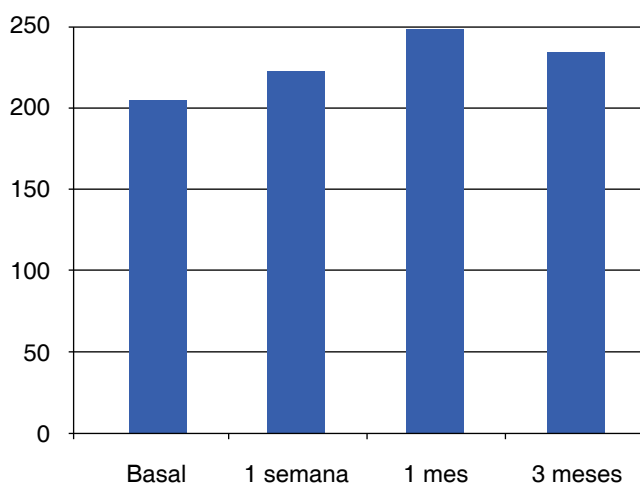


Figura 1. Distancia media caminada por los niños en cada una de las evaluaciones. El eje de las ordenadas muestra la distancia promedio caminada por el grupo de niños y el eje horizontal muestra la medición correspondiente.

Cuadro 1. Características de los sujetos incluidos en el estudio.

Sujeto	Sexo	Edad	Tipo de parálisis cerebral	Nivel de la GMFCS
1	F	3	Diparesia espástica	III
2	M	6	Diparesia espástica	II
3	F	7	Hemiparesia espástica izquierda	II
4	F	14	Diparesia espástica	II
5	M	3	Diparesia espástica	II
6	M	3	Cuadriparesia espástica asimétrica	II
7	M	3	Diparesia espástica	II

Cuadro 2. Distancia caminada por los participantes al inicio, a la semana, al mes y a los tres meses después de la aplicación de la toxina.

Sujeto	Inicial	Primera semana	Al mes	A los tres meses
1	95.4	99.0	110.8	131.6
2	90.7	150.5	154.8	133.2
3	385.4	424.7	471.0	422.6
4	277.5	325.5	373.1	345.0
5	179.1	181.2	253.4	213.5
6	204.1	171.7	163.4	175.6
7	150.5	160.5	168.2	175.7
Mediana	179.1	181.2	168.2	175.7
p*		0.09	0.06	0.04

* El valor de p se calculó con la prueba de rangos signados de Wilcoxon, con un $\alpha = 0.05$

grupo, la diferencia entre la distancia inicial y final fue de 90.7 m. Sin embargo, al comparar mediciones individuales, esta diferencia sólo se alcanzó en el caso de los sujetos 3, 4 y 5 con la medición realizada un mes después de la aplicación de la toxina. Por otra parte, la prueba está diseñada para adultos como ya se mencionó, y el patrón de marcha del adulto se adquiere hasta después de los siete años de edad, por lo que la prueba puede no estar reflejando adecuadamente los cambios que se presentan en los sujetos menores de siete años.

No obstante lo anterior, se aprecia que la distancia caminada en promedio se incrementa en la primera semana y el primer mes, pero disminuye en la medición del tercer mes, lo que coincide con la fisiología que se ha observado para la BoNT A, con un pico máximo de su efecto hacia el final del primer mes posterior a la aplicación y una disminución de ese efecto después de tres a seis meses postaplicación^{4,16,18}.

Por lo anterior, consideramos que es necesario rediseñar el estudio con un tamaño de muestra mayor para poder realizar el análisis estadístico paramétrico que nos permita confirmar las tendencias encontradas en el presente trabajo, en el cual se asegure que los sujetos de estudio sean semejantes, de forma inicial es conveniente incluir solamente sujetos mayores de siete años, que hayan adquirido el patrón de marcha más maduro posible para ellos. Es importante considerar que no hay valores normativos de la prueba de caminata de seis minutos para nuestra población.

CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio permiten concluir que la aplicación de BoNT A produce una mejoría marginal en la marcha al evaluarla con la prueba de caminata de seis minutos.

