

Toxina botulínica tipo A en parálisis cerebral espástica

Dr. Gustavo Bocca Peralta,* Dr. Alfredo Iglesias Bernal,**
Md. María Elena Rodríguez Arévalo***

RESUMEN

La toxina botulínica tipo A ha sido ampliamente utilizada más de 20 años; una opción en el tratamiento de la espasticidad en parálisis cerebral, tras la adecuada valoración, busca limitar la progresión de problemas ortopédicos, contracturas fijas y dilatar la necesidad de cirugía, con el fin de mejorar su funcionalidad, calidad de vida del niño y de sus cuidadores, la literatura médica documenta que el efecto generalmente dura hasta el tercer o cuarto mes de su aplicación, el propósito de este estudio es evaluar la variabilidad del efecto de la toxina botulínica tipo A (TBA) en los diferentes estadios de espasticidad. **Material y métodos:** Estudio experimental, tipo ensayo clínico longitudinal, sin grupo control, realizado en un universo de 235 pacientes, comprendidos entre 1 y 17 años, con diagnóstico de parálisis cerebral espástica, sometidos a un único procedimiento de infiltración de TBA multinivel de acuerdo al examen clínico previo, y como medida de resultado principal la escala modificada de Ashworth, al mes, tercer y sexto mes. **Resultados:** Se observó efecto significativo de la TBA en la espasticidad en el primer ($p > 0.002$) y segundo control ($p > 0.017$); al sexto mes de seguimiento el 68.84% de los pacientes retornaron al estadio anterior, intervención, frente al 31.36% que retuvo el efecto del medicamento. **Conclusión:** Los hallazgos muestran variabilidad en la duración del efecto de la TBA, existiendo relación inversa a mayor grado de espasticidad, punto importante para decidir una nueva intervención, de ahí la importancia de la evaluación individualizada, de los objetivos planteados como del tratamiento integrativo.

Palabras clave: Toxina botulínica tipo A, parálisis cerebral.

ABSTRACT

*Botulinum toxin type A, has been widely used for more than 20 years; an option in the treatment of spasticity in Cerebral Palsy, after adequate assessment, seeks to limit the progression of orthopedic problems, fixed contractures and dilate the need of a surgery, in order to improve its functionality, quality of life of the child and also of those who take care of them, the medical literature documents that the effect usually lasts until the third or fourth month after its application, the purpose of this study is to evaluate the variability of the effect of botulinum toxin type A (BTA) in the different stages of spasticity. **Material and methods:** Experimental study, longitudinal clinical trial type, without control group, carried out in a universe of 235 patients, between 1 and 17 years old, with diagnosis of spastic cerebral palsy, submitted to a single infiltration procedure of multilevel TBA according to the previous clinical examination, and as the main outcome measure was the Ashworth Modified Scale, at the first, third and sixth months. **Results:** Significant effect of TBA was observed in spasticity, in the first control ($p 0.002$) and second control ($p 0.017$); at the sixth month of follow-up 68.84% of patients returned to the stage before the application compared to 31.36% who retained the effect of the medication. **Conclusion:** The findings show variability in the duration of the effect of the BTA, existing inverse relationship to greater level of spasticity, important point to decide a new application, here the importance of the individualized evaluation of the objectives set as integrative treatment.*

Key words: Botulinum toxin type A, cerebral palsy.

INTRODUCCIÓN

La parálisis cerebral (PC) se define como un síndrome provocado por un *noxa* que actúa en un momento puntual del neurodesarrollo, provocando una encefalopatía estática con manifestaciones dinámicas por la maduración del sistema nervioso en el crecimiento musculoesquelético, siendo característica central la alteración del tono, movimiento y postura, acompañados de trastornos sensoriales, perceptivos, cognitivos, comunicativos, de comportamiento y epilepsia; lo que conduce a complicaciones y exigencias funcionales. Es la enfermedad invalidante más común en

* Médico Fisiatra, Jefe del Servicio de Medicina Física y Rehabilitación Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, Guayaquil.

** Médico Fisiatra Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, Guayaquil.

*** Médico Residente Postgradista de Medicina Física y Rehabilitación, Facultad de Medicina - Universidad de Guayaquil.

Recibido para publicación: diciembre, 2017.

Aceptado para publicación: junio, 2018.

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

los niños con una incidencia entre 2-2.5/1,000 nacidos vivos¹⁻³.

