



**GRADO EN ENFERMERÍA**

Curso académico 2023-2024

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Efectividad de la toxina botulínica en el tratamiento de la  
espasticidad de miembros inferiores en pacientes  
pediátricos con parálisis cerebral**

**Alicia López Bóveda**

**Director: Roberto Méndez Gallart**

**Junio/2024**

**ESCUELA UNIVERSITARIA DE ENFERMERÍA A CORUÑA**

**UNIVERSIDAD DE A CORUÑA**

## ÍNDICE

1.	GLOSARIO DE ABREVIATURAS .....	3
2.	RESUMEN.....	4
3.	RESUMO .....	5
4.	ABSTRACT .....	6
5.	INTRODUCCIÓN: .....	7
a.	La parálisis cerebral:.....	7
	Definición:.....	7
	Epidemiología:.....	7
	Historia: .....	7
	Etiología: .....	7
	Tipos: .....	10
	Sintomatología:.....	11
	Diagnóstico: .....	14
	Escalas .....	14
	Tratamiento: .....	15
b.	La toxina botulínica.....	21
	Definición.....	21
	Tipos.....	21
	Indicaciones .....	21
	Técnica de administración .....	22
	Mecanismo de acción .....	22
	Efectos adversos.....	23
	Contraindicaciones.....	24
	Beneficios .....	24
c.	Necesidad de estudio: .....	24
6.	DEFINICIÓN DE OBJETIVOS: .....	26
	2.1 Objetivo principal.....	26
	2.2 Objetivos específicos .....	26

7. DESARROLLO .....	27
Metodoloxía .....	27
Diseño do estudo .....	27
Estrategia de búsqueda .....	27
Realización de bibliografía .....	30
Resultados.....	32
Efectividade da toxina botulínica en comparación con outros tratamentos: .....	32
Método de administración da toxina botulínica: .....	33
Efectos adversos tras a administración de toxina botulínica: .....	35
8. DISCUSIÓN .....	40
9. CONCLUSIONES.....	42
10. BIBLIOGRAFÍA .....	43
11. ANEXOS.....	45

## 1. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

**PC:** Parálisis Cerebral

**SPCE:** Surveillance of Cerebral Palsy in Europe

**TB-A:** Toxina botulínica tipo A

**GMFCS:** Gross Motor Function Classification System

**MACS:** Manual Ability Classification System

**CFCS:** Communication Function Classification System

**GABA:** ácido gammaminobutrílico

**TCC:** terapia cognitivo-conductual

**TDH:** trastorno de déficit de atención e hiperactividad

**FDA:** federación de administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos

**SNAP-25:** proteína asociada al sinaptoma 25

## 2. RESUMEN

**Introducción:** La Parálisis Cerebral es la causa más frecuente de discapacidad durante la niñez. El trastorno de movimiento más común en esta patología es la espasticidad, que se aborda mediante un tratamiento multifactorial en el que se incluyen inyecciones de toxina botulínica. Es necesario evaluar su efectividad para instaurar un tratamiento efectivo en pacientes pediátricos.

**Objetivos:** Analizar mediante una revisión bibliográfica la eficacia de la administración de toxina botulínica en pacientes pediátricos con parálisis cerebral para el tratamiento de la espasticidad en miembros inferiores.

**Metodología:** Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de tipo narrativo consultando en tres bases de datos de ciencias de la Salud (Pubmed, Scopus y Dialnet). Se diseñó y construyó una estrategia de búsqueda y se establecieron unos criterios de selección para obtener los artículos relevantes en esta revisión.

**Resultados:** Existe evidencia limitada de que las inyecciones de TB-A sean más efectivas que un tratamiento no placebo, pero probablemente sean más efectivas que un tratamiento placebo. No se encontraron discrepancias en las recomendaciones para su administración. Tiene un gran perfil de seguridad debido a la naturaleza leve de efectos adversos.

**Conclusión:** Es necesario la elaboración de futuros estudios que aborden la combinación de tratamientos más eficaz de la PC. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones de administración del fármaco para evitar sesgos en los estudios. La existencia de estudios que investiguen el tratamiento de la espasticidad exclusivamente en miembros inferiores es escasa.

**Palabras clave:** Parálisis cerebral; Espasticidad; Toxina botulínica; Neurotoxina botulínica; Miembros inferiores; Pacientes Pediátricos.

### 3. RESUMO

**Introducción:** A Parálise Cerebral é a causa máis frecuente de discapacidade durante a nenez. O trastorno de movemento máis común nesta patoloxía é a espasticidade, que se aborda mediante un tratamento multifactorial no que se inclúen inxeccións de toxina botulínica. É necesario avaliar a súa efectividade para instaurar un tratamento efectivo en pacientes pediátricos.

**Obxectivos:** Analizar mediante unha revisión bibliográfica a eficacia da administración de toxina botulínica en pacientes pediátricos con parálise cerebral para o tratamento da espasticidade en membros inferiores.

**Metodoloxía:** Levouse a cabo unha revisión bibliográfica de tipo narrativo consultando en tres bases de datos de ciencias da saúde (Pubmed, Scopus e Dialnet). Diseñouse e construíuse unha estratexia de busca e establecéronse uns criterios de selección para obter os artigos relevantes nesta revisión.

