



Efecto del tratamiento con toxina botulínica en niños con parálisis cerebral espástica

Análisis de la aplicación en tríceps sural durante los años 2017-2018 en el Centro Teletón, Uruguay.

Ciclo de Metodología Científica II-2019 - Grupo 62

Maite Borderre(*)

Facundo Carranza(*)

Camilo Cuadro(*)

Sofía Cures(*)

Lucía Quintela(*)

Micaela

Vázquez(*)

Tutores: Ligia Bacchetta(+), Alfredo Cerisola(°), Elizabeth Suarez(+).

° Prof. Agdo. Dr. de Cátedra de Neuropediatría, Facultad de Medicina, UDELAR, Neuropediatra del Centro de Rehabilitación Infantil Teletón, Montevideo, Uruguay;

+ Dra. Fisiatra del Centro de Rehabilitación Infantil Teletón, Montevideo, Uruguay.

* Br. Facultad de Medicina, UDELAR.

Índice:

- I. Resumen
- II. Introducción
- III. Objetivo general y objetivos específicos
- IV. Metodología
- V. Resultados
- VI. Discusión
- VII. Conclusiones y perspectivas
- VIII. Referencias Bibliográficas
- IX. Agradecimientos
- X. Anexos
 - A. Anexo 1: Escala de Ashworth
 - B. Anexo 2: Consentimiento Informado

I. Resumen

La parálisis cerebral (PC) es la causa más frecuente de discapacidad motriz en niños y adolescentes. El 85% de los niños con PC tienen un trastorno del tono de tipo espástico. La espasticidad se define como un aumento del tono muscular con el estiramiento velocidad-dependiente. Las inyecciones de toxina botulínica se han usado para reducir la espasticidad en individuos con PC. No existen investigaciones a nivel nacional que evalúen los resultados de dicho tratamiento y si son comparables a los reportados en la literatura internacional.

El objetivo es determinar el efecto de la aplicación de toxina botulínica en el tríceps sural, en conjunto con la rehabilitación física, como tratamiento de la espasticidad en niños con parálisis cerebral durante los años 2017-2018 en el Centro Teletón, Uruguay.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de cohorte única histórica con seguimiento longitudinal. Consistió en la revisión de historias clínicas de pacientes a los cuales se les administró toxina botulínica para el tratamiento de la espasticidad del tríceps sural durante el período 2017-2018. Se consideró un n=40. Se utilizaron como criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de PC espástica, con GMFCS I, II o III que recibieron tratamiento con toxina botulínica a nivel del tríceps sural.

Resultados: Se comparó la variación de la media del ángulo aquileo-tarsiano medido en flexión y extensión de rodilla en función del tiempo, evidenciando una mejoría significativa en el grado de espasticidad muscular a ese nivel tras la administración de toxina botulínica tipo A (TBA) ($p < 0,0001$). Esta mejoría fue transitoria observando, entre el tercer y sexto mes, una disminución significativa de la medida de dicho ángulo ($p = 0,0012$).

Conclusión: La aplicación de TBA en el Centro Teletón muestra resultados positivos, comparables con los reportados en la bibliografía internacional.

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

Abstract.

Cerebral palsy (CP) is one of the most common causes of motor disability in children and teenagers. 85% of the children with CP have a spasticity tone disorder. Spasticity is defined as an increase of muscle tone with speed-dependent stretching. Botulinum toxin (BT) injection has been used to reduce the spasticity in the individuals with CP. Up to now, there are no publications at national level that verifies comparable results reported in the literature.

The aim of this investigation was to determine the effect of BT on triceps surae, in addition to physical rehabilitation, as a treatment of spasticity in children with CP during 2017-2018 at Centro Teletón.

Materials and methods: it was carried out a descriptive, retrospective, historical cohort with longitudinal monitoring. It was consisted in the patient's medical histories reviews who received BT to treat triceps surae spasticity during the period of 2017-2018. It was considered an n=40. The inclusive criteria were: patients with spastic CP diagnose, with GMFCS, I, II or III who receive BT treatment at triceps surae level.

Results: The average of ankle dorsiflexion angle measured in press-up and extension of the knee according to time, demonstrates significant improvement in muscular spasticity grade after the administration of TBA ($p < 0,0001$). Between the third and sixth month the decrease of the measured angle was significant ($p = 0,0012$).

Conclusion: Application of BT at Centro Teletón showed positive results, similar to what is reported on international literature.

Key words. Cerebral palsy, botulinum toxin, spasticity, children

Introducción:

La parálisis cerebral (PC) es la causa más frecuente de discapacidad motriz en niños y adolescentes, con una prevalencia de aproximadamente 2-2.5 por cada 1000 nacimientos (1). Describe un grupo de trastornos permanentes del desarrollo del movimiento y la postura, que causan limitación de la actividad, atribuidos a trastornos no progresivos que ocurrieron en el encéfalo en desarrollo del feto o el lactante. Los trastornos motores en la PC muchas veces se acompañan de trastornos sensitivos, sensoriales, perceptivos, cognitivos, de la comunicación, del comportamiento, epilepsia y de problemas músculo-esqueléticos secundarios (2). La afectación de diversas áreas impacta en la calidad de vida de los individuos. La afectación de la movilidad y el autocuidado provocan disminución en la participación de actividades de la vida diaria, lo cual repercute en diversas áreas de desarrollo además de la motora (3). Los principales factores de riesgo para la PC son la edad gestacional y el peso al nacer (para los niños nacidos con menos de 32 semanas de amenorrea y/o con un peso al nacer inferior a 1.500 g, la prevalencia es de alrededor del 6%) (4). En cuanto a la clasificación de la PC, según la topografía, se distinguen la hemiplejía, la diplejía y la tetraplejía. La hemiplejía es la lesión de un hemicuerpo, con manifestaciones clínicas más importantes en el extremo del miembro y más leves en la raíz. A menudo se observa una deformación del pie y una desigualdad de longitud de los miembros inferiores, con el miembro más corto del lado afectado. La diplejía consiste en la lesión de los cuatro miembros, con más intensidad en los miembros inferiores. Las deformaciones del pie son frecuentes y en algunos casos dificultan la marcha. En la tetraplejía, existe una afectación global y puede presentar alteraciones del tronco sumadas a trastornos respiratorios, de la deglución y crisis de epilepsia. (4).

