

Beneficios del uso de toxina

botulínica en paciente pediátricos con parálisis espástica: serie de casos del Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”

Benefits of botulinum toxin use in pediatric patients with spastic paralysis: cases series from the Children's Hospital "Dr. Roberto Gilbert Elizalde"

Wilter Xavier Peñafiel Cortez, MD^{1*}, <https://orcid.org/0000-0003-4094-3137>, Roberto Mauricio Moreno Arias, MD¹, <https://orcid.org/0000-0002-8044-6760>
Edgar Emilio Guamán Novillo, MD¹, <https://orcid.org/0000-0002-9602-9435>, José Eduardo Cedeño Gilces, MD², <https://orcid.org/0000-0001-7464-873X>
Rosa Teresa Bravo Romero, MD³, <https://orcid.org/0000-0002-9289-0316>, José Fernando Hidalgo Román, MD⁴, <https://orcid.org/0000-0002-7999-281X>
Sandra Paola Morocho Burgos, MD⁵, <https://orcid.org/0000-0003-2499-0742>, Jefferson Quiñonez León, Dr^{6,7}, <https://orcid.org/0000-0002-9195-0305>
Felipe Fernando Jiménez Pinto, Dr⁸, <https://orcid.org/0000-0001-7611-9436>

¹Médico Postgradista de Ortopedia y Traumatología, Universidad San Francisco de Quito. Hospital General Luis Vernaza. República del Ecuador.

²Médico Postgradista de Ortopedia y Traumatología, Universidad de Guayaquil. Hospital General Luis Vernaza. República del Ecuador.

³Médico Residente asistencial, Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”. República del Ecuador.

⁴Médico Residente asistencial, Hospital Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. República del Ecuador.

⁵Médico Especialista en Pediatría, Hospital Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. República del Ecuador.

⁶Médico Especialista en Ortopedia y Traumatología, Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”. República del Ecuador.

⁷Docente de postgrado de Ortopedia y Traumatología. Universidad San Francisco de Quito, Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”. República del Ecuador.

⁸Coordinador Académico del Postgrado Ortopedia y Traumatología. Universidad San Francisco de Quito. Hospital General Luis Vernaza. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Wilter Xavier Peñafiel Cortez, Médico Postgradista Ortopedia y Traumatología, Universidad San Francisco de Quito, Hospital General Luis Vernaza, República del Ecuador. Teléfono: 593 991522970. Correo electrónico: xavier-penafiel@hotmail.es

Resumen

Introducción: La Parálisis Cerebral Infantil (PCI) es la causa principal de discapacidad de la infancia y el más común de los trastornos espásticos en niños, el uso de la toxina botulínica tipo A (TBA) se ha reportado como un tratamiento eficaz en este grupo de complicaciones. El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de la aplicación de TBA en pacientes con espasticidad asociada a PCI atendidos en el Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”, Guayaquil, Ecuador.

Metodología: Se realizó un estudio observacional descriptivo en pacientes pediátricos evaluados en el servicio de Traumatología y Ortopedia del Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”; la selección de los pacientes fue mediante un muestreo no probabilístico intencional a quienes se les realizó una historia clínica completa que evaluó: género, edad, tipo de afectación, lateralidad predominante, y número de aplicaciones de TBA previas. Asimismo se valoró el tono muscular, antes y después de la aplicación de la TBA, mediante la escala Ashworth. La TBA se empleó a una dosis de 20-40UI/kg en alguno de los músculos seleccionados.

Resultados: Se evaluaron 40 pacientes de los cuales 63% fueron mujeres (n=25), la edad promedio fue 5,4±2,4. La evaluación de la espasticidad con la escala de Ashworth previo a la aplicación de la TBA mostró una mayor frecuencia de pacientes en la categoría 1 (43,3%; n=13), seguido de la categoría 3 (36,7%; n=11); tras 1 mes de la intervención la mayoría de sujetos se ubicó en las categorías 0 y 1 (p=0,001).

