

LA TOXINA BOTULÍNICA. APLICACIÓN EN LA PARÁLISIS CEREBRAL

M.C. Sabaté, E. Enríquez, M. Sabaté, A.C. Ramírez, J.M. Abreu

Servicio de Rehabilitación. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

Revisión del uso terapéutico de la toxina botulínica

Alan Scott fue el primero en explorar la posibilidad de que pequeñas dosis de toxina botulínica pudieran ser inyectadas sin riesgo directamente dentro de los músculos hiperactivos, reduciendo la intensidad de la contracción muscular.

Desde su introducción en la práctica clínica a comienzos de los 80 para el tratamiento del estrabismo, la toxina botulínica tipo A se ha convertido en un tratamiento útil en la distonía focal y segmentaria, y en otros numerosos trastornos caracterizados por una excesiva o inapropiada contracción muscular.

La lista de indicaciones terapéuticas se ha ido ampliando con el paso de los años, incluyendo numerosos trastornos como blefarospasmo, distonía cervical, distonía oromandibular, distonía laringea, espasmo hemifacial, trastornos autonómicos (hiperhidrosis), temblor, tics, contracción inapropiada de esfínteres corporales (acalasia, espasmo anal, vaginismo), aplicaciones estéticas (líneas faciales hiperfuncionales molestas) y dolor miofascial (1, 2, 3).

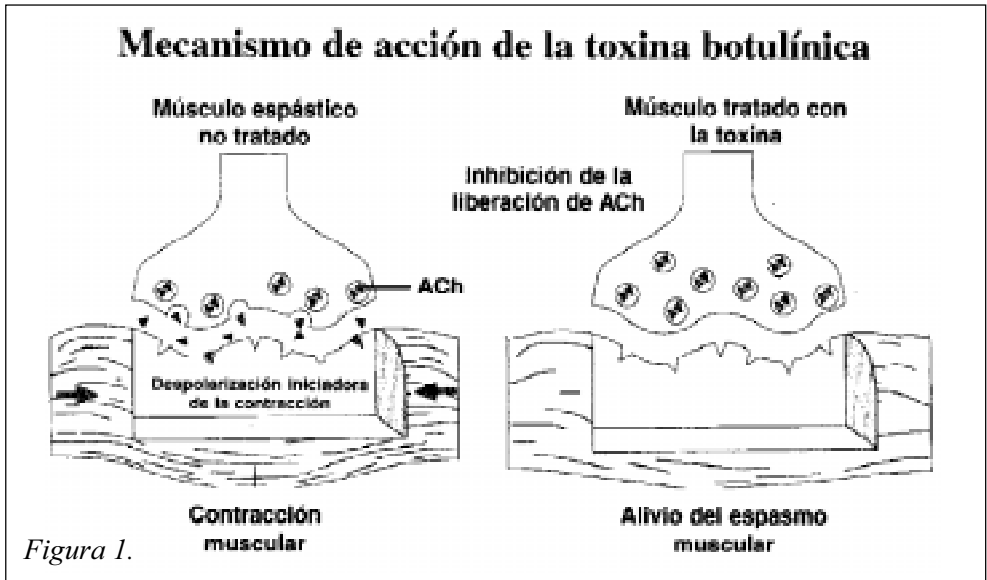
En la década de los 90, a esta lista de indicaciones se incorpora la espasticidad focal presente en niños con parálisis cerebral, accidentes cerebrovasculares, traumatismo craneoencefálico, esclerosis múltiple y lesión medular (4.5).

Farmacología clínica de la toxina botulínica. Mecanismo de acción

La bacteria *Clostridium botulinum* produce siete serotipos de toxina, antigénicamente diferentes, que se denominan por las letras **A, B, C, D, E, F y G**, con un peso molecular parecido, y con capacidad de bloqueo de la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas periféricas colinérgicas.

La más potente es la toxina botulínica tipo A (TBA), que se corresponde con la purificada a nivel comercial para uso clínico; aunque recientemente se ha empezado a incorporar también la toxina tipo B.

La TBA reduce la actividad muscular contráctil interfiriendo en el proceso de liberación de la acetilcolina a nivel de la unión neuromuscular (fig. 1).



La acción inhibitoria se produce en tres fases:

1. Unión de la toxina a la membrana nerviosa presináptica.
2. Internalización de la toxina en el citoplasma que contiene las vesículas sinápticas.
3. Inhibición de la acetilcolina reduciendo la actividad contráctil.

