EFECTIVIDAD DE LA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A EN EL MANEJO DE LA CADERA ESPÁSTICA DE NIÑOS CON PARÁLISIS CEREBRAL.

AUTORES:

AYLLÓN C[1],
GIL NS[1],
MORGANTI GM[1],
LEPORACE GUIMIL J[2],
SCARANO A[3].

[1]. Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. H.I.A.E.P. Sor María Ludovica.
[2]. Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Hospital Dr. Noel H. Sbarra.
[3]. Laboratorio de Morfología Evolutiva y Desarrollo (MORPHOS). Facultad de Ciencias Naturales y Museo, UNLP.

Correspondencia: NATALIA SOLEDAD GIL.
E-mail: nataliagil03@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La espasticidad es uno de los principales factores de riesgo que predispone a la luxación de cadera en los niños con parálisis cerebral (PC). La aplicación de toxina botulínica (BTX A) en los músculos aductores de caderas reduce este riesgo. **Objetivo:** Analizar la efectividad del manejo de la cadera espástica mediante aplicación de BTX A en músculos rectos internos en niños con PC según la capacidad de marcha. **Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo, analítico, de corte transversal. Se incluyeron niños con PC, en seguimiento por el Servicio de Rehabilitación del H.I.A.E.P. "Sor María Ludovica" entre 2014 y 2019. Se evaluaron la espasticidad en los músculos rectos internos previo y al mes post infiltración de BTX A y el Porcentaje de Migración (PM) de cabeza femoral previo y a los seis meses de la infiltración. Los pacientes se dividieron en dos grupos según su capacidad de marcha (deambuladores y no deambuladores). El análisis estadístico fue realizado con R 4.1.0. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética Institucional. **Resultados:** Participaron 42 pacientes. Se evaluaron 84 caderas, 53 eran de riesgo, 30 subluxadas y solo una tenía valor normal. El 76 % de los músculos infiltrados mostró reducción significativa de la espasticidad ($p< 0,01$). El 91.7% de las caderas tuvo buena respuesta al evaluar PM a los 6 meses. **Conclusión:** La BTX A fue efectiva para reducir la espasticidad en los rectos internos al mes y el PM a los 6 meses post infiltración.

PALABRAS CLAVES:
Parálisis cerebral; luxación de cadera; espasticidad muscular; pediatría.

ABSTRACT
Introduction: Spasticity is one of the main risk factors predisposing to hip dislocation in children with cerebral palsy (CP), Botulinum toxin A (BTX A) injection in hip adductor muscles reduces this risk. **Objective:** To analyze the effectiveness of spastic hip management by BTX A injection in gracilis muscles in children with CP related to walking ability. **Materials and Methods:** Retrospective, analytical, cross-sectional study. Children with CP, following-up by the Rehabilitation Service of the "Sor María Ludovica" Hospital from 2014 until 2019 were included. Spasticity in the gracilis muscles was evaluated before and one month after BTX A injection; and the Percentage of Migration (PM) of the femoral head before and six months after the infiltration. Patients were divided into two groups depending on their walking ability. Statistical analysis was performed with R 4.1.0. The research was approved by the Institutional Ethics Committee Review of Research Protocols. **Results:** 42 patients participated, 84 hips were assessed, 53 were at risk, 30 were subluxated and only one had normal value. 76% of the injected muscles demonstrated significant reduction of spasticity ($p< 0.01$). 91.7% of the hips had a good response when evaluated PM at 6 months. **Conclusion:** Conclusion: BTX A was effective in reducing spasticity in the gracilis muscles at one month and PM at 6 months post infiltration.

KEYWORDS:
Cerebral palsy; hip dislocation; muscle spasticity; pediatrics.