Conclusiones: El presente estudio es el primer análisis observacional del efecto de la TBA en pacientes ecuatorianos con complicaciones de PCI. Los resultados obtenidos concuerdan con lo reportado en la literatura internacional en lo referente a la mejoría de la espasticidad, específicamente en el tono muscular sin ningún efecto adverso tras su administración.

Palabras clave: toxina botulínica, espasticidad, parálisis cerebral infantil, rehabilitación, complicaciones.

Abstract

Introduction: Infantile Cerebral Palsy (ICP) is the main cause of childhood disability and the most common spastic disorder in children. The use of botulinum toxin type A (BTA) has been reported as an effective treatment in this group of complications. The objective of the present study was to evaluate the

effect of the application of BTA in patients with spasticity associated with ICP from the Children's Hospital “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”, Guayaquil, Ecuador.

Methodology: A descriptive observational study was performed in pediatric patients evaluated in the Traumatology

and Orthopedics service of the Children's Hospital "Dr. Roberto Gilbert Elizalde"; the selection of the patients was through an intentional non-probabilistic sampling of those who underwent a complete clinical history that evaluated: gender, age, type of affection, predominant laterality, and number of applications of previous BTA, as well as the muscle tone, before and after the application of the treatment, using the Ashworth scale. TBA was used at a dose of 20-40 IU/kg in one of the selected muscles.

Results: 40 patients were evaluated, of which 63% were women (n=25), the overall age was 5.4 ± 2.4 . The evaluation of spasticity with the Ashworth scale prior to the application of BTA showed a higher frequency of patients in category 1 (43.3%, n=13), followed by category 3 (36.7%; n=11); after 1 month of the intervention, most subjects were placed in categories 0 and 1 ($p=0.001$).

Conclusions: The present study is the first observational analysis of the effect of BTA in Ecuadorian patients with complications of PCI, our results confirm those reported in the literature, regarding the improvement of spasticity, specifically in muscle tone without any adverse effect after administration.

Keywords: botulinum toxin, spasticity, infantile cerebral palsy, rehabilitation, complications.

Introducción

La Parálisis Cerebral Infantil (PCI) es la causa principal de discapacidad de la infancia y el más común de los trastornos espásticos en niños, a nivel mundial la población con parálisis cerebral se encuentra alrededor de los 17 millones de personas y su incidencia es de 2-3 casos por cada 1000 nacidos vivos aproximadamente, mientras que en Latinoamérica alrededor del 10% de los pacientes con discapacidad tienen el diagnóstico de PCI^{1,2}.

La PCI afecta predominantemente la función motriz, generando alteraciones de la postura y movimientos, con secuelas que pueden incluir ataxia, distonía (con movimientos extrapiramidales o sin éstos), espasticidad, **Figura 1**. Entre los tratamientos utilizados en la actualidad, abarcan desde numerosos fármacos hasta cirugía ortopédica, pasando por terapia ocupacional, fisioterapia y ortesis, así como el uso de aditamentos para la movilización, entre otros, **Figura 2**; pero en la mayoría de los casos solo logran paliar las complicaciones de la discapacidad. El tratamiento temprano de la espasticidad está indicado para aumentar los rangos de movilidad afectados en los primeros estadios, ya que los trastornos secundarios son de difícil solución³⁻⁵.

Figura 1. Paciente con alteración de función motriz, presencia de clonus.



Figura 2. Paciente con diplejía que requiere aditamentos para movilización.