REFERENCIAS

1. Kveim Lie K, Grøholt EK, Eskild A. Association or cerebral palsy with Apgar score in low and normal birth weight infants: population based cohort study. *BMJ*. 2010; 341: c4990.
2. Miller F. Cerebral palsy. New York: Springer; 2005.
3. Matthews DJ, Wilson P. Cerebral palsy. In: Molnar G, Alexander MA. Pediatric rehabilitation. USA: Hanley and Belfus; 1999.
4. Molenaers G, Van Campenhour A, Fagard K, De Cat J, Desloovere K. The use of botulinum toxin A in children with cerebral palsy with a focus on the lower limb. *J Child Orthop*. 2010; 4: 183-195.
5. Bjornson K, Hays R, Graubert C, Price R, Won F, McLaughlin JF et al. Botulinum toxin for spasticity in children with cerebral palsy: a comprehensive evaluation. *Pediatrics*. 2007; 120(1): 49-58.
6. Damiano DL, Aiter KE, Chambers H. New clinical and research trends in lower extremity management for ambulatory children with cerebral palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2009; 20(3): 409-491.
7. Law M, Darrach J, Pollock N, Rosenbaum P, Russell D, Walter SD et al. Focus on function - a randomized controlled trial comparing two rehabilitation interventions for young children with cerebral palsy. *BMC Pediatrics*. 2007; 7: 31.
8. Westbom L, Hagglund G, Nordmark E. Cerebral palsy in a total population of 4-11 years old in southern Sweden. Prevalence and distribution according to different CP classification systems. *BMC Pediatrics*. 2007; 7: 41.
9. Ferrari A, Albores S, Muzzini S, Pascale R, Perazza S, Cioni G. The term diplegia should be enhanced. Part 1: a new rehabilitation oriented classification of cerebral palsy. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2008; 44: 195-201.
10. Ney JP, Joseph KR. Neurologic uses of botulinum neurotoxin type A. *Neuropsychiatric Diseases and Treatment*. 2007; 3(6): 785-798.
11. Kuo CL, Oyler G, Shoemaker CB. Lipid and cationic polymer based transduction of botulinum holotoxin, or toxin protease alone, extends the target cell range and improves the efficacy of intoxication. *Toxicon*. 2010; 55(2-3): 619.
12. Henkel JS, Jacobson M, Tepp W, Pier C, Johnson EA, Barbieri JT. Catalytic properties of botulinum neurotoxins subtypes A3 and A4. *Biochemistry*. 2009; 48(11): 2522-2528.
13. Hoare BJ, Imms C, Rawicki HB, Carey L. Modified constraint-induced movement therapy or bimanual occupational therapy following injection of botulinum toxin-A to improve bimanual performance in young children with hemiplegic cerebral palsy: a randomized controlled trial methods paper. *BMC Neurology*. 2010; 10: 58.

14. Lebeda FJ, Cer RZ, Stephens RM, Mudunuri U. Temporal characteristics of botulinum neurotoxin therapy. *Expert Rev Neurother*. 2010; 10(1): 93-103.
15. Fattal-Valevski A, Domenievitz D, Giladi N, Wientroub S, Hayek S. Long-term effect of repeated injections of botulinum toxin in children with cerebral palsy: a prospective study. *J Child Orthop*. 2008; 2: 29-35.
16. Khot A, Sloan S, Desai S, Harvey K, Wolfe R, Graham HK. Adductor release and chemodenervation in children with cerebral palsy: a pilot study of 16 children. *J Child Orthop*. 2008; 2: 293-299.
17. Garreta-Figuera R, Chaler-Vilaseca J, Torrequibrada-Giménez A. Guía de Práctica Clínica del Tratamiento de la Espasticidad con Toxina Botulínica. *Rev Neurol*. 2010; 50(11): 685-699.
18. Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiological Rev*. 1992; 56(1): 80-99.
19. Li AM, Yin J, Yu CCW, Tsang T, So HK, Wong E et al. The six-minute walk test in healthy children: reliability and validity. *Eur Resp J*. 2005; 25: 1057-1060.
20. Bertelsen M, Broberg S, Madsen E. Outcome of physiotherapy as part of a multidisciplinary rehabilitation in an unselected population with one-year follow-up: an uncontrolled study. *J Rehabil Med*. 2009; 41: 85-87.
21. Borggraefe I, Kiwull L, Schaefer JS, Koerte I, Blaschek A, Meyer-Heim A et al. Sustainability of motor performance after robotic-assisted treadmill therapy in children: an open, non-randomized base-line treatment study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2010; 46: 125-131.
22. Zenteno D, Puppo H, González R, Pavón D, Vera R, Torres R et al. Test de marcha de seis minutos en niños con bronquiolitis obliterativa postviral. Correlación con espirometría. *Rev Chil Enf Respir*. 2008; 24: 15-19.
23. Montes J, McDermott MP, Martens WB, Dunaway S, Glanzman AM, Riley S et al. Six-minute walk test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2010; 74(10): 833-838.
24. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 111-117.
25. Daniel WW. *Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud*. 4a. ed. México: Ed. Limusa Wiley; 2002.
26. Enright PL. The six-minute walk test. *Respiratory Care*. 2003; 48(8): 783-785.

Dirección para correspondencia:
Carmen Alicia Aboytes-Meléndez
Blvd. México Núm. 999,
Pequeña Propiedad La Encantada,
35076, Gómez Palacio, Durango,
E-mail: aboytes@teleton-dgo.org.mx