

## TOXINA BOTULÍNICA EN PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL

Mario Lampropulos, Miguel Puigdevall

Servicio de Ortopedia y Traumatología "Carlos E. Ottolenghi" Sector Ortopedia Infantil Hospital Italiano de Buenos Aires

### RESUMEN

La lesión de la neurona motora superior en la parálisis cerebral infantil 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. Esta espasticidad conduce a una discapacidad permanente, aunque no estable, para el movimiento. La toxina botulínica inhibe la contracción muscular previniendo la liberación de las vesículas con acetilcolina a nivel de los terminales presinápticos de la placa neuromuscular. La inyección intramuscular de toxina botulínica es un método eficaz y bien tolerado para el manejo de la espasticidad en pacientes con parálisis cerebral.

**Palabras clave:** espasticidad, parálisis cerebral, toxina botulínica.

### INTRODUCCIÓN

La parálisis cerebral infantil, o encefalopatía secuelear no progresiva, es probablemente la condición neurológica más común de la infancia<sup>1</sup>. Su origen es multifactorial y puede ser causada tanto por factores prenatales como perinatales que afecten el normal desarrollo 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>1-3</sup>. Esta espasticidad 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>4-6</sup>. Posteriormente su uso fue ampliado a diferentes trastornos motores como las distonías segmentarias, el blefaroespasma, los temblores, los espasmos faciales y la espasticidad. En los últimos 10 años han sido publicados numerosos trabajos mostrando los resultados de la aplica-

ción intramuscular de toxina botulínica en el tratamiento de la espasticidad asociada a la parálisis cerebral<sup>6-9</sup>.

### FARMACOCINÉTICA Y MECANISMO DE ACCIÓN

La toxina botulínica es producida en el citoplasma del *Clostridium botulinum*, una bacteria anaeróbica Gram positiva<sup>1-3</sup>. Existen 7 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 subunidades de 450 kDa, cada una de las cuales está a su vez compuesta por una fracción tóxica de 2 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 a 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 está determinada 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>3,4</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). Es por esto que la potencia de una unidad de cada una de las preparaciones es diferente y no comparable. No se encuentra publicada todavía en la literatura una exacta correlación entre las dosis de Botox y de Dysport.

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

### **Administración**

La toxina botulínica se aplica mediante una inyección intramuscular<sup>4</sup>. El alto peso molecular de la misma no permite su absorción a nivel intestinal, descartando así la posibilidad de su administración por vía oral. La localización apropiada de la toxina inyectada en el músculo elegido es fundamental para maximizar el efecto clínico de la misma. La colocación de la toxina dentro de un radio de 2 a 4 centímetros de la placa neuromuscular es suficiente para asegurarse el bloqueo

de la liberación de acetilcolina a nivel de esa placa neuromuscular. La localización del músculo a inyectar puede realizarse mediante palpación directa, mediante la ayuda de una imagen ecográfica o mediante el uso de la electromiografía. La elección del método a utilizar depende del tamaño y la ubicación del músculo a inyectar. En general, los músculos grandes y fácilmente palpables, como el bíceps braquial, los isquiotibiales o los gemelos, pueden ser inyectados a partir de la palpación directa de los mismos. Músculos más pequeños y profundos, como el tibial posterior, el psoas iliaco o el flexor largo del pulgar, requieren de 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), anestesia térmica aplicando frío sobre la piel, y el uso de narcolépticos orales o anestesia general. Todos estos procedimientos son eficaces y bien tolerados por el paciente, sin embargo, los últimos dos son métodos caros y se encuentran asociados a algún grado de morbilidad.

### **Efectos adversos**

Los efectos adversos más comúnmente reportados incluyen dolor en el sitio de inyección y en el músculo inyectado<sup>1,3,4</sup>. En algunos casos la inyección intramuscular de toxina botulínica puede producir una sensación de frío o calor en la zona de la inyección. Esta sensación desaparece ni bien termina la instilación de la toxina dentro del músculo. En algunos pacientes ocurre un período de debilidad muscular mayor a lo esperado, aunque éste es transitorio y de corta duración. Otros efectos adversos publicados son: rash cutáneo, dificultad para la deglución, incontinencia, calambres musculares y atrofia muscular. No existen reportes de lesiones nerviosas posteriores a la inyección intraneural de toxina botulínica.