La toxina botulínica A (TBA) actúa revirtiendo el acortamiento muscular de manera temporal gracias a la interferencia que genera en los mecanismos de liberación de vesículas de acetilcolina en la unión neuromuscular, disminuyendo la hiperactividad y el tono muscular, además de permitir el crecimiento longitudinal del músculo, y así evitando las contracturas fijas⁵. En este sentido, las ventajas de la TBA son evidentes: facilidad de uso y dosificación, efecto duradero y reversibilidad de haber una respuesta no adecuada, por lo que son mayores sus beneficios que sus pocos inconvenientes⁶. Para su utilización es necesaria una buena selección de los pacientes, de los objetivos de tratamiento y de las áreas musculares a tratar, asimismo desarrollar conjuntamente un

plan de rehabilitación personalizado. Experiencias recientes señalan que su administración temprana permite la reducción de complicaciones graves de la espasticidad⁷.

Por ello el objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de la aplicación de TBA, en pacientes con espasticidad asociada a PCI atendidos el Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”, en la ciudad de Guayaquil, Ecuador; esto, debido a que, según nuestro conocimiento, no existen estudios relacionados en nuestro país.

Materiales y métodos

Diseño de la investigación y selección de la muestra

Se realizó un estudio observacional descriptivo en pacientes pediátricos evaluados en el servicio de Traumatología y Ortopedia del Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” de la ciudad de Guayaquil, Ecuador, durante el periodo enero – junio 2018. La selección de los pacientes fue mediante un muestreo no probabilístico intencional, considerándose como criterios de inclusión: pacientes entre los 2 y 12 años diagnosticados con PSI, fuese esta monoparética, hemiparética o paraparética, en los que la espasticidad interfiriera en la función de la extremidad inferior, con contracturas reductibles y cuyos padres o tutores accedieran a la realización de la intervención con firma del consentimiento informado. Los pacientes con contraindicación para el uso de TBA, menos de 24 semanas de cirugía ortopédica previa, presencia de ataxia o disquinesias fueron excluidos.

En total se evaluaron 43 pacientes de los cuales 3 no fueron considerados en el análisis final por no acudir a las revisiones de seguimiento en consulta externa por parte del servicio Ortopedia y Traumatología, por lo cual la muestra final estuvo conformada por 40 pacientes que completaron el estudio. El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”, bajo el código HRGE-2018-56.

Evaluación de los pacientes

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una historia clínica completa que evaluó: género, edad, tipo de afectación, lateralidad predominante, y número de aplicaciones de TBA previas, asimismo se valoró el tono muscular, antes y después de la aplicación de la TBA, mediante la escala de Ashworth⁸ y los arcos de movilidad pasiva en las articulaciones donde se insertaban los músculos en donde se aplicó la TBA (tipo Abobotulinium toxin-A) por el médico especialista de Traumatología y Ortopedia.

Intervención

A todos los padres y tutores se les explicó el procedimiento a llevar a cabo y todos los participantes fueron sometidos a sedación consciente con hidrato de cloral vía oral (1cc/kg) para mejorar la tolerancia a la inyecciones. La TBA empleada fue diluida cada 100 unidades en 1 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% libre de preservantes; la dosificación, dilución y control de la inyección estuvo a cargo del médico, quien empleó una dosis de 20-40UI/kg en alguno de los músculos

seleccionados (gemelos, aductores, soleos, isquiotibiales, o tibial posterior).

Con el objetivo de mejorar la disminución de la espasticidad inducida por este tratamiento, se envió a los pacientes a fisioterapia intensiva para incrementar la fuerza muscular y los estiramientos. Las puntuaciones se realizaron previo tratamiento y posteriormente al mes de la aplicación de la TBA.

Análisis estadístico

Para la recolección de la información se elaboró una base de datos en Microsoft Excel[®] y para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS[®] versión 19 (PASW IBM, Inc). La variables cuantitativas fueron expresada como media y desviación estándar. Las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias absolutas y relativas, para evaluar la asociación entre variables se utilizó la prueba chi cuadrado. Se consideraron resultados estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$.

Resultados

Se evaluaron 40 pacientes de los cuales 63% fueron mujeres ($n=25$), la edad promedio fue $5,4 \pm 2,4$ años, la hemiparesia espástica derecha fue la alteración más frecuente (45%; $n=18$), solo un 25% tenía una aplicación previa (**cuadro I**).