Aunque la liberación de la acetilcolina bloquea las uniones neuromusculares y las terminaciones nerviosas no degeneran, se ha comprobado el desarrollo de nuevos terminales nerviosos, que contienen nuevas vesículas de acetilcolina, que comienzan a crecer unos días más tarde, permitiendo el restablecimiento neuromuscular al cabo de un tiempo (6).

Presentaciones de la TBA y dosificación

Existen en el mercado dos presentaciones comerciales de TBA, de las que disponemos en nuestro país: el producto Botox, fabricado en Estados Unidos, y el

preparado europeo fabricado en el Reino Unido conocido por Dysport. Hay que tener en cuenta que se trata de productos diferentes y no genéricos; y por tanto, la posología de estos dos preparados no es equivalente. Las dosis de toxina botulínica se miden en “unidades de potencia biológica”. En la literatura hay numerosas publicaciones referentes a la bioequivalencia clínica de estos dos preparados comerciales de TBA, siendo las conclusiones variables (7,8). Su mecanismo de acción es el mismo y simplemente existen diferencias en el proceso de fabricación, y aunque mínimas, en el contenido de proteínas no tóxicas o sustancias auxiliares. Las dos tienen cualitativa y cuantitativamente una eficacia clínica semejante.

Las dosis convenientes que deben administrarse en un trastorno concreto, para conseguir una efectividad clínica, deberán ajustarse cuidadosamente y dependerán del objetivo que busquemos con la administración de la TBA.

Antes de iniciar el tratamiento es indispensable realizar una valoración clínica neuro-ortopédica y funcional minuciosa, tanto para la selección apropiada de los músculos más afectados, como para poder evaluar los resultados obtenidos y tener un seguimiento clínico objetivo. Las dosis que podemos administrar por sesión van a estar condicionadas a diversos factores, como el tamaño del músculo afectado, la potencia de dicho músculo, su estado de hiperactividad, su localización, accesibilidad, número de músculos que vamos a infiltrar por sesión, el peso corporal si se trata de pacientes pediátricos y las dosis máximas recomendadas por sesión (400 u para Botox o 1200 u para Dysport) (9).

Técnica de infiltración

La técnica consiste en introducir localmente la TBA en un músculo, en el punto o puntos de mayor densidad de uniones neuromusculares (punto motor), para conseguir su efecto bloqueante; y como consecuencia de ello una debilidad en el músculo infiltrado. Cuando el músculo es profundo o de pequeño tamaño recurrimos a la técnica electromiográfica insertando una aguja especial que permite a la vez el registro electromiográfico monopolar y la inyección del líquido.

Entre la administración de la toxina y el inicio del efecto clínico transcurren habitualmente entre 24 y 72 horas. Y en general, la respuesta dura de 3 a 6 meses.

Aplicación clínica de la TBA en la parálisis cerebral

La parálisis cerebral es la causa más frecuente de discapacidad física infantil en los países desarrollados. Se define como un trastorno del movimiento y la postura causado por una lesión no progresiva que afecta al cerebro inmaduro.

En esta definición se enfatiza en la naturaleza “estática” de la lesión del sistema nervioso central, y es útil en términos descriptivos para diferenciarla de otras lesiones cerebrales secundarias a enfermedades neurológicas progresivas. Sin em-

bargo, puede contribuir a confundir, si tenemos en cuenta la patología músculo-esquelética, secundaria a la lesión cerebral, que si puede empeorar con el crecimiento corporal.

Es fundamental comprender el origen (deformidad ortopédica secundaria a espasticidad y/o distonía, debilidad muscular o actividad reducida) y los estadios de esta patología músculo-esquelética, para planificar las estrategias de tratamiento que debemos tomar y su secuencia, incluyendo el tratamiento local de la espasticidad, los programas de terapia física y las correcciones de la deformidad cuando está indicada la cirugía ortopédica.

Las deformidades más frecuentes causadas por la espasticidad secundaria a la parálisis cerebral son las de los pies: equino, varo, valgo o adductus, presente en el 90% de los niños. A nivel de las caderas son las más graves, siendo la adducción y la flexión las más habituales, con el riesgo de llegar a producir una subluxación o luxación de cadera. En las rodillas la deformidad en flexión se presenta como consecuencia de una espasticidad de isquiotibiales.

La deformidades más comunes en la extremidad superior son la flexión y pronación de muñeca, flexión de codo, flexión de dedos y la adducción del pulgar.