INTRODUCCIÓN

La Parálisis Cerebral (PC) describe un grupo de desórdenes del desarrollo del movimiento y la postura que causa limitaciones en la actividad, atribuidos a disturbios no progresivos que ocurren en el cerebro en desarrollo del feto o del niño. Los trastornos motores en la PC están acompañados por alteraciones sensoriales, cognitivas, comunicacionales, perceptuales, de la conducta y /o convulsiones. Es la causa más común de discapacidad motriz infantil en los países desarrollados y afecta de 2 a 3 niños por cada 1000 nacidos vivos. Dentro de las formas de presentación, la PC espástica es la más frecuente[1,2].
Las complicaciones ortopédicas más frecuentes son el pie equino, seguido de la luxación de cadera que se presenta en un tercio de los niños con PC. La lateralización de la cabeza femoral es silenciosa y progresiva, los signos de riesgo comienzan tempranamente a partir de los 12 meses de vida y el mayor riesgo de luxación ocurre entre los 4 y 12 años. Estas generan un gran impacto en la calidad de vida a mediano y largo plazo, asociándose a limitación de la movilidad articular, dolor, alteraciones de postura, disminución de tolerancia a la sedestación, oblicuidad pélvica, deterioro funcional y dificultades en higiene y vestido[3,4] .

Las guías de práctica clínica recomiendan la vigilancia clínica y radiológica de cadera en forma temprana para planificar intervenciones, con el objetivo de disminuir la velocidad de desplazamiento de la cadera, aumentar el tiempo de estabilidad, mejorar resultados y disminuir requerimiento de cirugías e incluso prevenir la luxación y sus complicaciones[1,2,5]. Las variables a tener en cuenta en la evaluación clínica son el nivel de Sistema de Clasificación Funcional Motora Gruesa (GMFCS), el rango articular en la abducción de caderas, la espasticidad de los músculos aductores, la oblicuidad pélvica, la escoliosis y la madurez esquelética[6-8]. El GMFCS se relaciona con el pronóstico y la incidencia de la luxación de cadera, según los reportes en los pacientes con nivel GMFCS I el porcentaje de luxación de cadera es del 0%, y el porcentaje para los pacientes con nivel GMFCS V es del 90%[9,10.] La medida más importante en la radiografía de cadera es el porcentaje de migración (PM) de la cabeza femoral en relación al límite externo del acetábulo, medido a través del Índice de Reimer[11].

Dentro de los tratamientos recomendados para el manejo local de la espasticidad, el uso de toxina botulínica tipo A (BTX A) en PC tiene evidencia robusta y constituye una herramienta terapéutica recomendada en todas las etapas del tratamiento[12]. La BTX A es un compuesto biológico que actúa bloqueando la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular y produciendo una denervación química transitoria. De los siete serotipos existentes (A, B, C, D, E, F y G), el serotipo A es el más conocido y utilizado de los que se disponen diferentes presentaciones no intercambiables. El efecto se inicia progresivamente a los 3-7 días, hasta alcanzar su máximo aproximadamente al mes y mantiene la duración hasta 3-4 meses[13].

En cuanto a la prevención de la subluxación de cadera, la infiltración con BTX A en los músculos aductores, incluidos los músculos rectos internos (RI), puede prevenir la luxación de cadera, estabilizando o mejorando el desarrollo de la misma en los primeros años de vida. Los músculos bi-articulares, como los RI tienen mayor riesgo de contracturas que aquellos mono-articulares [9,14].

En Latinoamérica y, particularmente en Argentina, existe un déficit en la disponibilidad de datos basados en estudios poblacionales para el análisis epidemiológico de la PC y sus asociaciones, fundamentales para la planificación de estrategias preventivas. Es sabido, que las características del contexto social, cultural, económico e incluso geográfico, determinan particularidades que tienen influencia directa sobre los individuos, por lo que la investigación dirigida a los pacientes con PC en nuestro entorno es impostergable si se busca mejorar la práctica clínica en estos niños.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la efectividad de BTX A mediante infiltración en músculos RI a los seis meses en niños con PC según la capacidad de marcha.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, analítico, de corte transversal. La pobla-

ción de estudio se constituyó por pacientes con diagnóstico de PC con edades entre 1 y 14 años, con espasticidad en los músculos RI, con caderas de riesgo de subluxación y caderas subluxadas, con nivel de GMFCS III, IV y V, infiltrados con BTX A. Los pacientes fueron atendidos en el Servicio de Medicina Física y Rehabilitación del H.I.A.E.P. "Sor María Ludovica" de la ciudad de La Plata durante el período comprendido entre enero de 2014 y junio 2019 con un seguimiento mínimo de 6 meses. Se excluyeron los pacientes con caderas luxadas; discontinuidad de seguimiento y antecedentes quirúrgicos neuro ortopédicos.

