



# Avances en terapéutica

## Aplicaciones de la toxina botulínica en pediatría

ELENA LÓPEZ Y LUIS JAVIER LÓPEZ DEL VAL

Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.  
javivineuro@telefonica.net

El *Clostridium botulinum* (anaerobio grampositivo) produce la neurotoxina botulínica que se divide en siete subtipos (A, B, C, D, E, F y G). Si se cultiva en laboratorio se obtiene una potente sustancia de propiedades paralizantes del músculo que se utiliza para el tratamiento de diferentes entidades relacionadas con una mayor y más continua actividad muscular en cualquiera de los músculos del organismo. En el mercado farmacéutico existen dos tipos de toxina botulínica (TB): la A (TB-A: Botox® y Dysport®) y la B (TB-B: Neurobloc®).

La TB produce un bloqueo selectivo de las terminaciones periféricas colinérgicas en la unión neuromuscular, lo que provoca debilidad y atrofia en el músculo en el que se aplica. No produce la muerte de la motoneurona, sino un bloqueo temporal y reversible de la neurotransmisión.

En 1981 fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) como tratamiento para el estrabismo<sup>1</sup>, el blefarospasmo (disonía focal)<sup>2,3</sup> y las parálisis oculomotoras<sup>4,5</sup>. Posteriormente, han aparecido diferentes publicaciones que repasan y revisan con detalle todas sus indicaciones<sup>6,7</sup>.

### Indicaciones actuales de la TB

Se han aprobado nuevas aplicaciones terapéuticas para oftalmología y otras disfunciones neuromusculares como otros tipos de distonía focal (disfonía espasmódica, tortícolis) y segmentaria (distonías ocupacionales) o en el tratamiento de la espasticidad que acompaña a determinadas enfermedades como la parálisis cerebral, la enfermedad cerebrovascular y la esclerosis múltiple.

A lo largo de los años, también se ha comprobado su utilidad en procesos digestivos, mejorando algunos trastornos de la motilidad y esfinterianos, en las disfunciones esfinterianas urológicas, en las disfunciones del sistema simpático (hipersudación, sialorrea, etc.), y en España recientemente ha sido admitida su utilización en estética, como tratamiento corrector de las arrugas faciales.

### Indicaciones en pediatría

Hoy día, en pediatría el principal uso de la TB-A está encaminado al tratamiento sintomático de la distonía y la espasticidad que se asocian a la parálisis cerebral. También tiene su utilidad en el tratamiento del estrabismo y de algunos problemas digestivos como la acalasia<sup>8</sup>. Nos referiremos a continuación a las dos principales indicaciones admitidas hoy en nuestro país: el estrabismo y la parálisis cerebral infantil.

### Estrabismo

Durante muchos años se ha experimentado con diversas sustancias que ofreciesen una alternativa a la corrección quirúrgica del estrabismo. Entre ellas cabe destacar el alcohol, los anestésicos locales, la alfabungarotoxina, el aminobarbital y el diisopropilfluorofosfato. No triunfaron por que tienen un efecto demasiado débil o por su toxicidad local o sistémica. A comienzos de los años setenta, Alan Scott, investigando dichas alternativas, planteó un estudio en primates cuyos resultados, publicados en 1973, confirmaron a la toxina botulínica A como el fármaco más efectivo entre los ensayados, lo que sentó las bases para las primeras pruebas clínicas en el ser humano que él mismo realizó entre 1977 y 1978<sup>9</sup>.

#### Puntos clave

- La toxina botulínica (TB) produce un bloqueo selectivo (temporal y reversible) de las terminaciones periféricas colinérgicas en la unión neuromuscular (neurotransmisión), lo que provoca debilidad y atrofia en el músculo en el que se aplica.
- Sus principales usos en pediatría son: el tratamiento sintomático de la distonía y espasticidad que se asocia a la parálisis cerebral, el tratamiento del estrabismo y algunos problemas digestivos como la acalasia.
- Las indicaciones más importantes de la TB en estrabología pediátrica son los estrabismos convergentes de la infancia (endotropía congénita o del lactante). La dosis recomendable es controvertida y la complicación más frecuente, la ptosis palpebral transitoria.
- El tratamiento con TB en las parálisis cerebrales infantiles (PCI) tiene como objetivo: mejorar la función motora disminuyendo el tono del músculo afectado, disminuir el dolor producido por la espasticidad y mejorar la calidad de vida.
- La dosis recomendada en la PCI es de 15 U/kg/ cada 6 meses como mínimo. Estas dosis son simplemente orientativas y hay que adaptarlas siempre a cada caso en concreto. Los efectos secundarios son poco frecuentes; en ocasiones, puede aparecer debilidad muscular excesiva, que es transitoria.