El 85% de los niños con PC tienen un trastorno del tono de tipo espástico, y en el 15% restante, la alteración predominante pueden ser las distonías, coreoatetosis o ataxia. La espasticidad se define como un aumento del tono muscular con el estiramiento velocidad-dependiente (a mayor velocidad de estiramiento, mayor resistencia). Predomina en los músculos posturales, que son los extensores de los miembros inferiores y los flexores de los miembros superiores, así como en los músculos biarticulares (por ejemplo, tríceps sural, recto femoral) (4). Ésta es el resultado de una alteración del reflejo miotático y está presente en un 85% de los niños con parálisis cerebral. Además provoca una afectación de la funcionalidad del individuo debido a la rigidez, el movimiento restringido o el desarrollo de contracturas (5). Cuando es grave, la espasticidad puede ser causa de intenso dolor, contracturas en flexión y extensión, que llevan a grave deterioro del estado neurológico del paciente (6).

En la PC la espasticidad es un aspecto que se evalúa y se trabaja continuamente. Para ello es importante utilizar métodos de evaluación que sean confiables, tengan correlación entre ellos y sean reproducibles a nivel internacional, permitiendo unificar el criterio médico y direccionar las intervenciones, crear estrategias de tratamiento y ayudar a mejorar el desempeño de las funciones. Para ello la OMS ha aprobado y validado la Clasificación Internacional de Funcionamiento, Discapacidad y Salud (ICF) como estrategia de clasificación de grado de funcionamiento y grado de discapacidad. En base a esta se ha creado la Clasificación Internacional de Funcionamiento, Discapacidad, y Salud para Niños y Jóvenes (ICF-CY), la cual permite registrar características del desarrollo de los niños y evaluar cómo influye el ambiente en su salud. (7). Para evaluar la limitación funcional propiamente dicha, existen diferentes escalas validadas internacionalmente como la escala Gross Motor Function Measure (GMFM) y Gross Motor Function Classification System (GMFCS). (8). Otro método de evaluación a considerar es la escala de Ashworth modificada que es una escala clínica frecuentemente usada para evaluar la espasticidad. Se aplica de forma manual y determina la resistencia del músculo en la extensión pasiva. (9,10) (Anexo 1). The Functional Independence Measure for Children (WeeFIM) permite determinar el grado de independencia y la función máxima que pueden obtener los niños con discapacidad en las actividades de la vida diaria. El WeeFIM tiene un total de 18 ítems con un puntaje que va del 1 a 7 que se engloban en 3 categorías: autocuidado (8 ítems), movilidad (5 ítems) y social cognitivo (5 ítems) (11).

El tratamiento del niño/a con PC debe ser realizado por un equipo interdisciplinario integrado por múltiples profesionales de la salud (médico pediatra, neuropediatra, fisiatra, ortopedista, licenciados en fisioterapia, fonoaudiología, psicología, psicomotricidad, terapia ocupacional, trabajo social, etcétera) con un enfoque centrado en el niño/a y su familia. Este equipo procurará definir qué terapias, en qué momento y con qué intensidad son las más adecuadas para ese niño/a teniendo en cuenta sus necesidades, intereses y preferencias; ya sea mejorando la función o actuando sobre el contexto ambiental o personal, para favorecer su independencia y participación en actividades acordes a su edad y para mejorar su calidad de vida. (12).

Las opciones terapéuticas para la espasticidad incluyen una combinación de tratamientos entre los que se destacan la fisioterapia, el uso de ortesis, las terapias de inducción del movimiento de la extremidad afectada por restricción del movimiento de la extremidad menos afectada, las terapias basadas en la realidad virtual, tratamientos farmacológicos por vía oral (baclofeno, tizanidina, benzodiazepinas), la inyección de toxina

botulínica a nivel muscular, la neurectomía con alcohol en la rama anterior del obturador, el baclofeno intratecal a través de una bomba de infusión continua, la rizotomía dorsal selectiva, la estimulación magnética transcraneal y los tratamientos de cirugías ortopédicas (13). Cabe destacar que no todas estas terapias están disponibles en nuestro país.

Desde el 1993, las inyecciones de toxina botulínica se han usado para reducir la espasticidad en individuos con PC (13) con el objetivo de lograr mejorar la marcha y la función motora, retrasando la necesidad de cirugías ortopédicas (14). En Uruguay se utiliza esta terapia, aunque no se cuenta con estudios a nivel nacional que analicen sistemáticamente el efecto del tratamiento y permitan comparar los resultados con lo reportado a nivel internacional. La toxina produce parálisis local mediante bloqueo de la liberación presináptica de neurotransmisor acetilcolina en la unión neuromuscular, reduciendo la hiperactividad y espasticidad muscular. Estudios de investigación básica mostraron que la toxina botulínica también produce bloqueo de la liberación de neurotransmisores (glutamato, sustancia P), que están vinculados con vías del dolor e inflamación. En este sentido, se postula que la toxina tiene la capacidad de reducir el dolor indirectamente al actuar como relajante muscular y como bloqueador local de neuropéptidos nociceptivos involucrados en la sensibilización periférica causada por la inflamación. (15). La aplicación de toxina botulínica a nivel de la terminación nerviosa es reversible completamente, y la duración del efecto terapéutico varía según la persona (16). En las guías de práctica clínica se incluye el uso de la toxina botulínica de tipo A para el manejo del tratamiento del pie equino dinámico. Sin embargo, no debe ser considerado como un tratamiento aislado sino que, en conjunto con yesos progresivos, fisioterapia y manejo ortopédico se encontró que los resultados eran ampliamente superiores. (17). Si bien inicialmente se restringió el uso de la toxina en pacientes con pie equino, los pacientes con PC rara vez presentan dicha alteración aislada. Muchos de los patrones de marcha en pacientes con PC solo pueden ser correctamente tratados si se inyecta a varios niveles. El abordaje terapéutico no incluye dosis estandarizadas, sino que está sujeto al volumen muscular, grado de espasticidad y la magnitud en la que está involucrado el músculo en el patrón de marcha patológica. (18). El tratamiento suele ser a largo plazo. Se recomienda iniciarlo al segundo año de vida y se puede continuar hasta los 8-10 años. Se debe evitar aplicar toxina con un intervalo menor a 3 meses entre las dosis, ya que se puede producir una superposición de ambas dosis, además de favorecer la aparición de resistencia al efecto. (19).

