

# Toxina botulínica en la parálisis cerebral infantil

MARIO LAMPROPULOS y MIGUEL PUIGDEVALL

*Hospital Italiano de Buenos Aires, Sector Ortopedia Infantil*

La parálisis cerebral infantil, o encefalopatía secuelear no progresiva, es probablemente la condición neurológica más común de la infancia.<sup>3</sup> Su origen es multifactorial y puede ser causada tanto por factores prenatales como perinatales que afectan el desarrollo normal del tejido cerebral inmaduro. Esta lesión de la neurona motora superior (tejido cerebral) produce una pérdida de la inhibición supraespinal sobre las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal. La manifestación clínica predominante del síndrome de la neurona motora superior es la espasticidad,<sup>1,2,3</sup> la cual conduce a una discapacidad permanente, aunque no estable, para el movimiento.

La toxina botulínica de tipo A fue introducida primeramente para el tratamiento del estrabismo.<sup>5,6,10</sup> Su uso se fue luego ampliando a diferentes trastornos motores, como las distonías segmentarias, el blefaroespasmio, los temblores, los espasmos faciales y la espasticidad. En los últimos diez años se han publicado numerosos trabajos que muestran los resultados de la aplicación intramuscular de toxina botulínica en el tratamiento de la espasticidad asociada con la parálisis cerebral.<sup>4,8,9,11</sup>

## Farmacocinética y mecanismo de acción

La toxina botulínica es producida en el citoplasma de *Clostridium botulinum*, una bacteria anaerobia grampositiva.<sup>1,2,3</sup> Existen siete serotipos diferentes de toxina botulínica, de los cuales el tipo A es la más utilizada en la práctica médica. El complejo de toxina botulínica tipo A (peso molecular: 900 kDa) está compuesto por dos sub-

nidades de 450 kDa, cada una de ellas compuesta a su vez por una fracción tóxica de dos cadenas polipeptídicas unidas por un enlace bisulfuro (PM: 150 kDa) y una fracción no tóxica de 300 kDa. La fracción tóxica se activa mediante una transformación que comprende un desdoblamiento de la estructura en dos cadenas: una cadena pesada de 100 kDa y otra cadena más liviana de 50 kDa asociada con un átomo de Zn. Esta última cadena es la activa, ya que se une a una proteína del citoplasma llamada SNAP 25 y previene la liberación de las vesículas con acetilcolina a nivel de los terminales presinápticos de la placa neuromuscular. Este bloqueo de la liberación de acetilcolina inhibe la contracción muscular y produce una parálisis flácida del músculo afectado. Esta parálisis es reversible, ya que en los 3 a 12 meses siguientes a la inyección intramuscular de toxina botulínica, la placa neuromuscular se reconstituye y se restablece la transmisión sináptica normal vía acetilcolina. La duración de este período y la intensidad de la parálisis muscular producida están determinadas por el radio de difusión de la toxina dentro del músculo, por la afinidad de la toxina por la SNAP 25 y por la cantidad de placas neuromusculares en el sitio de difusión de la toxina.

## Preparaciones comerciales de toxina botulínica A

Existen dos preparaciones de toxina botulínica A en el mercado: BOTOX® (Allergan Pharmaceuticals) y Dysport® (Speywood Pharmaceuticals).<sup>2,5</sup> Es importante referirse a ellas según sus nombres comerciales, ya que la potencia de sus unidades es diferente. Esta potencia se expresa en unidades y la unidad de cada uno de estos preparados se basa en la dosis que es letal para el 50% (LD50) de un lote de ratones específicos (hembra Swiss Webster en el caso de BOTOX®). Por esto la potencia de una unidad de cada una de las preparaciones es diferente y no comparable. No se ha publicado todavía en la bibliografía una correlación exacta entre las dosis de BOTOX® y de Dysport®.

Recibido el 15-10-2003.