La espasticidad es una complicación importante de PC, fenómeno dinámico que varía con el reposo y movimiento y que clínicamente se percibe como una resistencia al movimiento, inicialmente alta, para ir posteriormente disminuyendo⁴, tiene componentes tanto neurógenos (hiperactividad del reflejo de estiramiento) como mecánicos (según la ley de Delpech afectan el crecimiento óseo por contracturas fijas)³. La literatura dice que la frecuencia de casos es 70-80%, evoluciona a la cronicidad, se modifica con el desarrollo del niño convirtiéndose en uno de los mayores problemas a resolver y predispone a enfermedades del brazo de palanca; sobre la base de estos datos, la espasticidad interfiere en el aprendizaje de patrones fisiológicos del movimiento y retroalimentación requerida para reorganizar los engramas motores^{1,5}.

Existen varias herramientas aplicadas durante la exploración física del niño con PC espástica, como la escala modificada de Ashworth (EMA), que valora el grado de espasticidad muscular con puntuación de 0 a 4; la escala modificada de Tardieu, que mide la reacción del músculo a diferentes velocidades, con puntuaciones de 0 a 4³; el sistema de clasificación de la función motora gruesa (*Gross Motor Function Classification System*) [GMFCS] con cinco niveles, que estandariza los movimientos voluntarios y mide los cambios de la función motora gruesa durante el tiempo^{6,7}.

El uso de la toxina botulínica en niños con PC espástica representa una intervención terapéutica importante; en general ha sido utilizada ampliamente más de 20 años, demostrando una opción de tratamiento seguro antiespástico, actúa bloqueando la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular produciendo debilidad muscular localizada aproximadamente en 3 a 6 meses, nunca debe ser considerado como tratamiento independiente, la terapia ocupacional y la fisioterapia desempeñan un papel especial ya que habrá mejores oportunidades terapéuticas durante el periodo del efecto de la TBA, incluso frente al placebo los resultados han sido superiores^{5,8-11}.

Las dosis deben estar basadas en el peso corporal total del niño, tamaño del músculo y grado de severidad de la espasticidad; las unidades y dilución de toxina botulínica son específicas para cada uno de los preparados y no son intercambiables, con Dysport oscila entre 10-30 U/kg, dosis máxima por sesión de 1,000 U (peso mayor 40 kg); con Botox el promedio de la dosis 5-25 U/kg, la selección de los músculos más adecuados para la inyección depende de las diferentes posturas anormales, los métodos utilizados para localizarlos incluyen el conocimiento anatómico, electromiografía y ultrasonido^{6,9}.

La aplicación debe iniciar en etapas de mayor crecimiento 1-4 años, con edad promedio de siete años, y cuando todavía

son contracturas dinámicas, pues las que están estructuralmente fijas difícilmente pueden ser tratadas, por lo tanto, al decidir si el tratamiento con toxina botulínica tipo A (TB-A) está indicado, éste debe ser cuidadosamente diferenciado durante el examen clínico^{5,12,13}.

Por todo ello, el tratamiento, tras la adecuada valoración, busca limitar la progresión de problemas ortopédicos, contracturas fijas y dilatar la necesidad de cirugía, con el fin de mejorar su funcionalidad, calidad de vida del niño y de sus cuidadores¹⁴.

Como indica la literatura internacional, la TXB-A forma parte del manejo terapéutico desde hace varios años, en Ecuador se usa el preparado, pero no contamos con experiencias ni resultados registrados, es por eso que en este trabajo se planteó como objetivo evaluar la variabilidad de respuesta clínica del tratamiento con toxina botulínica tipo A, en pacientes que presentan parálisis cerebral espástica.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio es experimental, tipo ensayo clínico longitudinal, sin control, realizado en un universo de 235 pacientes comprendidos entre 1 y 17 años de edad; atendidos en el Servicio de Consulta Externa de Fisiatría del Hospital «Dr. Roberto Gilbert Elizalde», en la ciudad de Guayaquil, durante el periodo octubre 2014-mayo 2017. Abandonaron el estudio 15 casos (10 por inasistencia a controles subsecuentes y 5 por falta de cumplimiento a la terapia física), determinando que el estudio se realice en 220 pacientes.

Se definieron como criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de PC espástica en cualquiera de sus formas clínicas, edad entre 1 y 17 años, que hayan firmado el consentimiento informado por el padre o tutor, EMA inferior a 4 y contracturas reductibles. Como criterios de exclusión se consideró a los pacientes que no pudieron acudir a controles subsecuentes, PC de origen extra piramidal, reacción o resistencia al medicamento y uso de aminoglucósidos.