Todos los pacientes recibieron una infiltración con BTX A en músculos RI espásticos con una dosis de 3-6 U/Kg por músculo y una dosis máxima de 50 U por sitio de inyección, a cargo de un profesional entrenado con técnica de infiltración por palpación, con una experiencia superior a 20 años[15,16,17]. La BTX A fue provista por el Servicio de Farmacia del Hospital para los pacientes sin cobertura social y por la obra social para los pacientes mutualizados.

Respecto a la efectividad de la BTX A:

- La espasticidad fue evaluada con la Escala de Ashworth Modificada (EAM) 16 y se consideró:

a) Disminución de la espasticidad: descenso del valor en al menos un punto de la EAM.

b) Mantenimiento de la espasticidad: sin modificaciones del valor de EAM.

c) Aumento de la espasticidad: aumento del valor de uno o más de la EAM

- El PM de la cabeza femoral, medida por IR[8], fue evaluado por radiografía pre infiltración y a los 6 meses post infiltración. Se consideró:

a) Buena respuesta: mantenimiento o aumento menor al 10% en el PM.

b) Sin respuesta: aumento en PM mayor al 10%.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo a su posibilidad de deambulación, según GMFCS, en: deambuladores (los clasificados como GMFCS III) y no deambuladores (los clasificados como niveles GMFCS IV y V).

Recolección y análisis de datos.

Los datos se recolectaron de los reportes de historias clínicas y se volcaron en una base de datos especialmente diseñada para este estudio. Se consideraron los resultados de espasticidad pre y al mes post infiltración, y del PM pre y a los 6 meses post infiltración.

Análisis de datos: El PM de la cabeza femoral, cuantificado con el IR y el grado de espasticidad cuantificado por la EAM, se analizaron por separado en los dos grupos: deambuladores y no deambuladores. Se utilizó la prueba exacta de Fisher con el uso de simulaciones Monte Carlo para la obtención de las p-valores para tablas mayores de 2 x 2.

Para obtener una representación visual de los resultados se utilizó una versión modificada de los gráficos de mosaico, donde además de visualizarse las diferencias en las proporciones de cada combinación de clases, se indica con una escala de colores el valor residual (estandarizado) de cada celda.

Esta escala muestra la fuerza de la desviación de cada celda de lo esperado bajo la hipótesis nula de independencia (sin respuesta al tratamiento). Todos los análisis se llevaron a cabo bajo el entorno de programación y análisis estadístico R 4.1.0.

Aspectos éticos

El proyecto fue aprobado por el Comité Institucional de Revisión de Protocolos de Investigación (CIRPI) del H.I.A.E.P "Sor María Ludovica".

Se garantizó la confidencialidad de los datos. Los nombres y la información personal de cada paciente se mantuvieron en absoluta reserva, ocultos a través de un sistema de codificación de datos para lograr el anonimato del paciente mediante asignación de número ordinal al azar.

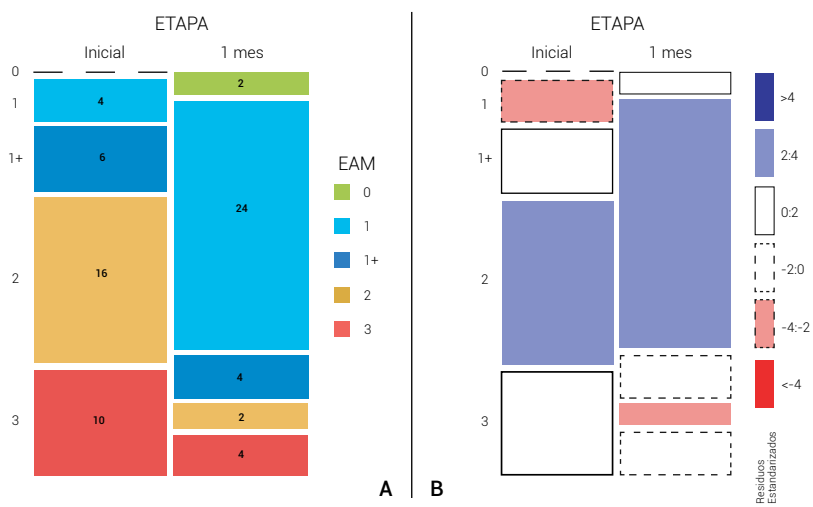
RESULTADOS

Se incluyeron 42 pacientes con PC y compromiso bilateral en los que se realizó infiltración con BTX A en ambas caderas (n=84).

