

# Toxina botulínica: evidencia de uso en pediatría

ELVIRA RAMIÓ MONTERO<sup>a</sup>, ANNA MAS COMAS<sup>b</sup>, JOAN VINENT GENESTAR<sup>b</sup> Y ROSA FARRÉ RIBA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.

elvi\_ramio@hotmail.com; annamas@hsjdbcn.org; jvinent@hsjdbcn.es; rfarre@hsjdbcn.es

## Introducción

La toxina botulínica fue descubierta en 1897 e introducida como agente terapéutico en 1977<sup>1</sup>. Es una neurotoxina producida por el bacilo anaerobio grampositivo *Clostridium botulinum* del que hasta el momento se han identificado 8 serotipos antigenicamente diferentes (A, B, C1,C2, D, E, F y G) con el mismo mecanismo de acción<sup>2</sup>.

Los serotipos A y B son los únicos comercializados para uso humano. Actualmente existen 4 medicamentos con toxina botulínica (TB) sin contar los utilizados en estética: Botox®, Xeomin® y Dysport® con la A (TB-A) y Neurobloc® con la B (TB-B). Debido a que éstas no son intercambiables entre

sí porque las unidades de dosificación de un producto no se pueden convertir o comparar con los otros, en 2009 la *Food and Drug Administration* (FDA) estableció una nueva nomenclatura diferenciando las diferentes toxinas comercializadas para prevenir errores de medicación (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsadProviders/ucm175011.htm>) (tabla 1)<sup>2</sup>.

## Mecanismo de acción

Las neurotoxinas bloquean la transmisión colinérgica en la unión neuromuscular inhibiendo la liberación presináptica de acetilcolina (fig. 1). Provocan una denervación funcional reversible dependiente de la dosis en el músculo en el que se aplican, que se manifiesta por parálisis flácida, atrofia y anormalidades electromiográficas, sin producir la muerte de la motoneurona<sup>3</sup>. El efecto terapéutico de la toxina es transitorio y limitado al área donde se administra, debido a que nuevas terminaciones nerviosas crecen y contactan con la membrana postsináptica, mientras el axón original se restaura (3 meses aproximadamente)<sup>1,3</sup>.

## Indicaciones en pediatría

El primer uso médico de la TB-A lo llevó a cabo el oftalmólogo Alan Scott, en 1980, para tratar el estrabismo. Nueve años más tarde, la FDA aprobó su uso en el estrabismo, el blefaro-