Cuadro I. Resultados demográficos

| Variables | n (%) |
|----------------------------------|----------|
| Género | |
| Mujer | 25 (63%) |
| Hombre | 15 (37%) |
| Diagnóstico | |
| Hemiparesia espástica derecha | 18 (45%) |
| Paraparesia espástica | 12 (30%) |
| Hemiparesia espástica izquierda | 10 (25%) |
| Lateralidad de aplicación | |
| Derecha | 28 (70%) |
| Izquierda | 12 (30%) |
| Edad | |
| 3 años o menos | 10 (25%) |
| 4-5 años | 20 (50%) |
| 6-10 años | 9 (23%) |
| Mayores de 10 años | 1 (2%) |
| Aplicaciones previas | |
| No | 25 (63%) |
| En una ocasión | 10 (25%) |
| En dos o más ocasiones | 5 (12%) |

Fuente: Pacientes a quienes se les aplicó TBA “Hospital Roberto Gilbert Elizalde”.

En cuanto a la localización de las dosis aplicadas, los músculos en los que más se aplicó TBA fueron los gemelos en 72,5% pacientes ($n=29$) con una dosis media de aplicación de $74,7 \pm 22,5$ Ui, seguido del tibial posterior con 35% de los pacientes ($n=14$) con una dosis promedio de $65,5 \pm 24,3$ Ui (**Cuadro II**).

Cuadro II. Dosis aplicadas

| | Dosis (Media ± DE) | Dosis (Mediana) | Dosis (Mínima) | Dosis (Máxima) |
|-------------------------|-----------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| Dosis total aplicada | 240,33 ± 133,71 Ui | 200 Ui | 80 Ui | 500 Ui |
| Músculos gemelos | 74,65 ± 22,51 Ui | 75 Ui | 40 Ui | 100 Ui |
| Músculos aductores | 150 Ui* | | | |
| Músculos soleos | 43,33 ± 5,77 Ui | 40 Ui | 40 Ui | 50 Ui |
| Músculos isquiotibiales | 80 ± 34,64 Ui | 100 Ui | 40 Ui | 100 Ui |
| Tibial posterior | 65,45 ± 24,23 Ui | 50 Ui | 40 Ui | 100 Ui |

* Se aplicó la misma dosis en dos pacientes.

DE: Desviación estándar.

Fuente: Pacientes a quienes se les aplicó TBA "Hospital Roberto Gilbert Elizalde".

En relación al tono muscular, la evaluación de la espasticidad con la escala de Ashworth previo a la aplicación de la TBA mostró una mayor frecuencia de pacientes en la categoría 1 (43,3%; n=13), seguido de la categoría 3 (36,7%; n=11); tras 1 mes de la intervención la mayoría de sujetos se ubicó en las categorías 0 y 1 ($p=0,001$) (cuadro III).

Cuadro III. Espasticidad muscular medido con escala de Ashworth

| Espasticidad muscular* | Antes del tratamiento n (%) | Primer mes después de la aplicación n (%) |
|------------------------|--------------------------------|--|
| 0 | 1 (3,3%) | 9 (30%) |
| 1 | 13 (43,3%) | 13 (43,3%) |
| 2 | 5 (16,7%) | 4 (13,3%) |
| 3 | 11 (36,7%) | 4 (13,3%) |
| 4 | 0 (0%) | 0 (0%) |

* Escala de Ashworth

Fuente: Pacientes a quienes se les aplicó TBA "Hospital Roberto Gilbert Elizalde".

Discusión

390

La TBA es un tratamiento previamente descrito en el manejo de la espasticidad asociada a PCI, con el fin de aumentar los arcos de movilidad y mejoría de la contractura muscular en los pacientes con hemiparesia y paraparesia espástica. Este estudio muestra la eficacia de la TBA aplicado en una sola sesión en una población infantil ecuatoriana; sin embargo, los cambios se observaron con mayor intensidad cuando el efecto de la medicación aún estaba en su mayor periodo terapéutico al primer mes.