La utilización clínica de la TB-A en la estrabología comenzó en el campo de las parálisis oculomotoras<sup>4,5</sup> y los estrabismos del adulto<sup>1</sup>, y presentó grandes inconvenientes y pobres resultados. Un análisis sobre la eficacia de este tratamiento en distintos tipos de estrabismo y grupos de edad, unido al perfeccionamiento de la técnica de inyección, ofrecen en la actualidad unos resultados muy superiores y unas indicaciones mucho más precisas.

Al inyectar TB-A en un músculo extraocular se produce una parálisis muscular transitoria que se obtiene entre el primer y tercer día después de la inyección. La parálisis produce una modificación del estrabismo, ya que la relajación de un músculo y la contractura de su antagonista producen una hipercorrección transitoria de la desviación que disminuye a medida que el músculo recupera la actividad contráctil. Durante esta fase de hipercorrección, fundamental para la resolución del estrabismo, hay un desequilibrio de fuerzas entre los músculos antagonistas. Es importante que la fase de hipercorrección sea duradera porque de ella depende el resultado.

Las indicaciones más importantes de la TB-A en la estrabología pediátrica son los estrabismos convergentes de la infancia. Es una técnica muy eficaz para la corrección de la endotropía congénita o del lactante, estrabismo que afecta a niños de entre 4 meses y 2-3 años de edad<sup>10-13</sup>. La indicación de la TB-A depende de la edad del niño, la magnitud de la desviación, la refracción y la presencia de un estrabismo vertical que deba ser intervenido quirúrgicamente. En los pacientes con endotropía congénita, se suele inyectar siempre bilateralmente en el recto medio de ambos ojos. La dosis más apropiada es motivo de debate y debe ser evaluada en cada tratamiento. Cuando se utilizan dosis altas, se obtiene una hipercorrección grande en magnitud que dura de 3 a 4 meses. A cambio, dosis elevadas suelen provocar más efectos secundarios por difusión.

La complicación más frecuente es la ptosis palpebral (hasta el 36% de los casos), que se produce por difusión de la TB-A hacia el elevador del párpado superior. Es transitoria y suele durar entre 10 y 30 días.

### Parálisis cerebral

Este concepto designa un conjunto de trastornos del sistema motor o de la postura no progresivos, aunque con frecuencia cambiantes, consecuencia de alteraciones del cerebro en fases tempranas de su desarrollo. Los trastornos motores pueden asociarse a retraso mental o epilepsia.

Es una enfermedad común que en los países desarrollados representa entre el 2 y el 2,5/1.000 nacidos vivos. Los casos con espasticidad han aumentado debido a la mayor supervivencia de los recién nacidos de bajo peso.

Las parálisis cerebrales pueden clasificarse según el tipo predominante de trastorno del movimiento con que se manifiestan en la clínica, o según las extremidades afectadas (tabla 1).

El tratamiento clínico (no quirúrgico) de la espasticidad que presentan estos pacientes engloba distintos puntos<sup>14</sup>, entre los que destacamos:

1. Eliminar o mejorar los factores que agravan la espasticidad, como el frío, el dolor o la fatiga.
2. Realizar de forma continuada un tratamiento rehabilitador.

3. Administrar fármacos orales miorrelajantes (baclofeno, diazepam, otros...).

4. Conseguir una denervación química mediante: inyecciones de fenol, alcohol, anestésicos locales y TB que producen bloqueo neuromuscular. La aplicación de esta última técnica ha hecho que la utilización de las otras tres haya disminuido notablemente.

En la parálisis cerebral el incremento del tono del músculo agonista origina su acortamiento y la elongación del antagonista, por lo que disminuye la eficacia de la función articular al disminuir su recorrido. El tratamiento con TB tiene distintos objetivos<sup>15</sup>:

1. Mejorar la función articular, y por tanto la función motora, al disminuir el tono del músculo afectado.
2. Disminuir el dolor producido por la espasticidad<sup>16</sup>.
3. Mejorar la calidad de vida al disminuir la espasticidad e indirectamente mejorar la carga del cuidador.

Las inyecciones de TB-A por vía intramuscular proporcionan unos beneficios a corto plazo en el 70-82% de los niños<sup>15</sup>. La localización de los músculos implicados para la inyección se puede realizar por palpación, activación o, si es profunda, con control ecográfico o electromiográfico. Se recomienda una dosis de TB-A máxima por visita de 15 U/kg o un total de 400 U, y una frecuencia aproximada cada 6 meses o más (nunca inferior a los 3 meses, para evitar la formación de anticuerpos antitoxina)<sup>17</sup>. Los efectos secundarios son poco frecuentes en las parálisis cerebrales; en ocasiones, puede aparecer excesiva debilidad muscular o fatiga, que son transitorias.