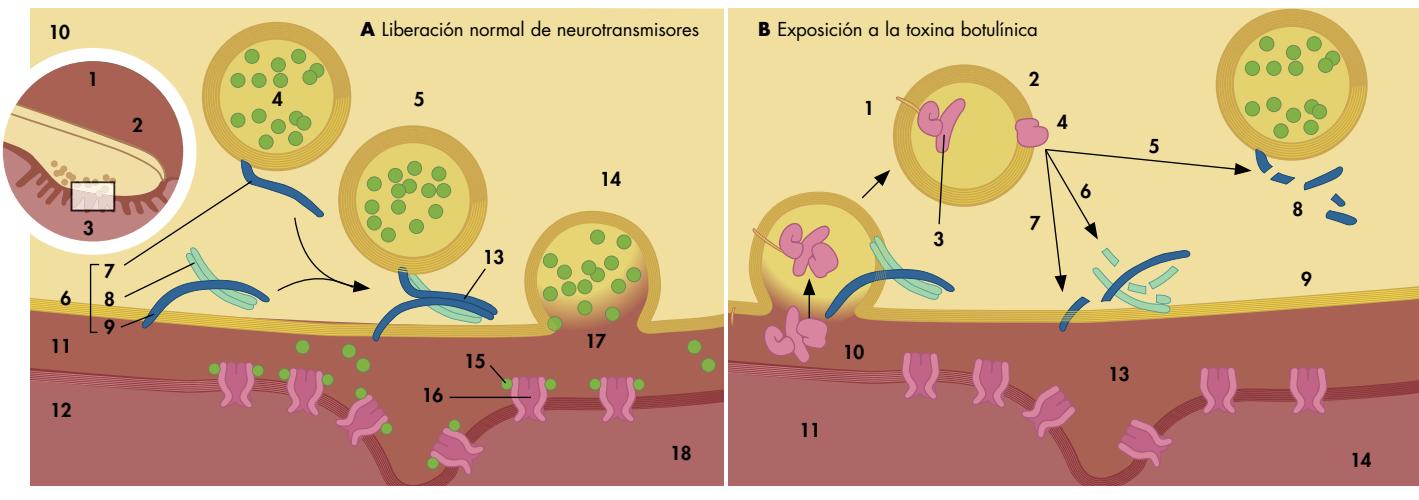
### Puntos clave

- Las neurotoxinas botulínicas bloquean la transmisión colinérgica en la unión neuromuscular inhibiendo la liberación presináptica de acetilcolina, provocando parálisis flácida, atrofia muscular y anormalidades electromiográficas, sin producir la muerte de la motoneurona.
- Las unidades de dosificación de los diferentes medicamentos con toxina botulínica no son equivalentes ni intercambiables; es necesario recurrir a la dosificación específica en cada caso.
- En nuestro país, las indicaciones aprobadas en pediatría son: blefarospasmo, espasmo hemifacial y distonías focales asociadas, distonías cervicales (tortícolis espasmódica) y en pie equino (espasticidad focal) asociada a parálisis cerebral. Existen otras aplicaciones con buenos resultados y evidencia de uso positiva.
- Los tratamientos a largo plazo con toxina botulínica A pueden desarrollar la formación de anticuerpos neutralizantes que reducen la efectividad del tratamiento. Para minimizar el riesgo de aparición se recomienda inyectar la dosis mínima eficaz y mantener el máximo intervalo posible entre las inyecciones (mínimo 3 meses).

**Tabla 1.** Nomenclatura de las toxinas botulínicas comercializadas

Toxina botulínica	Nueva nomenclatura	Nombre comercial
A	<b>OnabotulinumtoxinA</b>	Botox®
	<b>IncobotulinumtoxinA</b>	Xeomin®
	<b>AbobotulinumtoxinA</b>	Dysport®
B	<b>RimabotulinumtoxinB</b>	Neurobloc®

Fuente: FDA, 2009.



1. Unión neuromuscular. 2. Terminación nerviosa α motora. 3. Célula muscular. 4. Vesícula sináptica. 5. Las proteínas SNARE forman un complejo. 6. Proteínas SNARE. 7. Sinaptobrevina. 8. SNAP-25. 9. Syntaxina. 10. Terminaciones nerviosas. 11. Hendidura sináptica. 12. Célula muscular. 13. Complejo de fusión sináptica. 14. Fusión de la vesícula y la membrana de la célula nerviosa. 15. Acetilcolina. 16. Receptor de la acetilcolina. 17. Neurotransmisor liberado. 18. Contracción de fibras musculares

Figura 1. Mecanismo de acción de las neurotoxinas botulínicas.

rospasmo y los «trastornos del nervio facial»<sup>1</sup>. Hoy en día, la TB-A se emplea en muchas más afecciones en las que se han obtenido buenos resultados a lo largo de los años (tabla 2), a pesar de que las indicaciones aprobadas oficialmente en los distintos países siguen siendo pocas y muy concretas. En nuestro país, las indicaciones aprobadas en pediatría son: blefarospasmo, espasmo hemifacial y distonías focales asociadas, distonías cervicales (tortícolis espasmódica) y en pie equino (espasticidad focal) asociada a parálisis cerebral (tabla 3)<sup>4,5</sup>. A pesar de la amplia experiencia de uso en estrabismo, en nuestro país no es una indicación aprobada.