El 40% (n=17) de los pacientes eran deambuladores con ayudas técnicas correspondiendo a nivel de GMFCS III, el 60% restante eran pacientes no deambuladores: 16 pacientes con GMFCS IV y 9 con GMFCS V.

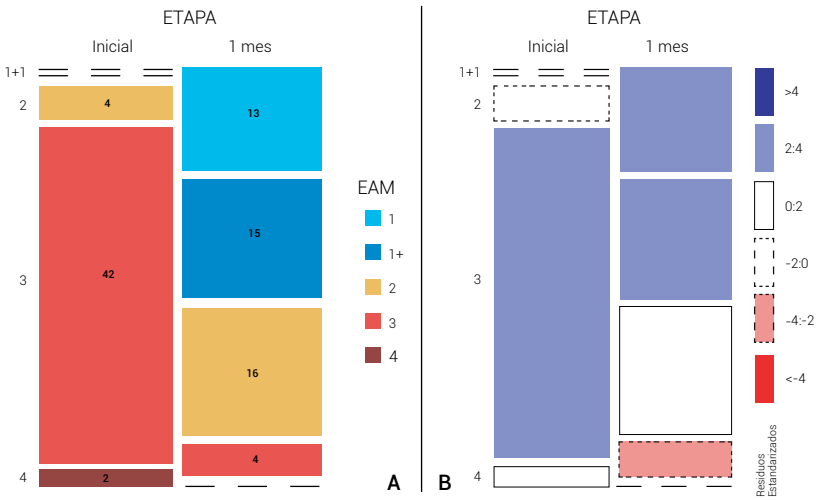
La espasticidad antes y al mes de la infiltración se presenta en el Gráfico 1 (Deambuladores) y el Gráfico 2 (No deambuladores). El 62% de las caderas registró valores de EAM 3 en el músculo RI, el 24% presentó EAM 2, el 7% de las caderas tenía EAM 1+, seis presentaron espasticidad con EAM 1 y solo dos EAM 4.

GRÁFICO 1: Espasticidad evaluada por Escala de Ashworth Modificada (EAM) grupo deambuladores.



A, Gráfico en mosaico representando las proporciones y número de casos por categoría en cada etapa. B, Prueba exacta de Fisher. ($p < 0,01$) obtenido por simulación Monte Carlo. (basado en 10000 repeticiones).

GRÁFICO 2: Escala de Ashworth Modificada (EAM) grupo No Deambuladores.

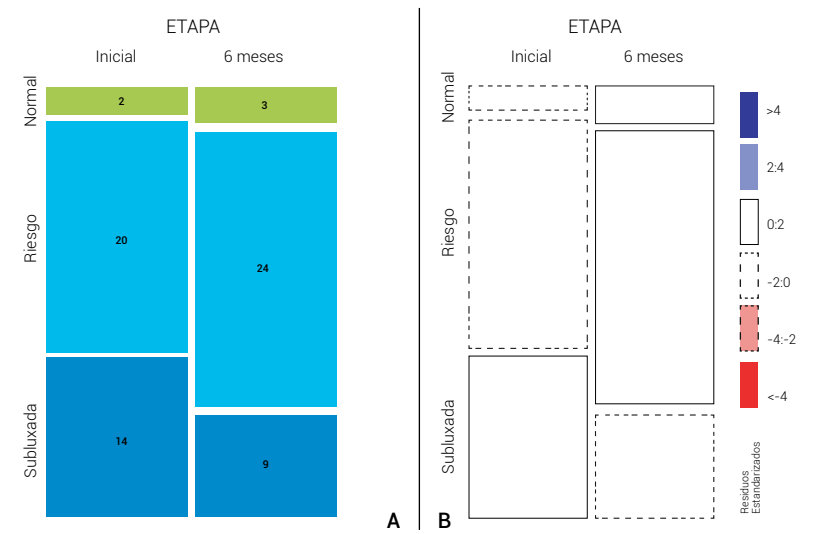


A, Gráfico en mosaico representando las proporciones y número de casos por categoría en cada etapa. B, Prueba exacta de Fisher. (p < 0,01) obtenido por simulación Monte Carlo. (basado en 10000 repeticiones).