El estado del tono muscular se evaluó en los miembros superior e inferior según el caso, a través de la escala de Ashworth modificada⁶ que consta de 5 puntos y califica la resistencia (aumento de tono) de los músculos al movimiento pasivo. La motricidad gruesa se valoró a través del sistema de clasificación de la función motora gruesa «*Gross Motor Function Classification System*» [GMFCS], que se basa en 5 niveles de clasificación⁷.

El grupo de pacientes fue sometido a un único procedimiento de infiltración, los músculos que se inyectaron fueron elegidos de acuerdo al examen clínico previo y a las escalas mencionadas. El preparado que se usó fue toxina botulínica 500 u [Dysport®], dosis de manejo, 30 U/kg, con dilución del medicamento en 2.5 mL de cloruro de sodio al 0.9%. El

procedimiento se realizó en el quirófano mediante sedación y para su aplicación se utilizó la técnica de la palpación muscular y el movimiento de la aguja. Como protocolo de manejo de TBA se envió a terapia física con duración de 30-40 minutos por sesión.

El estado del tono muscular se clasificó de la siguiente manera: **1** Leve aumento del tono, **1+** Ligero aumento del tono (menos de la mitad del arco de movilidad), **2** Aumento más notable del tono muscular en la mayor parte del arco de movilidad, **3** Incremento moderado del tono, los movimientos pasivos son difíciles;¹⁵ la función motora gruesa de cada paciente con GMFCS se clasificó en las siguientes categorías: **Nivel I** Marcha sin restricciones, **Nivel II** Marcha sin soporte, con limitaciones para andar fuera de casa o comunidad, **Nivel III** Marcha con soporte u órtesis, **Nivel IV** Movilidad independiente limitada, **Nivel V** Totalmente dependiente⁷.

En todos los casos se realizó una evaluación previa al tratamiento, el primer, tercer y sexto mes de la aplicación del TBA, misma que fue realizada por médicos fisiatras y residentes de la especialidad, lo cual permitió realizar grupos comparables frente al efecto del medicamento.

La recolección de los datos se hizo en formularios tipo cuestionario diseñado para tal efecto en los que se consignaron, además, las variables de edad, sexo y diagnóstico.

La información recolectada fue ingresada en una base de datos diseñada en el software estadístico IBM SPSS Statistics v. 23 para su tabulación y análisis.

Para el análisis descriptivo de los datos se utilizó el promedio, mediana y desviación estándar. Para determinar asociación entre variables se utilizó Chi cuadrado de Pearson (variables nominales), según correspondiera; y Tau b o c de Kendal para variables ordinales; todas ellas con un nivel de confianza del 95%.

El estudio se realizó en conformidad con los principios éticos de la Declaración de Helsinki 52. Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000. El protocolo de trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos del Hospital «Dr. Roberto Gilbert Elizalde».

RESULTADOS

La edad media en el momento del tratamiento de los 220 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fue 6.24 (DE 4.19), la forma clínica más frecuente fue cuadriplejía 94 pacientes (42.73%), le sigue en frecuencia hemiplejía 66 pacientes (30%) y demás características del grupo en estudio (*Cuadro 1*).

Los parámetros clínicos de espasticidad mejoraron significativamente posterior a única aplicación de TBA, así como hubo disminución de la puntuación en la gran mayoría de los casos, medida a través de la escala de

Ashworth modificada (*Cuadro 2*); sin embargo, se notó regresión al estado inicial, anterior al tratamiento, a medida que aumentaba el número de meses en el seguimiento y en el grupo con mayor puntuación³ del tono muscular; es así que de éstos, sólo 7.81% retuvo el efecto del medicamento al tercer control, frente a los otros grupos cuyo porcentaje fue mayor (*Cuadro 3*).

DISCUSIÓN

Después de analizar los resultados obtenidos, se observó efecto significativo de la TBA en la espasticidad, en el primer ($p > 0.002$) y segundo control ($p > 0.017$), respuestas similares se evidenciaron en otros estudios como el de García et al., hay que recalcar que el seguimiento realizado en ese estudio fue de cuatro meses¹⁶; otro estudio como el de Bar-On et al., encontró respuestas significativas a TXB-A entre 14 y 90 días¹⁴.

Camargo et al. encontraron en su estudio que la mayoría de sus pacientes retornaban a los 180 días a estadios anteriores a la colocación de TBA¹⁷, en nuestro estudio hubo también variabilidad en la duración del efecto a partir del tercer control, sobre todo en el grupo con puntuación en la EMA de 2-3, de los cuales el 66.93 y 92.19% respectivamente, retornaron al estado basal, no existiendo el mismo resultado en aquellos con

Cuadro 1. Características de los pacientes en estudio.