Las indicaciones aprobadas forman parte de la práctica habitual y disponen de amplia evidencia en la literatura médica. En esta revisión se desarrollan algunas de las indicaciones no aprobadas

en pediatría para las que existe evidencia de uso o resultan interesantes por su carácter innovador.

### Dolor de cabeza diario crónico

En adultos la TB-A lleva años estudiándose por sus efectos beneficiosos en el tratamiento del dolor de cabeza diario crónico<sup>6</sup>, especialmente en la migraña crónica<sup>7</sup>, siendo los episodios más graves los que parecen obtener mejores resultados<sup>8</sup>. La prevalencia de este trastorno en pediatría se estima alrededor del 2% en niñas y del 0,8% en niños de edad escolar, y se puede presentar con diferentes manifestaciones que dificultan su tratamiento: ataques de migraña, leves dolores de cabeza, dolor de cabeza continuado o combinaciones de éstos. Las repercusiones en los niños que lo sufren van desde disminución de la atención en la escuela a retraso de su desarrollo.

El arsenal terapéutico utilizado hasta ahora consiste principalmente en bloqueantes beta, antagonistas del calcio, antidepresivos, antiinflamatorios no esteroideos y antiepilepticos, a pesar que algunos tienen escasa efectividad y problemas de tolerabilidad.

Tabla 2. Aplicaciones de la toxina botulínica

Estrabismo
Dolor de cabeza crónico diario
Sialorrea
Vejiga neurógena infantil
Distonia braquial obstétrica
Hiperhidrosis primaria
Acalasia esofágica
Enfermedad anorrectal
Bruxismo
Afónia
Tartamudeo
Síndrome de Frey o Sudor gustatorio
Lagrimación excesiva o síndrome de lágrimas de cocodrilo
Pénfigo benigno familiar
Tremores
Epicondinitis crónica
Obesidad

Tabla 3. Indicaciones aprobadas en pediatría por medicamento

Indicaciones	Botox®	Dysport®
Blefarospasmo	> 12 años	
Espasmo hemifacial y distonías focales asociadas	> 12 años	
Distonías cervicales	> 12 años	
Espasticidad focal (pie equino) por parálisis cerebral	> 2 años	> 2 años

En la literatura médica todavía son escasos los estudios que evalúan la eficacia de TB-A en población pediátrica para esta indicación, pero estudios preliminares recientes indican que podría ser efectivo<sup>9,10</sup>. En un estudio realizado en 10 pacientes pediátricos con dolor de cabeza crónico diario resistente a una media de 8 fármacos y con efectos adversos al menos a uno de ellos, se evaluó la eficacia y tolerancia al tratamiento con 100 unidades (U) de Botox® repartidas en 11 inyecciones cada 3 meses. La intensidad del dolor de cabeza disminuyó en 4 de ellos (3 con migraña crónica) y en 2 también la frecuencia de los episodios mejorando su calidad de vida. Los únicos efectos adversos registrados fueron síndrome seudogripal y parestesia en un brazo<sup>8</sup>.

### **Sialorrea**

La sialorrea (salivación o babeo excesivos) se considera normal en niños menores de 2 años e incluso hasta los 4-6 años, especialmente durante la dentición. A partir de entonces, es una afección frecuente en los pacientes con déficit neurológico, como parálisis cerebral, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson y otros trastornos neurológicos. En la mayoría de los casos, el babeo es consecuencia de hipersalivación combinada con anomalías de la deglución<sup>11</sup>. Se trata de una discapacidad con múltiples efectos adversos sociales y psicológicos, además de complicaciones serias como ahogo, aspiración e infección respiratoria.

Las alternativas de manejo de la sialorrea incluyen: modificación de conductas alimentarias, posturales, etc., cirugía y medicamentos. Debido a que las glándulas salivales están inervadas por terminaciones nerviosas parasimpáticas que libran acetilcolina para estimular la secreción de saliva<sup>12</sup>, el tratamiento médico emplea medicamentos anticolinérgicos que acostumbran a ser eficaces pero están asociados a efectos secundarios considerables.