En el control al mes de la intervención, de los 84 músculos infiltrados en 64 se redujo en uno o más grados los valores de EAM, en 18 se mantuvo el valor pre infiltración y en 2 casos aumentó la espasticidad. Los resultados mostraron una reducción significativa (p < 0,01) de la espasticidad tanto en los pacientes deambuladores (Gráfico 1) y no deambuladores (Gráfico 2).

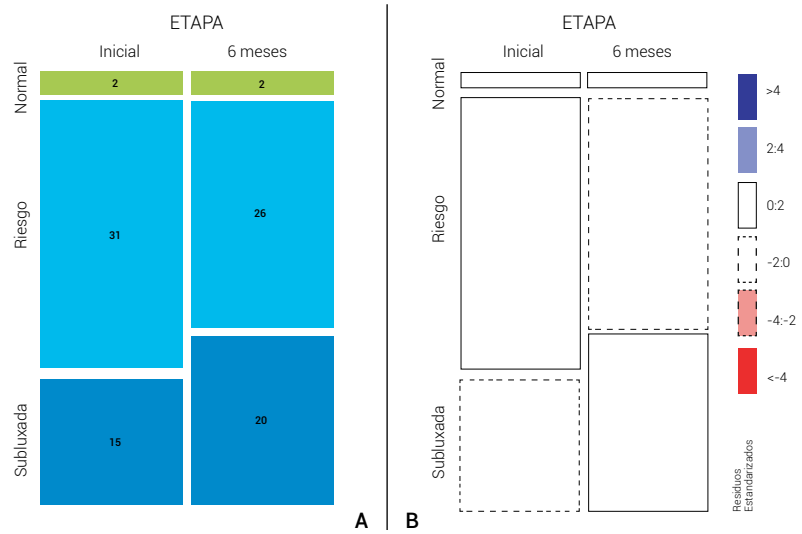
El PM previo y a los seis meses se presenta en el Gráfico 3 (Deambuladores) y Gráfico 4 (No deambuladores). Antes de la infiltración, se encontró que, de las 84 caderas, 53 eran de riesgo, 30 subluxadas y solo una tenía valor normal.

GRÁFICO 3: Índice de Reimers. Grupo Deambuladores



A, Gráfico en mosaico representando las proporciones y número de casos por categoría en cada etapa. B, Prueba exacta de Fisher (p = 0.5373) obtenido por simulación Monte Carlo (basado en 10000 repeticiones).

GRÁFICO 4: Índice de Reimers. Grupo No Deambuladores.

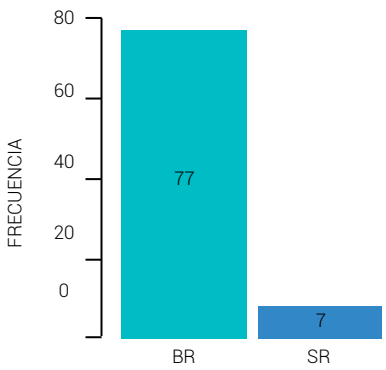


A. Gráfico en mosaico representando las proporciones y número de casos por categoría en cada etapa. B, Prueba exacta de Fisher. (p = 0.5238) obtenido por simulación Monte Carlo. (basado en 10000 repeticiones).

Al analizar la subluxación de cadera de acuerdo al PM a los 6 meses posteriores a la infiltración, aunque no se demostró significancia estadística (p= 0.547), los pacientes deambuladores registraron una disminución de la proporción de caderas con PM mayor o igual al 30%, Gráfico 3 (Deambuladores) y Gráfico 4 (No deambuladores).

En el Gráfico 5 se presenta la respuesta de la infiltración de BTX A en relación al PM.

GRÁFICO 5: Respuesta a la infiltración de la toxina en relación al PM, a los 6 mes post infiltración



BR, buena respuesta: mantenimiento o aumento menor al 10% en el IR. SR, sin respuesta: aumento en el PM mayor al 10%.

El control radiológico del PM a los 6 meses post infiltración mostró buena respuesta en el 91.7% (77/84 caderas), de los cuales, 22 caderas tenían PM

menor al 40% y en nueve de ellas el PM disminuyó al menos 10 puntos. En 8.3% (n=7) el PM se incrementó más de 10 puntos, seis de las cuales tenían un PM inicial menor a 30%.