Los informes de eventos adversos graves que sugieren la posibilidad de diseminación sistémica de la toxina, que puede producir debilidad generalizada, disfagia, depresión

respiratoria e incluso la muerte producen un fuerte escepticismo sobre los riesgos en comparación con el beneficio de la toxina botulínica tipo-A (TBA) (20-23). Los pacientes con mayor GMFCS (IV-V) asocian mayores tasas de efectos adversos (ej. parálisis pseudobulbar).

La mayoría de las 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 aislada. Para optimizar la reducción de la espasticidad inducida por las inyecciones de TBA, se ha sugerido la terapia física intensiva, con sesiones que duren entre 45 a 60 minutos. Las técnicas de rehabilitación usadas son: crioterapia, estiramientos, trabajo de los músculos antagonistas, movilizaciones articulares, electroestimulación, técnicas de facilitación neuromuscular y otras técnicas de neuro-rehabilitación, reeducación del equilibrio y propiocepción, y reeducación del patrón de la marcha (13). La fisioterapia no es fácil de evaluar y los estudios sobre la efectividad de los diferentes programas de fisioterapia informan hallazgos contradictorios e inconsistentes. El aumento del tono muscular complica la configuración óptima de un programa de fisioterapia y, por lo tanto, puede ser una de las causas de una falta de respuesta a la misma. La situación posterior a la TBA puede considerarse como una condición ideal para evaluar las diferencias entre los diferentes enfoques de fisioterapia, ya que el tono reducido facilita los ejercicios para el aprendizaje motor. (24).

Si bien la aplicación de TBA está ampliamente estudiada a nivel internacional, no existen investigaciones a nivel nacional que comprueben que los resultados son comparables a los reportados en la literatura. Dado que es un método invasivo y costoso, es importante describir la experiencia en Uruguay y analizar el protocolo de aplicación, rehabilitación posterior y las medidas de resultados.

II. Objetivos

Objetivo General:

Determinar el efecto de la toxina botulínica en el tríceps sural, en conjunto con la rehabilitación física, como tratamiento de la espasticidad en niños con parálisis cerebral durante los años 2017-2018 en el centro Teletón, Uruguay.

Objetivos específicos:

- Describir el efecto de la toxina botulínica en función de los meses post aplicación (primero, tercero y sexto mes) representado por la variabilidad de los ángulos aquileo-tarsianos.
- Observar si existe mejoría en la Escala de Ashworth luego de recibir el tratamiento integral.
- Analizar relación entre el GMFCS y efecto de la TBA.
- Evaluar la influencia de la edad de los pacientes en la respuesta al tratamiento
- Observar si el aumento del rango del movimiento articular a nivel aquileo tarsiano se asocia o no con la realización de fisioterapia posterior a la aplicación de la toxina.
- Evaluar el efecto de la electroestimulación como terapia sinérgica al tratamiento integral de la PC.
- Describir el comportamiento de las marcas comerciales Botox[®] y Dyslor[®]

III. Metodología:

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de cohorte única histórica con seguimiento longitudinal. Consistió en la revisión de las historias clínicas de los pacientes con parálisis cerebral asistidos en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Montevideo, a los cuales se les administró toxina botulínica para el tratamiento de la espasticidad del tríceps sural durante el período 2017-2018. Se consideraron como criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de PC espástica, con GMFCS I, II o III que recibieron tratamiento con toxina botulínica a nivel del tríceps sural en el centro Teletón en los años 2017 y 2018, cuyos padres/tutores legales autorizaron mediante un consentimiento informado oral la revisión de las respectivas historias. Se excluyeron a los pacientes que recibieron tratamiento con toxina a multinivel, pacientes con un GMFCS de IV o V y los pacientes que no acudieron a las evaluaciones clínicas luego de la aplicación de la toxina botulínica, o que no lo hicieron en al menos 50% de las sesiones post inyección, así como también a los pacientes que no se contó con el consentimiento informado para acceder a su historia clínica.

Se trata de una serie consecutiva de casos, con un muestreo no probabilístico, de conveniencia. Con los criterios de inclusión planteados, se elaboró una lista de 48 pacientes para solicitar el consentimiento informado. Se logró contactar a 42 adultos responsables, de los cuales se obtuvo el consentimiento informado verbal de todos ellos. Se excluyeron 8 pacientes que no asistieron al 50% o más de los controles, y sumando los pacientes que en el tiempo de estudio recibieron 2 aplicaciones de TBA (6 pacientes), se llegó a un total de 40 dosis aplicadas para analizar. En relación al seguimiento de los pacientes después de la aplicación de la TBA, 7 pacientes no asistieron al control del primer mes, 1 paciente no lo hizo a la del tercer mes y 7 pacientes no asistieron al control de los 6 meses post toxina.

Las variables analizadas fueron las correspondientes a la caracterización de la población [edad, sexo, lugar de residencia (Montevideo/Interior), tipo de parálisis cerebral (uni o bilateral), causas de la parálisis cerebral, principales trastornos asociados, uso de electroestimulación, uso de férulas y/o yesos progresivos, asociación de fisioterapia, fármacos asociados, presencia de dolor en la vida diaria, WeeFIM, número de aplicaciones previas, ingreso al programa de Teletón, dosis de toxina, marca comercial de la toxina botulínica (Botox[®] y Dyslor[®]), aplicación ecoguiada y presencia o no de efectos adversos].