Los beneficios obtenidos al aplicar la toxina sobre el músculo son múltiples, entre ellos: disminuir el estado de hipercontracción, promover la relación muscular, favorecer la extensión de los mismos y, en el caso de los niños, ayuda al crecimiento longitudinal de las fibras musculares. Así mismo, se observa una mayor función en el patrón de la marcha tras la aplicación en los miembros inferiores, previene complicaciones a largo plazo, ayuda en la colocación de ortesis y calzado, disminuye el dolor relacionado al mantenimiento de ciertas posturas, facilita la rehabilitación y mejorar la calidad de vida del paciente y de cuidador⁹⁻¹¹.

Es conveniente registrar la puntuación antes del tratamiento, para poder comparar la mejoría o evolución posterior al tratamiento. Asimismo, se recomienda hacer controles por lo menos en el momento de cada aplicación, uno a dos meses después para observar el efecto y en la siguiente inyección. La escala de Ashworth es una escala subjetiva que valora de 0 a 4 el grado de espasticidad; en líneas generales, la evaluación tras una dosis da resultados muy útiles, pero no es ideal para evaluar la mejoría a largo plazo¹².

En este sentido, Póo et al.¹³, mostraron en un estudio longitudinal de 12 años en el cual evaluaron más de 500 pacientes con PCI o sus complicaciones, observando un porcentaje de mejoría en el tono muscular similar al mostrado en este análisis, por lo cual los autores lo consideran una buena opción terapéutica, no solo en pacientes con compromiso focal sino también con compromiso difuso. Asimismo, Bjornson et al.¹⁴, observaron en un estudio experimental aleatorizado doble enmascarado controlado con placebo en 33 niños estadounidenses con diplejía espástica a los cuales les aplicaron TBA en los músculos gastrocnemios, un perfil de seguridad excelente en dosis inferiores a las utilizadas en este reporte (12UI/Kg) con una mejoría funcional a los 6 meses. Otras publicaciones sugieren que el efecto combinado de tratamiento con TBA y rehabilitación integral podría ser más eficaz para mejorar la función motora gruesa, a comparación del tratamiento con TBA sola^{11,12}.

Es importante destacar que, pese a los pocos estudios a gran escala y ensayos clínicos aleatorizados, las recomendaciones actuales enfatizan la evaluación y manejo individualizado de cada uno de estos pacientes cuyas estrategias terapéuticas deben ser analizadas por un equipo multidisciplinario que enfoque metas alcanzables en relación al desarrollo motor del afectado. En cuanto al uso de la TBA se deben plantear ciclos de inyecciones a largo plazo en músculos específicos bien seleccionados para prevenir compensaciones adversas o contracturas indeseadas, asimismo se precisa una buena selección de los pacientes, de lo que se busca lograr con la terapia y cuáles músculos serán tratados, así como la utilización en conjunto con un plan personalizado de rehabilitación¹⁵.

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentran la ausencia de un grupo control que permita comparar el efecto de manera adecuada, la valoración de la actividad funcional y el seguimiento solo durante un mes que imposibilita establecer un efecto a largo plazo. No obstante, aunque en revisiones previas llevadas a cabo en nuestro país se describe la utilidad en el uso de la TBA¹⁶⁻¹⁹, no se han realizado estudios que describan sus efectos en un grupo de pacientes a nivel local y nuestros resultados confirman los comunicados en la literatura, en cuanto a la mejoría de la espasticidad, específicamente en el tono muscular sin ningún efecto adverso tras su administración.