Los estudios doble ciego son escasos y, en general, realizados en un número reducido de pacientes. La revisión más reciente realizada por Bertrand y Forin<sup>18</sup> concluye que la principal indicación de la TB-A en niños es la espasticidad de las extremidades inferiores en la parálisis cerebral. La deformidad que se trata con más frecuencia es el pie equino, aunque también la marcha en tijera por espasticidad de los aductores y la flexión pélvica, entre otras. Otros estudios han demostrado eficacia al aplicar el tratamiento en los miembros superiores y en la zona cervical (distonía cervical).

Tabla 1. Clasificación de las parálisis cerebrales

<b>Clasificación sindrómica</b>
Espasticidad
Distonía
Corea
Atetosis
Ataxia
<b>Clasificación clínica</b>
Tetraplejía espástica
Diplejía congénita: espástica o atáxica
Hemiplejía
Parálisis cerebral discinética
Parálisis cerebral atáxica

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:734-70.
2. Albanese A, Colosimo D, Carreta D, Dickmann A, Bentivoglio AR, Tonali P. Botulinum toxin as a treatment for blepharospasm, spasmodic torticollis and hemifacial spasm. *Eur Neurol* 1992;32:112-7.
3. Alpar AJ. Botulinum toxin and its uses in the treatment of ocular disorders. *Am J Optom Physiol Opt* 1987;64:79-82.
4. Scott AB, Kraft SP. Botulinum toxin injection in the management of lateral rectus palsy. *Ophthalmology* 1985;92:676-83.
5. Fitzsimons R. A discussion of the role of botulinum toxin in paralytic strabismus. En: Campus E, editor. *Strabismus and ocular motility disorders*. The McMillan Press 1990; p. 435-7.
6. López del Val LJ, Morales Asin F. Nuevas aplicaciones de la toxina botulínica. *Neurología* 1998;13(8):388-94.
7. López del Val LJ. Aspectos generales de la aplicación de la toxina botulínica. En: López del Val LJ, Castro García A, editores. *Toxina botulínica: aplicaciones terapéuticas*. Barcelona: Masson, 2002; p. 3-22.
8. Pineiro-Carrero VM, Sullivan CA, Rogers PL. Etiology and treatment of achalasia in the pediatric age group. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001;11:387-408.
9. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol* 1973;12:924-7.
10. Gómez de Liaño R, Mompean B, Gómez de Liaño P, Rodríguez JM. Tratamiento del estrabismo infantil con toxina botulínica. *Acta estrabológica*, 1993; p. 37-42.
11. ● Denniston A, Reuser T. The use of botulinum toxin in ophthalmology. *Hosp Med* 2001;62(8):477-9.
12. Tengtrison S, Treyapun N, Tantisarart T. Botulinum A toxin therapy on esotropia in children. *J Med Assoc Thai* 2002;85(11):1189-97.
13. McNeer KW. An investigation of the clinical use of botulinum toxin A as a postoperative adjustment procedure in the therapy of strabismus. *J Ped Ophthalmol Strab* 1990;27:3-9.
14. Calderon-Gonzalez R, Calderon Sepulveda RF. Clinical treatment (non surgical) of spasticity in cerebral palsy. *Rev Neurol* 2002;34:1-6.
15. Koman LA, Paterson Smith B, Balkrishnan R. Spasticity associated with cerebral palsy in children: guideline for the use of botulinum A toxin. *Paediatr Drugs* 2003;5:11-23.
16. ● Carrelet P, Bollini G, Mancini J, Chabrol B. Treatment of the motor cerebral palsy child with botulinum toxin A: mode of action, injection places in management. *Arch Pediatr* 2002;9:928-33.
17. Calderon-Gonzalez R, Calderon-Sepulveda RF. Treatment of spasticity in cerebral palsy with botulinum toxin. *Rev Neurol* 2002;34:52-9.
18. ● Bertrand H, Forin V. Botulinum toxin type A in children: evaluation of indications with a review of the literature. *Ann Readapt Med Phys* 2003;46:346-52.

## Bibliografía recomendada

Denniston A, Reuser T. The use of botulinum toxin in ophthalmology. *Hosp Med* 2001;62:477-9.

*Revisión de las aplicaciones de la toxina botulínica en el estrabismo y en otras afecciones oftalmológicas.*

Koman LA, Paterson Smith B, Balkrishnan R. Spasticity associated with cerebral palsy in children: guideline for the use of botulinum A toxin. *Paediatr Drugs* 2003;5:11-23.

*Muy detallada revisión de las indicaciones y la técnica del tratamiento con toxina botulínica para la espasticidad en los niños con parálisis cerebral.*

Bertrand H, Forin V. Botulinum toxin type A in children: evaluation of indications with a review of the literature. *Ann Readapt Med Phys* 2003;46:346-52.

*Este trabajo, sin llegar a ser un metaanálisis, es una muy amplia revisión de la literatura médica, con selección de los mejores artículos. Los autores concluyen que la principal indicación de la toxina botulínica es la espasticidad en miembros inferiores en los pacientes con parálisis cerebral.*