### **Contraindicaciones**

Entre las contraindicaciones para el uso de toxina botulínica se encuentran<sup>4</sup>: la presencia de una contractura fija, hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes, enfermedades neuromusculares (Ej.: miastenia gravis), el embarazo y la lactancia y el uso simultáneo de aminoglucósidos o drogas similares que interfieren con la correcta función de la placa neuromuscular.

## Inmunoresistencia

La toxina botulínica es una proteína inmunogénica, por lo que en algunos pacientes se producen anticuerpos que pueden interferir con la acción de la misma<sup>4</sup>. Si bien la incidencia de formación de los mismos es baja, está relacionada 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. Es por esto que 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 pacientes con parálisis cerebral está aceptado para las siguientes indicaciones: mejorar la función en pacientes con contracturas musculares dinámicas (medidas mediante la escala modificada de Tardieu), mejorar la calidad de vida en pacientes con excesiva deformidad 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>7,8</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 rodilla en extensión durante la fase de balanceo por espasticidad del cuádriceps, etc.

- Las deformidades del miembro superior debidas a espasticidad muscular<sup>9,10</sup>: la deformidad en rotación interna del 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 excesiva pronación 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 a la espasticidad excesiva y para disminuir el dolor postoperatorio en pacientes con importante espasticidad<sup>6,11</sup>.

- La higiene y el cuidado de pacientes neurológicos severamente comprometidos<sup>3-5</sup>.

## CONCLUSIÓN

La inyección intramuscular de toxina botulínica es un método eficaz y bien tolerado para el manejo de la espasticidad en pacientes con parálisis cerebral. La potencia de la unidad de las dos preparaciones comerciales existentes es distinta, por lo que la dosis debe ser cuidadosamente calculada de acuerdo al preparado utilizado y el músculo a inyectar. La inyección correcta de la toxina dentro del músculo es fundamental para lograr un buen resultado clínico, es debido a esto que 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 a la espasticidad y para facilitar el cuidado y la higiene de los pacientes severamente comprometidos.

## Bibliografía

1. Kanovsky P. Botulinum toxin A in the treatment of cerebral palsy. **Period Biol** 2002;104: 39-42.
2. 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** 2001; 8(Suppl 5): 1-20.
3. Graham HK, Aoki KR, Autti-Ramo I, Boyd RN, Delgado MR, Gaebler-Spira DJ, et al. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. **Gait Posture** 2000; 11: 67-79.
4. Koman LA, Paterson Smith B, Balkrishnan R. Spasticity associated with cerebral palsy in children: guidelines for the use of botulinum A toxin. **Paediatr Drugs** 2003; 5: 11-23.
5. Morton RE, Murray-Leslie CF. The role of botulinum toxin in the management of cerebral palsy. **Curr Paediatr** 2001; 11: 235-9.
6. Wheeler AH. Therapeutic uses of botulinum toxin. **Am Fam Physician** 1997; 55: 541-5, 548.
7. Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith BP, Walker F, Leon JM. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spas-

- ticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Botox Study Group. **J Pediatr Orthop** 2000; 20:108-15.
8. Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MP, Chambers HG, Mubarak SJ. Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. **Gait Posture** 1999; 10: 1-9.
  9. Wall SA, Chait LA, Temlett JA, Perkins B, Hillen G, Becker P. Botulinum A chemodenervation: a new modality in cerebral palsied hands. **Br J Plast Surg** 1993; 46: 703-6.
  10. Yang TF, Fu CP, Kao NT, Chan RC, Chen SJ. Effect of botulinum toxin type A on cerebral palsy with upper limb spasticity. **Am J Phys Med Rehabil** 2003; 82: 284-9.
  11. O'Brien CF. Treatment of spasticity with botulinum toxin. **Clin J Pain** 2002; 18(6 Suppl): S182-S190.

#### ABSTRACT

*The upper motor neuron lesion that occurs in children with cerebral palsy can have a significant functional impact on the child. This disorder produces a range of non-progressive syndromes of posture and motor impairment, being spasticity the most common clinical manifestation. Botulinum toxin produces muscle weakness by*

*temporarily inhibiting acetylcholine release in the neuromuscular junction. Intramuscular injection of botulinum toxin is an effective and well tolerated therapy for treating spasticity in patients with cerebral palsy.*

**Key words:** Botulinum Toxin, Cerebral Palsy, Spasticity.