Referencias

1. Himmelmann K, Hagberg G, Beckung E, Hagberg B, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. Prevalence and origin in the birth-year period 1995-1998. *Acta Paediatr.* 2005;94(3):287-94.
2. Florian H, Desloovere K, Schroeder S. The updated European Consensus 2009 on the use of botulinum toxin for children with cerebral palsy. *European journal of paediatric neurology.* 2009;30:1-22.
3. Legido A, Katsetos CD. Cerebral palsy: new pathogenetic concepts. *Rev Neurol* 2003; 36 (2): 157-165.
4. Camacho-Salas A, Pallás-Alonso CR, de la Cruz-Bértolo J, Simón-de las Heras R, Mateos-Beato F. Cerebral Palsy: the concept and population-based registers. *Rev Neurol* 2007; 45 (8): 503-508.
5. García-Benítez C, Venta-Sobero JA, Hernández- Sánchez J, Navarro-Vargas JL. Consenso mexicano para la aplicación de toxina botulínica en padecimientos neurológicos. *Revista Mexicana de Neurociencia.* 2009;10(2):107-111.
6. Camargo CH, Hélio AG. Botulinum toxin type a in the treatment of lower-limb spasticity in children with cerebral palsy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67(1):62-68.
7. Gage JR, Schwartz M. Pathological gait and lever-arm dysfunction. In Gage JR, ed. *The treatment of gait problems in cerebral palsy.* London: Mac Keith Press; 2004. p. 80-204.
8. Cano de la Cuerda R, Collado Vázquez S. *Neurorrehabilitación. Métodos específicos de valoración y tratamiento* 1ª ed. Madrid: Médica Panamericana.
9. Pascual-Pascual SL. Tratamiento preventivo y paliativo con toxina botulínica de la cadera en el niño con parálisis cerebral infantil. *Rev Neurol* 2003; 37: 80-2.
10. Scholtes V, Dallmeijer A. The combined effect of lower-limb multi-level botulinum toxin type A and comprehensive rehabilitation on mobility in children with cerebral palsy: A randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87(12): s70-77.
11. Vivancos-Matellano F, Pascual-Pascual SI, Nardi-Villardaga J, Miquel-Rodríguez F, de Miguel-León I, Martínez-Garre MC et al. Guía del tratamiento Integral de la espasticidad. *Rev Neurol.* 2007; 45(6):365-375.
12. Calderón-González R, Calderón-Sepúlveda RF. Clinical treatment (nonsurgical) of spasticity in cerebral palsy. *Rev Neurol* 2002; 34 (1): 1-6.
13. Póo P, Galván-Manso M, Casartelli MJ, López-Casas J, Gassió-Subirats RM, Blanco C, Terricabras-Carol L. Toxina botulínica en la parálisis cerebral infantil. *Rev Neurol* 2008; 47 (supl 1): S21-S24.
14. Bjornson K, et al. Botulinum Toxin for Spasticity in Children With Cerebral Palsy: A Comprehensive Evaluation. *Pediatrics.* 2007; 120(1): 49-58.
15. Strobl W, et al. Best Clinical Practice in Botulinum Toxin Treatment for Children with Cerebral Palsy. *Toxins* 2015; 7: 1629-1648.
16. Donoso P, Álvarez E. Intervención farmacológica en el control de la espasticidad en parálisis cerebral infantil. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas* 1993; 18 (1-4): 81-85.
17. Toledo A, Vega L, Vega K, Ramos N, Zerpa C, Aparicio D, et al. Pie Diabético: De la fisiopatología a la clínica. *Diabetes Int.* 2009;1(3):63-75.
18. Virga C, Aguzzi A, De Leonardi A. Efecto de Alendronato y Pamidronato administrado por vía subcutánea en la densidad mineral ósea en animales de experimentación. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter.* 2012;31(4):85-8.
19. Hassan-Soto W, Guerra de González L, González de Alfonso R, Lippo de Becemberg I, Alfonso MJ. Selective Mastoparan inhibition of muscarinic activation of bovine tracheal smooth muscle. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter.* 2012;31(4):72-9.