Correspondencia:

Dr. MIGUEL PUIGDEVALL

Potosí 4215 (1199) Capital Federal, Argentina

Tel: 4959-0200 Int. 8560

Fax: 4981-9933

E-mail: miguel.puigdevall@hospitalitaliano.org.ar

Ambos preparados de toxina se encuentran conservados como un liofilizado estéril dentro de un frasco ampolla cerrado al vacío. Este frasco debe mantenerse a una temperatura de entre  $-5^{\circ}\text{C}$  y  $-18^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de su utilización. Para su aplicación las preparaciones necesitan ser reconstituídas en un volumen apropiado de solución fisiológica estéril que asegure una difusión correcta dentro del músculo. Una vez reconstituido se recomienda inyectar el producto en forma inmediata o conservarlo a una temperatura de entre  $2^{\circ}\text{C}$  y  $8^{\circ}\text{C}$  por un tiempo no mayor de 4 horas.

## Administración

La toxina botulínica se aplica mediante una inyección intramuscular.<sup>5</sup> Su alto peso molecular no permite su absorción intestinal, lo que descarta la posibilidad de su administración por vía oral. La localización apropiada de la toxina inyectada en el músculo elegido es fundamental para maximizar su efecto clínico. La colocación de la toxina dentro de un radio de 2 a 4 cm de la placa neuromuscular es suficiente para asegurarse el bloqueo de la liberación de acetilcolina en esa placa. La localización del músculo en donde se va a inyectar puede realizarse por palpación directa (Fig. 1), con la ayuda de una imagen ecográfica (Fig. 2) o mediante el uso de la electromiografía. La elección del método depende del tamaño y de la ubicación del músculo. En general, los músculos grandes y fácilmente palpables, como el bíceps braquial, los isquiotibiales o los gemelos, pueden ser inyectados a partir de su palpación directa. Músculos más pequeños y profundos, como el tibial posterior, el psoas ilíaco o el flexor largo del pulgar, requieren la ayuda de la ecografía o de la electromiografía para la inyección de la toxina.

Entre los diversos métodos que se utilizan para disminuir el dolor en la zona de la inyección están los anestésicos locales de lidocaína/prilocaína en forma de crema (EMLA), la anestesia térmica con la aplicación de frío sobre la piel, y el uso de narcóticos orales o anestesia general. Aunque todos estos procedimientos son eficaces y bien tolerados por el paciente, los dos últimos son métodos caros y se encuentran asociados con algún grado de morbilidad.

## Efectos adversos

Los efectos adversos informados con mayor frecuencia incluyen dolor en el sitio de inyección y en el músculo inyectado.<sup>2,3,5</sup> En algunos casos la inyección intramuscular de toxina botulínica puede producir una sensación de frío o calor en la zona de aplicación. Esta sensación desaparece ni bien termina la instilación de la toxina dentro del músculo. En algunos pacientes ocurre un período de debilidad muscular mayor de lo esperado, aunque transitorio y de corta duración. Otros efectos adversos publica-

dos son: rash cutáneo, dificultad para la deglución, incontinencia, calambres y atrofia muscular. No existen informes de lesiones nerviosas posteriores a la inyección intraneural de toxina botulínica.

## Contraindicaciones

Entre las contraindicaciones para el uso de toxina botulínica se encuentran:<sup>5</sup> presencia de una contractura fija, hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes, enfermedades neuromusculares (p. ej.: miastenia grave), el embarazo y la lactancia, y el uso simultáneo de aminoglucósidos o fármacos similares que interfieren con la función correcta de la placa neuromuscular.

## Inmunorresistencia

La toxina botulínica es una proteína inmunogénica, por lo que en algunos pacientes se producen anticuerpos que pueden interferir con su acción.<sup>5</sup> Si bien la incidencia de formación de anticuerpos es baja, se relaciona en forma directamente proporcional con la cantidad de antígeno instilado durante la inyección. La concentración de los anticuerpos formados comienza a descender hasta alcanzar un nivel basal alrededor de los 3 meses posteriores a la aplicación de la toxina botulínica. Por lo tanto, se recomienda utilizar la menor cantidad de unidades necesarias para lograr el efecto clínico deseado y que las inyecciones sean espaciadas durante el mayor tiempo posible para que se mantenga la respuesta clínica.