En 2 ensayos clínicos controlados compararon las inyecciones submaxilares de TB-A y el tratamiento con escopolamina en niños con parálisis cerebral, y obtuvieron a una reducción significativa del babeo con el efecto máximo a las 2-8 semanas de las inyecciones. Además, la TB-A se asoció a una menor frecuencia y gravedad de efectos secundarios<sup>13,14</sup>.

Actualmente se administra infiltrando las glándulas submaxilares y parótidas mediante técnicas ecográficas. En una revisión de la evidencia de uso de la TB-A, más de la mitad de los autores inyectaron el producto en las glándulas parótidas, el 9,5% en las glándulas submaxilares y el 38% en ambas. Las dosis totales de toxina inyectadas variaron entre 10 a 100 U de Botox® o 30 a 450 U de Dysport® según los diferentes autores. Se demostró la reducción de la producción de saliva tras dichas inyecciones si bien la duración del efecto terapéutico fue de 1,5 a 6 meses<sup>15</sup>. Los efectos adversos descritos son: dolor local, sequedad de boca, disfagia, xerostomía y dificultad a la masticación.

### **Vejiga neurogénica infantil**

Hace más de 2 décadas que se está estudiando TB-A en el tratamiento de la disinergeria detrusor esfínter en adultos<sup>16</sup>, pero hasta unos años después no se empezó a utilizar como alternativa terapéutica en urología en niños. La vejiga neuro-

génica infantil es la pérdida del funcionamiento normal de la vejiga provocada por lesiones en el sistema nervioso a diferentes niveles. En función del momento de aparición puede ser congénita (mielodisplasias, anomalías sacras, etc.) o adquirida (tumores medulares, traumatismos, etc.), y de 2 tipos, espástica o hiperreflexica (vejiga pequeña con pérdidas frecuentes de orina y sensación de vaciado incompleto) o flácida o hipotónica (pérdida de la sensación de llenado y contracciones inefectivas). En la mayoría de los casos se presenta como secuela del mielomeningocele (espina bífida) que en el 50% de éstos puede estar asociada a disinergeria detrusor-esfínter, con las complicaciones correspondientes: uterohidronefrosis en más del 70% y reflujo vesicoureteral en un 80% con deterioro del tracto urinario superior.

Clásicamente el tratamiento consiste en:

- Programas de cateterismo intermitente limpio.
- Fármacos anticolinérgicos.
- Procedimientos quirúrgicos (cistoplastia de ampliación) cuando las otras terapias fracasan.

Fue en 2002, al publicarse un estudio preliminar del uso de inyecciones de TB-A en el detrusor de niños con vejigas hiperreflexicas con buenos resultados, cuando se empezó a considerar como una alternativa terapéutica más en el tratamiento de esta enfermedad<sup>17</sup>. A pesar de la evidencia existente en la literatura médica, no hay consenso sobre dosis óptimas, número de inyecciones, localización, etc. Recientemente Sager et al., en un estudio de 12 pacientes, alcanzaron el 70% de la continencia urinaria después de la primera tanda de inyecciones, utilizando 6,6 U/kg de peso de Botox® (carga total máxima de 300 U) en 45 a 60 puntos del detrusor<sup>18</sup>.

### **Distonía braquial obstétrica**

Se trata de una lesión de las estructuras nerviosas del plexo braquial (especialmente deltoides, rotadores del hombro y bíceps/tríceps) producida durante el parto con una incidencia de 0,4-1,6/1.000 nacidos vivos. Tras la reinervación espontánea o quirúrgica se produce un desequilibrio muscular que no permite la recuperación funcional de los movimientos básicos, provocando deformidades articulares a causa de las contracturas.

Actualmente su tratamiento consiste únicamente en medidas físicas o quirúrgicas, pero una revisión de 16 estudios realizados entre 1998-2007 obtiene resultados positivos del uso de TB-A<sup>19</sup>. La pauta de administración es muy variable (dosis fijas, por kilogramo de peso) de manera que se debe seguir estudiando para poder definir la pauta, aunque parece que se obtienen mejores resultados en los pacientes tratados durante el primer año de vida<sup>20</sup>.