En los primeros estadios la deformidad articular es reversible (no está rígida o estructurada), pero con el tiempo el movimiento articular se reduce como consecuencia de la espasticidad, que conduce a una postura anómala mantenida, produciendo un acortamiento progresivo de los tendones y músculos, contracturas rígidas y deformidades óseas. Será conveniente iniciar un tratamiento en los primeros estadios, antes de la aparición de contracturas fijas, ya que entonces la única opción será la cirugía osteotendinosa.

Las opciones terapéuticas utilizadas para reducir la espasticidad y las contracturas secundarias en pacientes con parálisis cerebral incluyen: el tratamiento neurofarmacológico, la terapia física, terapia ocupacional, ayudas ortopédicas (ortesis), y procedimientos quirúrgicos: neurectomías, rizotomía posterior selectiva o cirugía ortopédica.

Los tratamientos basados en el bloqueo neuromuscular comprenden las inyecciones locales con alcohol o fenol y de forma más reciente con toxina botulínica. Las dos primeras son útiles, pero dolorosas y requieren anestesia durante su administración; además de producir debilidad muscular de larga evolución o una denervación. Por ello, la introducción de la toxina botulínica-A ha hecho que la utilización de las otras dos técnicas haya disminuido notablemente.

Indicaciones generales del tratamiento con TBA en la parálisis cerebral

- Presencia de una deformidad dinámica secundaria a la espasticidad. El objetivo será producir una mayor movilidad articular y un crecimiento más equilibrado del segmento corporal de que se trate.

- Que el objetivo sea mejorar uno o algunos grupos musculares. Es decir, que la espasticidad esté localizada, ya que no pueden tratarse simultáneamente numerosos grupos musculares (debido a la limitación de la dosis total).
- Que el trastorno del movimiento dependa en primer lugar de la espasticidad de un grupo muscular y no de la debilidad de los antagonistas. Ésto a veces no es fácil de determinar.
- Que la espasticidad interfiera en la función del miembro o del cuerpo.

Aspectos a considerar antes y durante el tratamiento

- Discutir claramente con el paciente o sus padres los objetivos del tratamiento; que estos sean realistas, a fin de evitar falsas expectativas que puedan quedar frustradas más adelante.
- Tener en cuenta al paciente como persona, que debe desarrollar otras aptitudes tan importantes o más que las puramente motrices. Esto debe tenerse en cuenta especialmente en casos en que la familia está absolutamente volcada al tratamiento de la discapacidad motora, restando tiempo de dedicación a otras actividades formativas o lúdicas.
- Obtener el compromiso de realizar el tratamiento rehabilitador.
- Plantear el uso de ayudas ortésicas.

Importancia de la rehabilitación en el niño con espasticidad tratado con TBA

Ante un niño con espasticidad, que vaya a ser tratado con infiltraciones de TBA, es esencial planificar la organización y distribución en el tiempo de este tratamiento, para optimizar los beneficios de la inyección. Deberá ser controlado y tratado en un Servicio de Rehabilitación previo a la infiltración, para mejorar en lo posible su situación clínica y disponer de una información basal minuciosa sobre su estado clínico y funcional, no solo en la región que vamos a infiltrar sino en conjunto para decidir los músculos que vamos a tratar, y proceder a una comparación/justificación eficaz después del tratamiento.

El tratamiento rehabilitador posterior a la inyección nos va a permitir abordar nuevas medidas posturales y de movilización que no son posibles con la espasticidad anterior (fig.2). Ante esta nueva situación clínica, el objetivo y el plan de tratamiento lo fijaremos también teniendo en cuenta que la disminución de la espasticidad en un área puede precipitar cambios inesperados en otras zonas funcionales.

Además, en el niño hay que asegurar que el músculo crezca adecuadamente. Para ello, no basta con que el músculo esté relajado (sin espasticidad), sino que será necesario que éste sea convenientemente traccionado y estirado mediante terapia física, el uso de ortesis y su actividad física habitual.

Resultados de la experiencia clínica de la aplicación de TBA en la parálisis cerebral

Desde su introducción en el tratamiento de la Parálisis Cerebral por Koman en 1993 se han publicado numerosos estudios doble-ciego y abiertos (10,11,12,13), en los que se demuestra la utilidad de la TB en la espasticidad infantil asociada a la parálisis cerebral.