Género	Hombre	117	53.20%
	Mujer	103	46.80%
Edad	1-5 años	110	50.0%
	6-10 años	69	31.4%
	11-15 años	34	15.5%
	> 16 años	7	3.2%
Diagnóstico	Hemiplejía	66	30%
	Diplejía	59	26.80%
	Triplejía	1	0.50%
	Cuadriplejía	94	42.70%
GMFCS	Nivel I	44	20%
	Nivel II	21	9.50%
	Nivel III	30	13.60%
	Nivel IV	36	16.40%
	Nivel V	89	40.50%

Fuente: Pacientes a quienes se le aplicó TBA en el Hospital «Dr. Roberto Gilbert Elizalde»; GMFCS = Gross Motor Function Classification System.

Cuadro 2. Cambios en la puntuación del tono muscular posterior a la aplicación de TBA.

		Grado						Total		p
		1+ Hipertonía leve (n = 27)	%	2 Hipertonía marcada (n = 129)	%	3 Considerable aumento del tono muscular (n = 64)	%			
Primer control	1 Hipertonía leve	26	96.30	4	3.10	0	0.00	30	13.64	0.000
	1+ Hipertonía leve	1	3.70	96	74.42	0	0.00	97	44.09	
	2 Hipertonía marcada	0	0.00	29	22.48	43	67.19	72	32.73	
	3 Considerable aumento del tono muscular	0	0.00	0	0.00	21	32.81	21	9.55	
Segundo control	1 Hipertonía leve	27	100.00	3	2.33	0	0.00	30	13.64	0.000
	1+ Hipertonía leve	0	0.00	100	77.52	1	1.56	101	45.91	
	2 Hipertonía marcada	0	0.00	25	19.38	48	75.00	73	33.18	
	3 Considerable aumento del tono muscular	0	0.00	1	0.78	15	23.44	16	7.27	
Tercer control	1 Hipertonía leve	20	74.07	0	0.00	0	0.00	20	9.09	0.000
	1+ Hipertonía leve	7	25.93	44	34.11	0	0.00	51	23.18	
	2 Hipertonía moderada	0	0.00	84	65.12	5	7.81	89	40.45	
	3 Considerable aumento del tono muscular	0	0.00	1	0.78	59	92.19	60	27.27	

Fuente: Pacientes a quienes se le aplicó TBA en el Hospital «Dr. Roberto Gilbert Elizalde». TBA = Toxina botulínica tipo A.

puntuación +1, en donde el 74.07% presentaron aún respuesta clínica al medicamento. La duración media del efecto clínico de la TBA oscila entre tres y seis meses, por ello el intervalo mínimo aconsejado de infiltración es de tres meses, tanto en niños como en adultos, no son adecuados intervalos más cortos, ya que los resultados son imprecisos y aumentan la posibilidad de aparición de anticuerpos⁶. Específicamente la TBA comienza a hacer su efecto generalmente entre 48 a 72 horas después de la inyección y alcanza su máxima efectividad alrededor de 2 a 3 semanas, persistiendo hasta los cuatro meses, sin embargo, en muchos casos el efecto ganado persiste por periodos más prolongados⁴.

CONCLUSIÓN

En conclusión, nuestros hallazgos indican que el efecto de TBA perdura hasta los seis meses pero en pacientes con puntuaciones mínimas; en tanto que, para los otros grupos el efecto en tiempo es menor, aspecto importante para decidir el tiempo de una nueva intervención, ahí la importancia de la evaluación individualizada, sin dejar de lado los objetivos que apoyaran el logro de motores fundamentales, así como las expectativas de sus familiares. La terapia física y ocupacional desempeña un papel especial, ya que habrá mejores oportunidades terapéuticas durante el periodo del efecto de TBA.

Cuadro 3. Grupos que sí o no retienen el efecto durante el seguimiento.

		Grado								p
Efecto		1 Hipertonía leve (n = 27)	%	2 Hipertonía marcada (n = 129)	%	3 Considerable aumento del tono muscular (n = 64)	%	Total	%	
Tuvo efecto mes 1	Sí	26	96.30	100	78.74	43	67.19	169	76.82	0.002
	No	1	3.70	29	22.83	21	32.81	51	23.18	
Mantuvo efecto mes 3	Sí	27	100.00	103	81.10	49	76.56	179	81.36	0.17
	No	0	0.00	26	20.47	15	23.44	41	18.64	
Retiene efecto mes 6	Sí	20	74.07	44	34.65	5	7.81	69	31.36	0.000
	No	7	25.93	85	66.93	59	92.19	151	68.64	

Fuente: Pacientes a quienes se le aplicó TBA en el Hospital «Dr. Roberto Gilbert Elizalde».