### **Resistencias**

Los tratamientos a largo plazo con TB-A pueden desarrollar la formación de anticuerpos neutralizantes que reducen la efectividad del tratamiento al inactivar su actividad biológica. La incidencia que existe al respecto es muy variable en función de la fuente de datos consultada, desde el 0,2%<sup>21</sup> de los pacientes al 30%<sup>22</sup>.

Para minimizar el riesgo de aparición se recomienda:

- Inyectar la dosis mínima eficaz (antigenicidad relacionada con la carga proteica).
- Mantener el máximo intervalo posible entre las inyecciones (mínimo 3 meses).

En la literatura médica existen casos clínicos en adultos resistentes al tratamiento, que obtienen buenos resultados cambiando al serotipo B: Neurobloc®. A partir de las 16 semanas de las últimas inyecciones de TB-A, el fármaco demuestra actividad en aquellos pacientes considerados resistentes<sup>22</sup>.

También se plantea como alternativa en la literatura especializada el uso de Xeomin® en caso de resistencia por anticuerpos, debido a que es la única TB-A pura y, por lo tanto, presuntamente menos antigenica.

A pesar del amplio abanico de aplicaciones en pediatría, la evidencia en la literatura médica es escasa y con diversidad en los protocolos de administración. De manera que todavía son necesarios estudios controlados en las diferentes enfermedades para poder establecer las dosis y pautas más adecuadas.

## Bibliografía



● Importante    ●● Muy importante

■ Metanálisis

■■ Ensayo clínico controlado

1. Pérez-Pérez H, Rubio C, Pozuelo MR, Revert C, Hardisson A. Botulismo y toxina botulínica. Rev Toxicol. 2003;20:8-12.
2. Childers MK. Botulinum toxin in pain management. eMedicine [Internet] [actualizado 6 Agos 2010; consultado 20 Sept 2011]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/325574-overview>