El grado de espasticidad a nivel del tríceps sural se obtuvo mediante el valor del ángulo de dorsiflexión del pie y la escala de Ashworth modificada. La calidad de la marcha fue evaluada por el grado de limitación funcional para la deambulación (medido con GMFCS) y la valoración subjetiva por parte de los padres, previa y posteriormente a la aplicación de la toxina. Estos datos fueron recabados en forma sistemática de historias clínicas registrados por

dos médicas fisiatras que atendieron a los pacientes en conjunto, disminuyendo considerablemente las diferencias interobservador.

La recolección de los datos se estandarizó mediante una planilla elaborada especialmente para esta investigación por los autores, procurando que todos utilizaran los mismos criterios.

Aspectos éticos: El Centro Teletón proporcionó la lista de 48 pacientes que recibieron TBA en el período del estudio. Se solicitó el consentimiento informado telefónicamente a padre/madre/tutor para la revisión de la historia clínica. La investigación fue realizada con el aval de la Dirección Técnica del Centro Teletón y la aprobación del Comité de Ética de Facultad de Medicina, UDELAR.

Análisis estadístico: se realizó una descripción de los resultados, expresados en gráficos y tablas, obtenidos mediante el programa Prism. Se utilizaron el Test de Student (T test) y one way Anova para comparar las variables continuas.

IV. Resultados:

La caracterización de la población se resume en la Tabla 1 y 2.

De los pacientes analizados, ninguno recibió fármacos asociados. A su vez, en ninguna historia estaba registrada la presencia de dolor en la vida diaria.

Considerando los 40 procedimientos efectuados, ingresaron al programa de rehabilitación en Teletón 35 pacientes (87,5%), con una duración promedio de 3,8 semanas. La fisioterapia asociada fue realizada en 33 (82,5%) de los procedimientos, con una frecuencia promedio de 1,8 veces por semana.

En cuanto a la observación de los padres, 38 (95%) refirieron percibir mejoría de la marcha.

Tabla 1

SEXO	Masculino	65% (26)
	Femenino	35% (14)
RESIDENCIA	Montevideo	27,5% (11)
	Interior	72,5% (29)
TIPO DE PC	Bilateral	77,5% (31)
	Unilateral derecha	12,5% (5)
	Unilateral izquierda	10% (4)
CAUSA DE LA PC	Prenatal	35% (14)
	Perinatal	35% (14)
	Posnatal	2,5% (1)
	Sin datos	27,5% (11)
TRASTORNOS ASOCIADOS	0	75% (30)
	1	10% (4)
	2	12,5% (5)
	3	2,5% (1)

Tabla 2

DOSIS PREVIAS	0	55% (22)
	1	30% (12)
	2	7,5% (3)
	3	7,5% (3)
TIPO DE FÉRULA	DAFO	71,8% (28)
	AFO	28,2% (11)
USO DE FÉRULA	Marcha / Sueño	64,1% (25)
	Marcha	15,4% (6)
	Sueño	20,5% (8)
USO YESOS	No	62,5% (25)
	Pretoxina	17,5% (7)
	Intraprograma	2,5% (1)
	Postoxina	17,5% (7)
ELECTROESTIMULACIÓN	Si	22,5% (9)
	No	77,5% (31)
APLICACIÓN ECOGUIADA	SI	17,5% (7)
	No	82,5% (33)

Ángulo aquileo-tarsiano en función del tiempo

Las figuras 1 y 2 ilustran la variación de la media del ángulo aquileo-tarsiano medido en flexión y extensión de rodilla en función del tiempo.

- Ángulo medido en flexión (fig. 1): Se encontró una diferencia significativa de los ángulos entre el momento previo a la aplicación de la toxina y el primer mes post-toxina ($p=0,0008$). La diferencia entre el primer y tercer mes no fue significativa ($p=0,60$). Por último, entre el tercer y sexto mes la disminución de la medida del ángulo fue significativa ($p=0,007$).
- Ángulo medido en extensión (fig. 2): Se encontró diferencia significativa de los ángulos entre el momento previo a la aplicación de la toxina y el primer mes post-toxina ($p<0,0001$). La diferencia entre el primer y tercer mes no fue significativa ($p=0,19$). Por último, entre el tercer y sexto mes la disminución de la medida del ángulo fue significativa ($p=0,0012$).

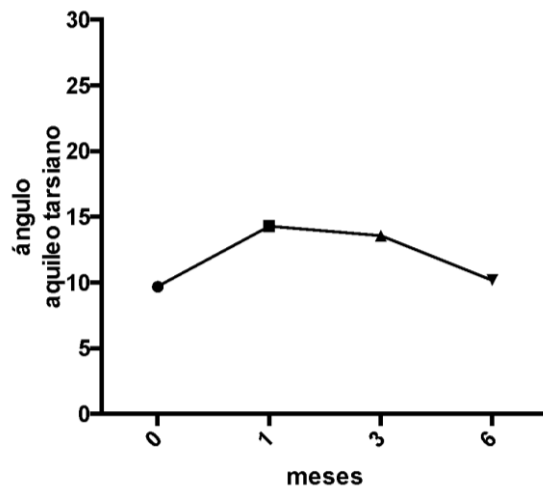


Figura 1: Ángulo en flexión en función de tiempo

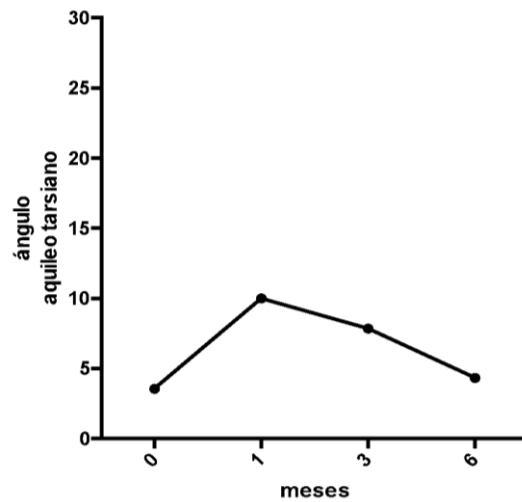


Figura 2: Ángulo en extensión en Función del tiempo

Ashworth en función del tiempo (fig. 3)

Se encontró diferencia significativa en la escala entre el momento previo a la aplicación de la toxina y el primer mes post-toxina (valor $p < 0,0001$). Entre el primer y tercer mes, dicha diferencia no es significativa (valor $p = 0,91$). Por último, entre el tercer y sexto el aumento es significativo ($p < 0,0001$).