REFERENCIAS

- Fejerman N, Arroyo H. *Trastornos motores crónicos en niños y adolescentes*. Argentina: Panamericana; 978-950-06-0307-2, Editorial Medica Panamericana, S.A. 2013, p. 464.
- Navarrete A, Peters D, Ruz S. Resultado funcional de infiltración de toxina botulínica multinivel en extremidades inferiores y terapia integral en niños con parálisis cerebral espástica. *Rehabilitación*. 2010; 44(3): 236-243.
- Jover-Martínez E, Ríos-Díaz J, Poveda-Pagán EJ. Relación entre escalas de espasticidad y escalas de independencia y estado funcional en pacientes con parálisis cerebral. *Fisioterapia*. 2015; 37(4): 175-184.
- Lillo S, Haro M. Usos prácticos de la toxina botulínica en niños y adolescentes en medicina física y rehabilitación. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2014; 25(2): 209-223.
- Placzek R, Siebold D, Funk JF. Development of treatment concepts for the use of toxin A botulinum in children with cerebral palsy. *Toxins (Basel)*. 2010; 2(9): 2258-2271.
- Berumen AE, Zorrilla SJ, Valdes CC, Pérez MJ, Mendoza ML, Philippe M y cols. Consenso Nacional del Sistema de Centros de Rehabilitación Infantil Teletón (SCRIT) México en el uso de la toxina botulínica tipo A para el manejo de espasticidad y otras alteraciones neuromusculoesqueléticas en niños. *Rev Mex Med Fis Rehab*. 2014; 26(2): 45-65.
- Alarcón MM, Arroyo RM, Burget GS. *Rehabilitación infantil*. Madrid: Panamericana; 2012.
- Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith BP, Walker F, Leon JM. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BOTOX Study Group. J Pediatr Orthop*. 2000; 20(1): 108-115.
- Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, Berweck S, Borggraeve I, van Campenhout A et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010; 14(1): 45-66.
- Lin YC, Huang C, Lin I, Shieh J, Chung Y, Chen K. Evaluating functional outcomes of botulinum toxin type a injection combined with occupational therapy in the upper limbs of children with cerebral palsy: a 9-month follow-up from the perspectives of both child and caregiver. *PlosOne*. 2015; 10(11): e0142769.
- Tilton A, Russman B, Aydin R, Dincer U, Escobar R, Kutlay S et al. Abobotulinumtoxin A (Dysport®) improves function according to goal attainment in children with dynamic equinus due to cerebral palsy. *Journal of Child Neurology*. 2017; 32(5): 482-487.
- Desloovere K, Schörkhuber V, Fagard K, Van Campenhout A, De Cat J, Pauwels P. Botulinum toxin type A in the treatment of children with cerebral palsy: evaluation of success or failure of treatment through the achievement of objectives of scales. *European Journal of Pediatric Neurology*. 2012; 16(3): 229-236.
- Chana Cuevas P, Benavides O, Gonzales P, Aguilera C, Arigon E, Canals MF, et al. Consenso Chileno del uso de toxina botulínica (500u) en Neurología y Fisiatría. Consenso. Santiago de Chile: Universidad Santiago de Chile, Centro de trastornos del Movimiento; 2012.
- Bar-On L, Van Campenhout A, Desloovere K, Aertbeliën E, Huenaeerts C, Vandendooren B et al. Is an instrumented spasticity assessment an improvement over clinical spasticity scales in assessing and predicting the response to integrated botulinum toxin type a treatment in children with cerebral palsy? *Arch Phys Med Rehabil*. 2014; 95(3): 515-523.
- García BC, Venta SJ, Hernández SJ, Navarro VL. Espasticidad en niños. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2009; 10(2): 107-111.
- García-Sánchez SF, Gómez-Galindo MA, Guzmán-Pantoja JE. Toxina botulínica A y terapia física, en la marcha en parálisis cerebral. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017; 55(1): 18-24.
- Camargo CH, Teive HA, Zonta M, Silva GC, Oliveira Mr, Roriz MM et al. Botulinum toxin type A in the treatment of lower-limb spasticity in children with cerebral palsy. *Arq. Neuro-Psiquiat*. 2009; 67(1): 62-68.

Dirección para correspondencia:
Gustavo Bocca Peralta
E-mail: gwboocca@hotmail.com