Tras nuestra experiencia en la aplicación de la toxina botulínica, en pacientes con parálisis cerebral infantil, en distintos grupos musculares espásticos, podemos extraer algunas conclusiones:

- Necesidad de diferenciar y delimitar el objetivo del tratamiento, que puede ser funcional, estético, antiálgico, de mejoría del bienestar y manejo del paciente en las actividades de la vida diaria (transferencias, postura en la silla de ruedas, higiene, etc.) o de profilaxis de deformidades.
- La necesidad de emplearla conjuntamente a un tratamiento rehabilitador (cinesiterapia específica, terapia ocupacional e indicación de ortesis posturales y/o funcionales adecuadas) para conseguir el objetivo del tratamiento y obtener el máximo beneficio.
- Resultados funcionales más satisfactorios tras la selección e infiltración de determinados grupos musculares (triceps surales, aductores de caderas, isquiotibiales internos, tibial posterior, y oponente del pulgar).
- Mejoría en la extensibilidad de los músculos infiltrados y tratados posteriormente con terapia rehabilitadora, consiguiéndose una mayor amplitud del movimiento articular, y mejoría en la función de los músculos antagonistas (si estos han podido ser potenciados de forma adecuada en el periodo postinfiltración).
- Claro beneficio obtenido en el uso de toxina botulínica sobre los músculos espásticos con objetivo antiálgico.
- Posibilidad de evitar o retrasar la necesidad de una intervención quirúrgica ortopédica durante la época de crecimiento del niño.
- Cuando exista un acortamiento tendinoso rígido y sea necesario intervenir quirúrgicamente para alargarlo, si el niño no ha finalizado el crecimiento, seguir tras la cirugía con infiltraciones de TB para prevenir las contracturas ulteriores.
- Necesidad de una reevaluación periódica de los resultados obtenidos para decidir la conveniencia o no de seguir inyectando toxina botulínica.

Por último y como resumen de todo lo expuesto, podemos concluir que en la actualidad la toxina botulínica es un tratamiento básico de la espasticidad en la parálisis cerebral infantil, pero debe ajustarse a expectativas realistas y acompañarse de un programa de Rehabilitación para obtener el máximo beneficio.



Paciente con Parálisis Cerebral tipo hemiparesia espástica derecha: postura anómala de la extremidad superior pre-infiltración con toxina botulínica tipo A.



Tratamiento rehabilitador post-infiltración.



Corrección postural de la extremidad superior parética tras el tratamiento.

Bibliografía

1. Grandas F. Aplicaciones clínicas de la toxina botulínica. *Neurología* 1995;10:224-233.
2. Kessler KR, Skutta M. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: Efficacy, safety, and antibody frequency. German Dystonia Study Group. *J Neurol* 1999; 246 (4):265-374.
3. Salomon BA, Hayman R. Botulinum toxin type A for palmar and digital hyperhidrosis.. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:1026-1029.
4. Brin F. Dosing, administration and treatment algorithm for use of botulinum toxin A for adult-onset spasticity. *Muscle Nerve* 1997;(Suppl 6): 208-220.
5. Edgar TS. Clinical utility of botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy: comprehensive review. *J Child Neurol* 2001; 16:37-46.
6. Mitchell F, Brin MD: Botulinum toxin: Chemistry, Pharmacology, Toxicity and Immunology. *Muscle Nerve* 1997; (Suppl 6):146-168.
7. Durif F. Bioequivalencia clínica de los preparados comerciales actuales de toxina botulínica. *European Journal of Neurology* 1995; 2:17-18.
8. Sampaio C, Ferreira J, Simoes F. Dysport: a single blind, randomized clinical trial to determine whether differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A- Dysport and Botox- assuming a ratio 4:1. *Movement disorders*, 1997: 1013-1018.
9. Tsui JKC, O'Brien CF. Clinical trials for spasticity. In: Jankovic J, Hallet M, eds. *Therapy with botulinum toxin*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1994:522-533.
10. Koman LA, Mooney JF, Smith BP. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized double blind, placebo-control trial.. Botox Study Group. *J Pediatr Orthop* 2000;20:108-115.
11. Sabaté MC. Estudio de los cambios clínicos y funcionales post-infiltración con toxina botulínica tipo A en una población infantil afectada de espasticidad secundaria a parálisis cerebral. Tesis doctoral. Universidad de La Laguna 1997.
12. Edgar TS. Clinical utility of botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy: comprehensive review. *J Child Neurol* 2001;16:37-46.
13. Friedman A, Diamond M, Johnston MV. Effects of botulinum toxin A on upper limb spasticity in children with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil* 2000;79:53-59.