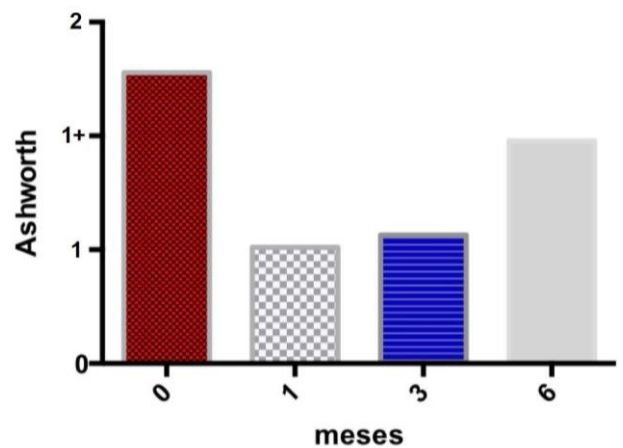


Figura 3: Escala de Ashworth en función del tiempo.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en las siguientes variables:

- Variación del WeeFim en el momento pretoxina, y las evaluaciones posttoxina ($p = 0,3267$)

- Edad de los pacientes y ángulos pretoxina y posttoxina ($p = 0,17$)

- GMFCS y ángulos pretoxina y posttoxina ($p = 0,12$).

Variación angular según marca comercial de TBA (fig.4)

No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre las marcas comerciales de TBA Botox[®] y Dyslor[®] en el efecto de la toxina ($p=0,45$).

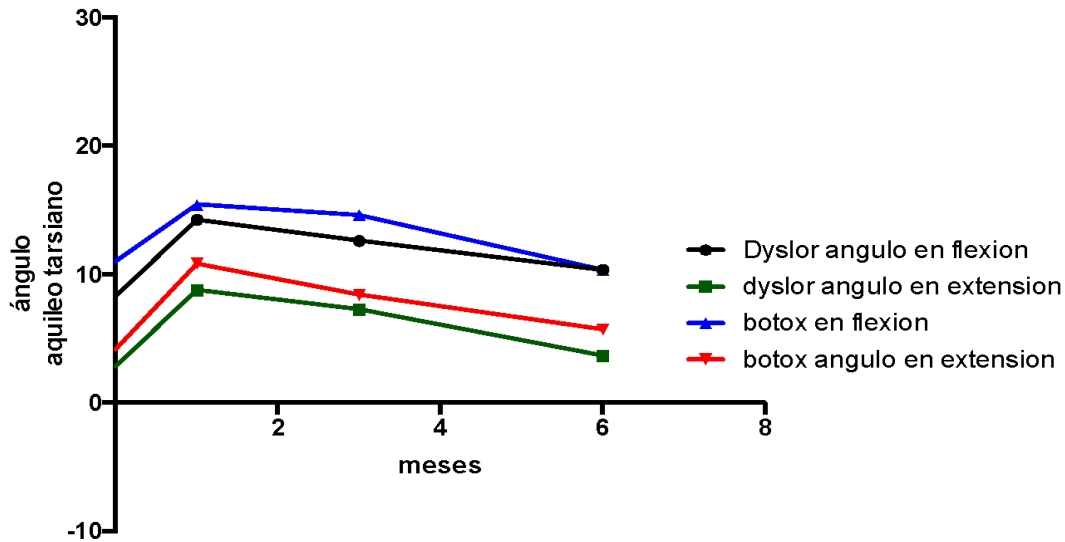


Figura 4: Ángulos en función del tiempo para flexión y extensión para BOTOX[®] y DYSLOR[®].

Uso de electroestimulación

- Ángulo medido en flexión (fig.5): No se encontró diferencia significativa de las variación de ángulos pre y posttoxina entre los pacientes que recibieron o no electroestimulación ($p=0,9$).
- Ángulo medido en extensión (fig. 6): Cuando se compara a los 3 meses post toxina (fig. 7) los pacientes que recibieron electroestimulación con los que no recibieron, la diferencia fue significativa ($p=0,0038$) a favor del uso de electroestimulación. No se encontraron diferencias significativas ni al mes ni a los 6 meses.

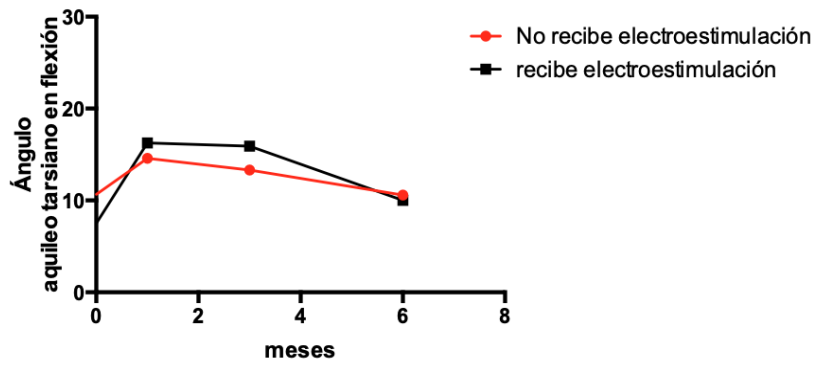


Figura 5: Ángulo en flexión en función del tiempo para pacientes que recibieron electroestimulación y para los que no recibieron