DISCUSIÓN

Durante el desarrollo de éste estudio se encontraron resultados beneficiosos en el manejo de la cadera posterior a la aplicación de BTX A sobre los músculos RI en los niños con PC. El abordaje permitió en la mayoría de las caderas además de disminuir la espasticidad de los músculos inyectados, disminuir el PM o mantener este índice durante el período de estudio.

La disminución de la espasticidad evaluada al mes de la infiltración, resultó efectiva. Varios estudios han analizado el efecto positivo de la BTX A siendo recomendada para tratamiento local de la espasticidad en pediatría por ser una práctica segura y efectiva[6, 14].

Las diferencias encontradas pre y post infiltración en la evaluación de la espasticidad fueron significativas ($p<0,001$) para ambos grupos, deambuladores y no deambuladores; debido a que el resultado de la intervención en la espasticidad con BTX A no es directamente dependiente de la funcionalidad, siendo una práctica efectiva en todos los niveles establecidos de GMFCS[18,19].

El efecto sobre el PM en el control a los 6 meses mostró mejores resultados en los pacientes que presentaban caderas con riesgo de luxación leve o moderado, con PM entre 30 y 40%. En relación a este aspecto, si bien en este estudio no se analizó la tasa de progresión de lateralización y su relación con el subtipo de cuadro motor para establecer datos específicos, diversos autores reportaron cambios significativos en la disminución de la tasa de progresión del PM anual prolongando la estabilidad de la cadera, reportando una asociación directa entre el desplazamiento de la cadera y la severidad del cuadro motor [20,21] .

Los resultados en relación al efecto de la intervención en el PM según la posibilidad de marcha, no mostraron significancia estadística, lo que podría explicarse debido a que la población estudiada incluyó solo niños con GMFCS III-V en el que los individuos con nivel GMFCS III eran deambuladores con restricciones y la marcha interna requería ayudas técnicas y dependían de silla de ruedas para actividades comunitarias. En este aspecto otras publicaciones han reportado una progresión de 0.2% por año para aquellos con GMFCS nivel I a 9.5% por año para niños con GMFCS nivel V [22-24].

Si bien en este estudio el período de seguimiento fue corto (6 meses) y no se evaluaron otros factores que pueden incidir sobre la respuesta al tratamiento de la espasticidad como el uso de equipamiento de bipedestación, terapia farmacológica, mobiliario, terapia física, entre otros, este trabajo brinda información relevante acerca de la utilidad de la BTX A en pacientes pediátricos con PC.

Además, la información obtenida contribuye a afianzar el programa sistema-

tizado de vigilancia y tratamiento de caderas espásticas desde edades tempranas sobre todo enfatizando las estrategias preventivas y tratamiento de la espasticidad con la infiltración de BTX A, estableciendo un punto de partida para la investigación clínica en resultados a largo plazo ampliando las poblaciones e incluyendo el control de otras variables.

CONCLUSIÓN

La infiltración con BTX A fue efectiva para reducir la espasticidad de las caderas al mes y el PM a los 6 meses post infiltración. No se encontraron diferencias entre los niños según la capacidad de marcha.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Rosembaum P, Paneth, N, Levinton, A, Goldstein,M y Bax, MC. A report: the definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2006; 49 (S), 8-1 4.

2. Illescas J A, Barriga A, & Beguiristain J L. Prevención de la luxación de cadera en niños con parálisis cerebral mediante tenotomía de adductores y psoas. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*. 2003, 47(4), 270–274.

3. Spiegel DA, Flynn JM. Evaluation and treatment on hip dysplasia in cerebral palsy. *Orthop Clin N Am*. 2006; 37:185-196

4. Miller F, Cardoso Dias R, Dabney KW, Lipton GE, Triana M. Soft-tissue release for spastic hip subluxation in cerebral palsy. *J Pediatr Orthop*. 1997;17(5):571-584.

5. Terjesen T. The natural history of hip development in cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2012 54(10):951-7. 5-Miller SD, Juricic M, Hesketh K, et al. Prevention of hip displacement in children with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(11):1130-1138.

6. Fernández-Palazzi F, Guillén AJ. Evaluación de la radiografía de cadera frente a la tomografía tridimensional en pacientes con parálisis cerebral. *Rev Ortop Traumatol* (Madr.) 2007; 51:30-4.