3. García A. Aplicación de la toxina botulínica tipo A en la parálisis cerebral infantil espástica. Bol S Vasco-Nav Pediatr. 2004;37:38-43.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica: Botox® 100 unidades polvo para solución inyectable [Internet] [consultado 27 Sept 2011]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63194&formato=pdf&formulario=FICHAS>
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica: Dysport® 500 unidades polvo para solución inyectable [Internet] [consultado 27 Sept 2011]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=61155&formato=pdf&formulario=FICHAS>
6. Dodick D, Mauskop A, Elkind AH, DeGryse R, Brin MF, Silberstein SD; BOTOX CDH Study Group. Botulinum toxin type A for the prophylaxis of chronic daily headache: subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: A randomized double-blind, placebo controlled study. Headache. 2005;45:315-24.
7. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring J, DeGryse RE, et al. Botulinum neurotoxin type A for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the PRE-EMPT clinical program 32-week open-label phase [Abstract]. Cephalgia. 2009;29 (Suppl 1):7-8.
8. ● Ahmed K, Oas KH, Mack KJ, Graza I. Experience with botulinum toxin type A in medically intractable pediatric chronic daily headache. Pediatr Neurol. 2010;43:316-9.
9. Kabouche MA, Hershey AD, Powers SW, et al. Botulinum toxin A in treatment of migraine headache in children. Headache 2005;45:786.
10. Chan VW, McCabe EJ, MacGregor DL. Botox treatment for migraine and chronic daily headache in adolescents. J Neurosci Nurs. 2009;41:235-43.
11. Naumann M. Hiperdidrosis y otros trastornos de la secreción. The Neurotoxin Institute [Internet] [consultado 14 jul 2011]. Disponible en: [http://128.241.192.41/es/chapter\\_hiperdidrosis.asp](http://128.241.192.41/es/chapter_hiperdidrosis.asp)
12. Plascencia NI, Rayo D. Trastornos autonómicos. Revista Mexicana de Neurociencia. 2009;10:128-32.
13. Jongerius PH, Rotteveel JJ, van Limbeek J, Gabreels FJ, van Hulst K, van den Hoogen FJ. Botulinum toxin effect on salivary flow rate in children with cerebral palsy. Neurology. 2004;63:1371-5.
14. Jongerius PH, van den Hoogen FJ, van Limbeek J, Gabreels FJ, van Hulst K, Rotteveel JJ. Effect of botulinum toxin in the treatment of drooling: a controlled clinical trial. Pediatrics. 2004;114:620-7.
15. Fuster MA, Berini L, Gay C. Salivary gland application of botulinum toxin for the treatment of sialorrhea. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2007;12(7):E511-7.
16. Castaño J. Toxina botulínica. Una nueva herramienta para el urólogo Rev Col Urol. 2006;55:56.
17. Schulthe-Baukloh H, Michael T, Schobert J, Stolze T, Knispel HH. Efficacy of botulinum-A toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. Urology. 2002;59:325-7 [discussion: 327-8].
18. ● Sager C, Burek C, Durán V, Corbetta JP, Weller S, Paz E, et al. Toxina botulínica-A en el tratamiento de niños con vejiga neurogénica. Cir Pediatr. 2011;24:38-43.
19. ● Gobets C, Beckerman H, de Groot V, et al. Indications and effects of botulinum toxin A for obstetric brachial plexus injury: a systematic literature review. Develop Med Child Neurol. 2010;52:517-28.
20. Pascual SI, et al. Tratamiento temprano de la parálisis obstétrica del plexo braquial (PBO) con toxina botulínica A. Revisión de 61 casos. LXII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Neurología. 2010;25 (Espec Congr):65.
21. Naumann P, et al. A metaanalysis of neutralizing antibody conversion following a specif formulation of Botulinum Toxin Type A (BontTA, Allergan): an analysis of large clinical trials across five indications. Mov Disorder. 2009;24 (Suppl 1):S225.
22. European Medicines Agency. Ficha técnica: Neurobloc® 2500U / ml solución inyectable [Internet] [consultado 12 Sept 2011]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000301/WC500026906.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000301/WC500026906.pdf)

## Bibliografía recomendada

Ahmed K, Hall K, Mack KJ, Graza I. Experience with botulinum toxin type A in medically intractable pediatric chronic daily headache. Pediatr Neurol. 2010;43:316-9.

Revisión de la tolerabilidad y eficacia de la toxina botulínica utilizada en niños con dolor de cabeza crónico diario. Resultados, técnica de inyección, valoración de la eficacia.

Gelbard CM, Epstein H, Hebert A. Primary pediatric hyperhidrosis: a Review of current treatment options. Pediatr Dermatol. 2008;25:591-8.

Revisión de las diferentes alternativas en el tratamiento de la hiperhidrosis pediátrica, entre ellas la toxina botulínica, sus pautas y resultados.

Pascual-Pascual SI, Herrera-Galante A, Poo P, Garcí-Aymerich V, Aguilar-Barberà M, Bori-Fortuny I, et al. Guía terapéutica de la espasticidad infantil con toxina botulínica. Rev Neurol. 2007;44:303-9.

Guía del uso de la toxina botulínica en el tratamiento de la espasticidad en niños con parálisis cerebral. Aspectos a considerar antes y durante el tratamiento, indicaciones, técnica de inyección, valoración de la eficacia, basada en la evidencia disponible y en su propia experiencia.

Sager C, Burek C, Durán V, Corbetta JP, Weller S, Paz E, et al. Toxina botulínica-A en el tratamiento de niños con vejiga neurogénica. Cir Pediatr. 2011;24:38-43.

Artículo muy reciente que evalúa la eficacia de la toxina botulínica en 12 niños con vejiga neurogénica resistentes a los anticolinérgicos.