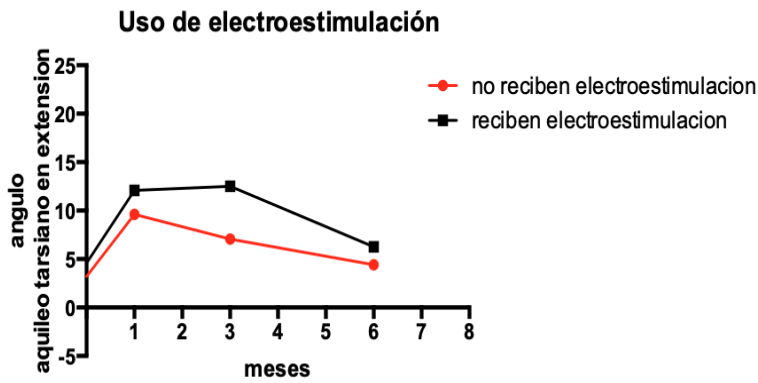


Figura 6: Ángulo en extensión en función del tiempo para pacientes que recibieron electroestimulación y para los que no recibieron

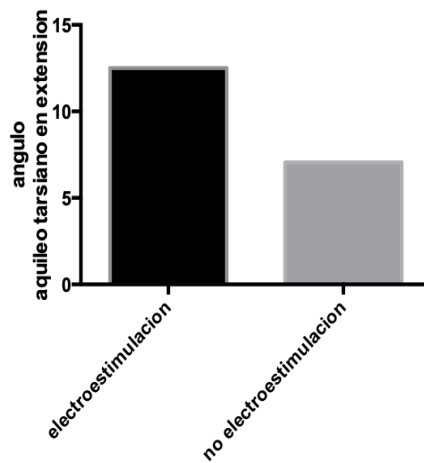


Figura 7: Comparación del ángulo a los tres meses post toxina con y sin electroestimulación.

VI. Discusión

Las inyecciones de toxina botulínica se han usado para reducir la espasticidad en niños/as con PC (13) con el objetivo de lograr mejorar la marcha y la función motora, retrasando la necesidad de cirugías ortopédicas (14). El objetivo principal de la presente investigación fue evaluar el efecto del tratamiento con TBA, asociada a fisioterapia en pacientes con PC, teniendo en cuenta que es un tratamiento invasivo no exento de riesgos. Para ello, se decidió comparar la variación del ángulo aquileo-tarsiano y de la escala de Ashworth, así como la mejoría subjetiva de la marcha como marcadores de mejoría de la espasticidad.

En una revisión sistemática se analiza el pico máximo de mejoría en cuanto a disminución del tono muscular y mejora de la función motora gruesa tras la aplicación de toxina. Este se encuentra generalmente a las 4-5 semanas pos inyección. En cuanto al rango de tiempo que se mantienen estos resultados, varias investigaciones coinciden en que en la evaluación a las 12 semanas se vuelven a encontrar valores similares a los del comienzo mientras que otras establecen este hecho a las 24 semanas (5). Para la población estudiada en el Centro Teletón, se demostró tanto para el ángulo en flexión y extensión como para el Ashworth, que hay una buena respuesta a la toxina. Para ambas variables se observó una mejoría estadísticamente significativa entre la medida previa a la aplicación de toxina y la medida al mes de aplicación. Por otra parte, entre el primer y tercer mes se observó un mantenimiento del efecto en dicho período, para finalmente observar entre el tercer y sexto mes una disminución del efecto, lo cual concuerda con la bibliografía internacional (5,19). Esta evolución podría justificar repetir la aplicación de toxina a partir de los 6 meses de realizada la anterior.

Un dato no menor a destacar es la evaluación positiva de los padres, los cuales manifiestan una mejoría en la marcha en un 95%, que en última instancia es la evaluación subjetiva más importante. En este sentido, una revisión sistemática analiza diferentes escalas de autopercepción de la espasticidad, mediante cuestionarios y escalas dirigidos a cuantificar el impacto que tiene la espasticidad en la vida diaria del paciente, las cuales son útiles para concretar los objetivos y diseñar el tratamiento multidisciplinario (25). Sería importante incluir en el seguimiento de los pacientes estos cuestionarios, como la Canadian Occupational Performance Measure y Goal Attainment Scales, para describir en forma más detallada la valoración subjetiva de la mejoría de la marcha expresada por los niños/as y cuidadores.

Al igual que lo reportado en la bibliografía (26), no se encontró asociación entre el efecto de la toxina con respecto a los diferentes GMFCS ni a los distintos rangos etarios. Tampoco se encontraron diferencias en las valoraciones post toxina del WeeFim. Esto probablemente se debe a que se valoran otras áreas como el autocuidado, que no se ven directamente influenciadas por

el tratamiento con TBA (11). En cuanto a las marcas comerciales utilizadas en la Teletón (BOTOX[®] y DYSLOR[®]), no se encontraron diferencias entre ambas.

En relación a la influencia de terapias asociadas en el efecto de la toxina (fisioterapia, electroestimulación, ortesis), algunas publicaciones sugieren que el efecto combinado de tratamiento con TBA y rehabilitación integral podría ser más eficaz para mejorar la función motora gruesa, en comparación del tratamiento con TBA aislada (27). En nuestro estudio se observó que a los tres meses post toxina, el ángulo en extensión de los niños que recibieron electroestimulación es significativamente mayor a los que no. Si bien la utilización de dicha terapia no genera aumento del efecto de la toxina al mes y los 6 meses, esto podría traducir un beneficio en el mantenimiento del efecto de la toxina y sería interesante caracterizar más profundamente el efecto de esta técnica en un futuro estudio.

En cuanto a la influencia de la fisioterapia en el efecto de la toxina, se encontraron dificultades para realizar la evaluación, y por eso no se incluyó en la sección resultados. La gran mayoría de los pacientes realizó fisioterapia, pero con tratamientos no estandarizados. En este aspecto, la bibliografía describe el efecto positivo prolongado relacionado con la fisioterapia (28). Esto supondría que la fisioterapia tiene un rol preponderante, no en el efecto inicial de la toxina, sino en el mantenimiento del mismo en el tiempo, con mejores resultados a largo plazo y una posibilidad de espaciar más la siguiente aplicación.