## Indicaciones para el uso de toxina botulínica en el manejo de la espasticidad

El uso de toxina botulínica en los pacientes con parálisis cerebral está aceptado para las siguientes indicaciones: mejorar la función en los pacientes con contracturas musculares dinámicas (medidas con la escala modificada de Tardieu), mejorar la calidad de vida en los pacientes con deformidad excesiva o con espasticidad dolorosa, y para potenciar y ayudar a otras modalidades de tratamiento. Se han publicado buenos resultados con el uso de toxina botulínica en el manejo de:

Las deformidades del miembro inferior debidas a espasticidad muscular:<sup>4,8</sup> el pie equino por espasticidad del tríceps sural, la marcha agazapada en flexión (*crouched gait*), las contracturas en flexión de la rodilla por espasticidad de los isquiotibiales, la marcha en tijeras por espasticidad de los aductores, la marcha con ródilla en extensión durante la fase de balanceo por espasticidad del cuádriceps, etc.

Las deformidades del miembro superior debidas a espasticidad muscular:<sup>9,11</sup> la deformidad en rotación interna del



**Figura 1.** Localización del músculo aductor del muslo mediante palpación directa.

hombro por espasticidad del subescapular, la deformidad en flexión del codo por espasticidad del bíceps braquial, la deformidad en flexión de la muñeca y los dedos de la mano por espasticidad de los flexores del antebrazo, la pronación excesiva del antebrazo por espasticidad de los pronadores del antebrazo, la ubicación del pulgar dentro de la palma de la mano por espasticidad del aductor del pulgar, etc.

El dolor asociado con la espasticidad excesiva y para disminuir el dolor posoperatorio en los pacientes con espasticidad importante.<sup>7,10</sup>

La higiene y el cuidado de pacientes neurológicos gravemente comprometidos.<sup>2,5,6</sup>

## Conclusiones

La inyección intramuscular de toxina botulínica es un método eficaz y bien tolerado para el manejo de la espasticidad en los pacientes con parálisis cerebral. La potencia de la unidad de las dos preparaciones comerciales existentes es distinta, por lo que la dosis debe calcularse con cuidado de acuerdo con el preparado utilizado y el



**Figura 2.** Inyección intramuscular de toxina botulínica con ayuda ecográfica.

músculo que se va a inyectar. La inyección correcta de la toxina dentro del músculo es fundamental para lograr un buen resultado clínico. Por este motivo, para su aplicación en músculos pequeños o profundos conviene utilizar la ayuda de la ecografía o de la electromiografía. Por último, los efectos adversos y la inmunorresistencia son multifactoriales y dependientes de la dosis utilizada. Además de los buenos resultados publicados para el tratamiento de la deformidad en equino del pie y de las deformidades del miembro superior, la toxina botulínica es una importante ayuda para disminuir el dolor relacionado con la espasticidad y para facilitar el cuidado y la higiene de los pacientes gravemente comprometidos.

## Referencias bibliográficas

1. **Boyd RN, Hays RM.** Current evidence for the use of botulinum toxin type A in the management of children with cerebral palsy: a systematic review. *Eur J Neurol*;8(Suppl 5):1-20;2001.
2. **Graham HK, Aoki KR, Autti-Ramo I, et al.** Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture*;11(1):67-79;2000.
3. **Kanovsky P.** Botulinum toxin A in the treatment of cerebral palsy. *Period Biol*;104(1):39-42;2002.

4. **Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith BP, et al.** 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*;20(1):108-115;2000.
- 5 **Koman LA, Paterson Smith B, Balkrishnan R.** Spasticity associated with cerebral palsy in children: guidelines for the use of botulinum A toxin. *Paediatr Drugs*;5(1):11-23;2003.
6. **Morton RE, Murray-Leslie CF.** The role of botulinum toxin in the management of cerebral palsy. *Curr Paediatr*;11(4):235-239;2001.
7. **O'Brien CF.** Treatment of spasticity with botulinum toxin. *Clin J Pain*;18(Suppl 6):S182-S190;2002.
8. **Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MP, et al.** Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait Posture*;10(1):1-9;1999.
9. **Wall SA, Chait LA, Temlett JA, et al.** Botulinum A chemodenervation: a new modality in cerebral palsied hands. *Br J Plast Surg*;46(8):703-706;1993.
10. **Wheeler AH.** Therapeutic uses of botulinum toxin. *Am Fam Physician*;55(2):541-545, 548;1997.
11. **Yang TF, Fu CP, Kao NT, et al.** Effect of botulinum toxin type A on cerebral palsy with upper limb spasticity. *Am J Phys Med Rehabil*;82(4):284-289;2003.