7. Wynter M, Gibson N, Kentish M, Love S, Thomason P, Graham K. The Consensus Statement on Hip Surveillance for Children with Cerebral Palsy: Australian Standards of Care. *Journal of pediatric rehabilitation medicine* 2011, 4. 183-95.

8. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy. *Dev Med Child Neurol* 2008, 39. 214 - 223.

9. Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, Dan, B., Lin, J.P., Damiano, D L, Et Al. Cerebral palsy. *Nature Reviews Disease Primers* 2016; 15082.

10. Wynter, M, Gibson, N, Willoughby, K.L., Love, S, Kentish, M, Thomason, P, et al. Australian hip surveillance guidelines for children with cerebral palsy: 5 year review. *Dev Med Child Neurol* 2015 57: 808-820.

11. Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, Berweck S, Borggraefe I, van Campenhout A et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14(1):45-66.

12. Rodríguez-Piñero Durán, M, Cantador Horneros, M, Muro Guerra, C, Zarco Periñán, M J., Martínez-Sahuquillo, M E, Echevarría Ruiz de Vargas, C. Papel de la toxina botulínica tipo A en la prevención de la luxación de cadera en niños con parálisis cerebral. *Rehabilitación* 2011, 45(1), 29–34.

13. Gracies JM. Evaluation de la spasticité apport de léchelle de Tardieu. *Motricité cérébrale* 2001; 22:12.

14. Garreta-Figuera R, Chaler-Vilaseca J, Torrequebrada–Giménez A. Guía de práctica clínica del tratamiento de la espasticidad con toxina botulínica. *Rev Neurol* 2010; 50(11), 685-99.

15. Russman BS, Tilton A, Gormley ME. Cerebral palsy: a rational approach to a treatment protocol, and the role of botulinum toxin in treatment. *Muscle Nerve Suppl*. 1997;6:S181-S193.

16. Pountney T, Green EM. Hip dislocation in cerebral palsy. *BMJ* 2006;332(7544):772-775.

17. Flynn J, Miller F. Management of Hip Disorders in Patients with Cerebral Palsy. *J Am Acad Orthop Surg* 2002; 10:198-209.

18. Yang EJ, Rha D, Kim HW, Park, ES.Comparison of Botulinum Toxin Type A Injection and Soft-Tissue Surgery to Treat Hip Subluxation in Children With Cerebral Palsy. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2008; 89(11), 2108–2113.

19. Gómez-Soriano J, Cano-de-la-Cuerda R, Muñoz-Hellin E, Ortiz-Gutiérrez R, Taylor JS. Valoracion y cuantificacion de la espasticidad: revisión de los métodos clínicos, biomecánicos y neurofisiológicos [Evaluation and quantification of spasticity: a review of the clinical, biomechanical and neurophysiological methods]. *Rev Neurol* 2012;55(4):217-226.

20. Hägglund G, Alriksson-Schmidt A, Lauge-Pedersen H, Rodby-Bousquet E, Wagner P, Westbom L. Prevention of dislocation of the hip in children with cerebral palsy: 20-year results of a population-based prevention programme. *Bone Joint J* 2014; 96-B(11):1546-1552.

21. Pidcock FS, Fish DE, Johnson-Greene D, Borras I, McGready J, Silberstein CE. Hip migration percentage in children with cerebral palsy treated with botulinum toxin type A. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86(3):431-435.

22 Lin CY, Chung CH, Matthews DJ, et al. Long-term effect of botulinum toxin A on the hip and spine in cerebral palsy: A national retrospective cohort study in Taiwan. *PLoS One* 2021;16(7): e0255143.

23. Pascual-Pascual SI. Tratamiento preventivo y paliativo con toxina botulínica de la cadera en el niño con parálisis cerebral infantil [Use of botulinum toxin in the preventive and palliative treatment of the hips in children with infantile cerebral palsy]. *Rev Neurol* 2003;37(1):80-82.

24. Lee, Y; Lee, S; Jang, J; Lim, J; Ryu, J S. Effect of Botulinum Toxin Injection on the Progression of Hip Dislocation in Patients with Spastic Cerebral Palsy: A Pilot Study. *Toxins* 2021; 13:872.