Limitaciones:

Las principales limitaciones de esta investigación se deben a que por tratarse de un estudio descriptivo retrospectivo, por lo cual no se contó con algunos datos que pueden considerarse relevantes. A futuro, se podría tener en cuenta la escala de Tardieu (como otra escala que evalúa de forma clínica la espasticidad) (4) y la evaluación objetiva de la mejoría de la marcha que podría medirse en el laboratorio de marcha en mayores de 4 años o a través de la Gait Assessment for Ambulant Children en los menores de esa edad (29).

VII. Conclusiones y perspectivas

La aplicación de TBA en el Centro Teletón muestra resultados positivos, comparables con los reportados en la bibliografía internacional. Estudios prospectivos podrían permitir un registro sistemático de diferentes variables no incorporadas en el presente estudio, incluyendo escalas funcionales y de calidad de vida.

Conflicto de intereses

Los investigadores declaran no tener conflictos de intereses con las marcas aplicadas de toxina botulínica BOTOX[®] y DYSLOR[®].

VIII. Referencias bibliográficas

1. Paneth N. Establishing the diagnosis of cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol.* 2008;51(4):742-8
2. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, Dan B, Jacobsson B. A report: the definition and classification of cerebral palsy 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007; 109: 8 – 14.
3. Pashmdarfard M, Amini M, Shervin Badv R, Ghaffarzade Namazi N, Rassafiani M. Does Parent Report Gross Motor Function Level of Cerebral Palsy Children Impact on the Quality of Life in these Children? *Iran J Child Neurol.* Autumn 2017;11(4):52-57
4. Ursei M, Thevenin-Lemoine C, Lebarbier P. Patología del pie en la parálisis cerebral infantil. *EMC - Podol.* 2016;18(3):1–12.
5. Gallego Antúnez A, Rodríguez Bonache MJ. Systematic review of the effectiveness of physiotherapy plus type A botulinum toxin in reducing lower limb spasticity in children with cerebral palsy. *Rehabilitacion [Internet].* 2016;50(2):95–107.
6. Vidal Samsó J, Protocolo diagnóstico y terapéutico de la espasticidad, Hospital de Neurorehabilitación. Institut Guttmann. Badalona. Barcelona. España. 2019
7. World Health Organization [Internet]. United States of America: WHO; [march 2018; may 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/classifications/icf/en/>
8. Puértolas, V. Leong, C. Pereira, A. Gonçalves, E. Barbosa. Estudio comparativo del manejo de las escalas de valoración del desarrollo psicomotor del niño, utilizadas por fisioterapeutas de la región de Lisboa y Vale do Tejo (Portugal) y fisioterapeutas extremeños. *Fisioterapia*, 2005; 27,(1): 16-23.B.
9. Mutlu A, Livanelioglu A, Gunel MK. Reliability of Ashworth and Modified Ashworth scales in children with spastic cerebral palsy. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008, 10;9:44.
10. Numanoglu A, Gunel MK. Intraobserver reliability of modified Ashworth scale and modified Tardieu scale in the assessment of spasticity in children with cerebral palsy. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2012;46(3): 196-200.
11. García P. Instrumentos de evaluación de funcionalidad en niños con discapacidad: Una comparación descriptiva entre The Functional Independence Measure for Children (WeeFIM) y The Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI). *Rehabil. integral* 2011; 6 (2): 79-86
12. Novak I. Therapy for children with cerebral palsy: who, what, and how much? *Dev Med Child Neurol.* 2019 Aug 28. doi: 10.1111/dmcn.14345. [Epub ahead of print]

13. Novak I, McIntyre S, Morgan C, Campbell L, Dark L, Morton N, Stumbles E, Wilson SA, Goldsmith S. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Dev Med Child Neurol*. 2013; 55(10):885-910.
14. Read FA, Boyd RN, Barber LA. Longitudinal assessment of gait quality in children with bilateral cerebral palsy following repeated lower limb intramuscular Botulinum toxin-A injections. *Res Dev Disabil*. 2017; 68:35-41.
15. Sandahl Michelsen J, Normann G, Wong C. Analgesic Effects of Botulinum Toxin in Children with CP. *Toxins (Basel)*. 2018; 19;10(4).
16. Kumar R, Dhaliwal HP, Kukreja RV, Singh BR. The Botulinum Toxin as a Therapeutic Agent: Molecular Structure and Mechanism of Action in Motor and Sensory Systems. *Semin Neurol*. 2016;36(1):10-9.
17. Molenaers G, Fagard K, Van Campenhout A, Desloovere K. Botulinum toxin A treatment of the lower extremities in children with cerebral palsy. *J Child Orthop*. 2013;7(5):383-7.
18. Fonseca PR Jr, Calhes Franco de Moura R, Galli M, Santos Oliveira C. Effect of physiotherapeutic intervention on the gait after the application of botulinum toxin in children with cerebral palsy: systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018 ;54(5):757-765.
19. Mirska A, Kułak W, Okurowska-Zawada B, Dmitruk E. Effectiveness of multiple botulinum toxin sessions and the duration of effects in spasticity therapy in children with cerebral palsy. *Child's Nerv Syst*. 2019 Jan 29;35(1):141-7.
20. Papavasiliou AS, Nikaina I, Foska K, Bouros P, Mitsou G, Filiopoulos C. Safety of botulinum toxin a in children and adolescents with cerebral palsy in a pragmatic setting. *Toxins (Basel)*. 2013;5(3):524-36.
21. Naidu K, Smith K, Sheedy M, Adair B, Yu X, Graham HK. Systemic adverse events following botulinum toxin A therapy in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(2):139-44.
22. Himmelmann K, Beckung E, Hagberg G, Uvebrant P. Gross and fine motor function and accompanying impairments in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2006 Jun;48(6):417-23.
23. Shevell MI, Dagenais L, Hall N. Comorbidities in cerebral palsy and their relationship to neurologic subtype and GMFCS level On behalf of the REPACQ Consortium*. *Neurol® [Internet]*. 2009;72:2090-6. Available from: <https://n.neurology.org/content/neurology/72/24/2090.full.pdf>

24. Desloovere K, De Cat J, Molenaers G, Franki I, Himpens E, Van Waelvelde H, et al. The effect of different physiotherapy interventions in post-BTX-A treatment of children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2012;16(1):20–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2011.08.009>
25. de-la-Rosa-Molina M, Simón-Martínez C, Avendaño-Coy J, Gómez-Soriano J. Cuantificación de la espasticidad autopercebida. Revisión de escalas y cuestionarios. *Rehabilitacion*. 2017;51(3):174–81.
26. Hong BY, Chang HJ, Lee SJ, Lee S, Park JH, Kwon JY. Efficacy of repeated botulinum toxin type a injections for spastic equinus in children with cerebral palsy—a secondary analysis of the randomized clinical trial. *Toxins (Basel)*. 2017;9(8):1–10.
27. García-Sánchez SF, Gómez-Galindo MT, Guzmán-Pantoja JE. [Botulinum toxin A and physical therapy in gait in cerebral palsy]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017 Jan-Feb;55(1): 18-24.
28. Balbaloglu O, Basaran A, Ayoglu H. Functional outcomes of multilevel botulinum toxin and comprehensive rehabilitation in cerebral palsy. *J Child Neurol*. 2011 Apr; 26(4):482-7.
29. Multani, I., Manji, J., Hastings-Ison, T., Khot, A., & Graham, K. Botulinum Toxin in the Management of Children with Cerebral Palsy. *Paediatric drugs*. 2019. 21(4), 261–281.

IX. Agradecimientos

Agradecemos a cada uno de los familiares de los niños involucrados en nuestro estudio los cuales desinteresadamente nos autorizaron a trabajar con las historias clínicas. Al centro Teletón que nos brindó recursos humanos y físicos indispensables para la recolección de los datos que fueron la base de nuestro trabajo. Agradecemos también a las Dras. Bacchetta y Suárez, por su buena disposición y paciencia al permitirnos participar de la policlínica de espasticidad, aspecto trascendental para entender la dinámica de trabajo y tener contacto con los niños, además nos orientaron en muchos de los pilares que construyen nuestra investigación. No queremos dejar de reconocer la diligencia y capacidad de gestionar el proyecto de investigación que tuvo el Prof. Agdo. Dr. Cerisola, su participación ha tenido un valor fundamental en la construcción de este trabajo.

X. Anexos

Anexo 1

Cuadro 1.
Escala de Ashworth.

Puntuación	Escala de Ashworth (Ashworth, 1964)	Escala de Ashworth modificada (Bohannon y Smith, 1987)
0	Sin aumento del tono muscular	Sin aumento del tono muscular
1	Ligero aumento del tono muscular que se manifiesta por un arco doloroso cuando el segmento afectado está desplazado en flexión o en extensión	Ligero aumento del tono muscular que se manifiesta por un arco doloroso seguido de relajación, o por una resistencia mínima al final de la amplitud articular cuando el segmento afectado está desplazado en flexión o en extensión
1+		Ligero aumento del tono muscular que se manifiesta por un arco doloroso seguido de una resistencia mínima a través del resto (menos de la mitad) de la amplitud articular
2	Aumento más marcado del tono muscular, pero el segmento afectado puede desplazarse con facilidad a través de toda la amplitud articular	Aumento más marcado del tono muscular a través de casi toda la amplitud articular, pero el segmento afectado puede desplazarse con facilidad
3	Aumento considerable del tono muscular, el movimiento pasivo es difícil y la amplitud articular está reducida	Aumento considerable del tono muscular, el movimiento pasivo es difícil
4	El segmento afectado es rígido en flexión o en extensión	El segmento afectado es rígido en flexión o en extensión

(M.Ursei,2016)

Anexo 2

Consentimiento Informado Verbal (llamada telefónica o presencial)

En el marco de la investigación “Análisis del efecto de la toxina botulínica en el tríceps sural en conjunto con la rehabilitación física, como tratamiento de la espasticidad en niños con parálisis cerebral durante los años 2017-2018 en el centro Teletón, Uruguay”, queremos pedir autorización para revisar la Historia clínica de su hijo/a.

Los investigadores amparados por la Facultad de Medicina UdelaR son: Br. Maite Borderre (cel:094205844), Br. Facundo Carranza (cel:098308722), Br. Camilo Cuadro (cel:098616859), Br.Sofía Cures (cel:098582837),Br. Lucía Quintela (cel:097319465), Br. Micaela Vázquez (cel:096222976), coordinados por el Prof. Agregado Dr. Alfredo Cerisola, Cátedra de Neuropediatría CHPR.

El estudio se realizará en el Centro Teletón de Montevideo, haciendo una revisión de historias clínicas de pacientes tratados con toxina botulínica en los años 2017 y 2018, con el objetivo de evaluar el efecto de la misma.

Dicho estudio no tendrá un beneficio puntual para los participantes, pero servirá para que el equipo de trabajo del Centro Teletón evalúe los resultados que han tenido las aplicaciones de la toxina botulínica en los años 2017 y 2018.

Si decide participar en el proyecto de investigación es libre de retirarse en cualquier momento sin explicación de la causa y sin que esto le ocasione ningún perjuicio. La participación no da derecho a ningún tipo de remuneración o compensación de carácter económico.

Los datos obtenidos de la historia clínica serán de carácter confidencial, teniendo solamente acceso a los datos identificatorios los investigadores que recaben los datos de la historia clínica.

De ser necesario puede tomarse un tiempo para procesar la información, consultar con quien ud considere necesario y luego nos informa si autoriza a que utilicemos los datos de su hijo/a en la investigación.