**Resultados:** Existe evidencia limitada de que as inxeccións de TB-A sexan máis efectivas que un tratamento non placebo, pero probablemente sexan máis efectivas que un tratamento placebo. Non se atoparon discrepancias nas recomendacións para a súa administración. Ten un gran perfil de seguridade debido á natureza leve dos efectos adversos.

**Conclusión:** É necesaria a elaboración de futuros estudos que aborden a combinación de tratamentos máis eficaz da PC. Débense ter en conta as recomendacións de administración do fármaco para evitar sesgos nos estudos. A existencia de estudos que investiguen o tratamento da espasticidade exclusivamente en membros inferiores é escasa.

**Palabras chave:** Parálise cerebral; Espasticidade; Toxina botulínica; Neurotoxina botulínica; Membros inferiores; Pacientes pediátricos.

#### 4. ABSTRACT

**Introduction:** Cerebral Palsy is the most common cause of disability during childhood. The most common movement disorder in this condition is spasticity, which is managed through a multifactorial treatment that includes botulinum toxin injections. It is necessary to evaluate its effectiveness to establish an effective treatment in pediatric patients.

**Objectives:** To analyze, through a literature review, the effectiveness of botulinum toxin administration in pediatric patients with cerebral palsy for the treatment of spasticity in the lower limbs.

**Methodology:** A narrative literature review was conducted by consulting three health sciences databases (Pubmed, Scopus, and Dialnet). A search strategy was designed and constructed, and selection criteria were established to obtain relevant articles for this review.

**Results:** There is limited evidence that TB-A injections are more effective than a non-placebo treatment, but they are likely more effective than a placebo treatment. No discrepancies were found in the recommendations for its administration. It has a strong safety profile due to the mild nature of adverse effects.

**Conclusion:** Is necessary to develop future studies that address the most effective combination of treatments for CP. It is crucial to consider drug administration recommendations to avoid biases in studies. There is a lack of studies investigating the treatment of spasticity exclusively in lower limbs.

**Keywords:** Cerebral palsy; Spasticity; Botulinum toxin; Botulinum neurotoxin; Lower limbs; Pediatric patients

## 5. INTRODUCCIÓN:

### a. La parálisis cerebral:

#### **Definición:**

La **parálisis cerebral** se define como un grupo heterogéneo de trastornos que causan problemas del movimiento, el equilibrio y la postura por interferencias, anormalidades o lesiones cerebrales no progresivas que afectan al desarrollo del cerebro durante la gestación o niñez (1,2).

#### **Epidemiología:**

La PC (parálisis cerebral) es la causa más frecuente de discapacidad durante la niñez. Su prevalencia se estimó en dos revisiones durante la última década. La prevalencia global actual es de 2,11 niños por cada 1.000 recién nacidos vivos (1). Una de las causas por las que hubo un aumento significativo de la incidencia de esta enfermedad es la mejora en la asistencia sanitaria, lo que implica un aumento de la tasa de supervivencia de recién nacidos prematuros, lo cual es un factor de riesgo para desarrollar la PC (3).

#### **Historia:**

La definición de esta patología ha variado a lo largo de la historia. El término “Parálisis Cerebral” se utilizó por primera vez por William Little, quien definió tres tipos de PC (hemiplejía, diplejía y tetraplejía) y atribuyó la causa de estos trastornos a la asfixia posparto, los cuales denominaba “*enfermedad de Little*”. La definición ha evolucionado a lo largo de los años, modificada por autores como William Osler, Freud o Bax (2).

#### **Etiología:**

Se trata de un conjunto de alteraciones corticales y subcorticales que se generan durante los primeros años de vida relacionadas con la presencia de una serie de factores de riesgo que se pueden presentar en cuatro etapas (2,3):



- En la **etapa preconcepcional**, influyen factores relacionados con el estado de salud de la madre, así como el estilo de vida. Entre ellos se encuentran enfermedades crónicas, consumo de drogas, malnutrición, infecciones, inmunodeficiencias, abortos espontáneos anteriores, así como factores socioeconómicos. En cuanto a los factores socioeconómicos, ya que las personas de baja clase social se pueden encontrar en una situación de menor accesibilidad a los recursos sanitarios, lo que aumenta el riesgo de infecciones, desnutrición o prematuridad.
- Durante la **etapa prenatal**, se contemplan algunos factores como la preeclampsia, que puede comprometer el suministro de oxígeno generando hipoxemia y daño cerebral. Otros factores son la diabetes gestacional, la exposición a radiaciones, las alteraciones genéticas y las malformaciones congénitas, las cuales son un factor de mal pronóstico. Las infecciones durante el embarazo provocan el aumento de unas proteínas llamadas citocinas, las cuales causan inflamación pudiendo dañar el cerebro del bebé. Pueden ser víricas (varicela, rubeola, citomegalovirus...) o bacterianas. El embarazo gemelar es considerado un factor de riesgo de daño cerebral debido a que puede inducir un parto pretérmino, bajo peso al nacer o restricción del crecimiento intrauterino, que aumenta el riesgo de malformaciones congénitas e hipoxia. Por otra parte, la prematuridad es el principal factor de riesgo, siendo los factores pronósticos asociados más relevantes la leucomalacia periventricular (daño en la sustancia blanca del cerebro) y la hemorragia interventricular.
- Dentro de la **etapa perinatal**, se distinguen dos tipos de factores de riesgo; las complicaciones durante el parto y las complicaciones neonatales como el frío, la hipoglucemia, la falta de oxígeno o la presencia de infecciones. En concreto, los niños prematuros tienen un mayor riesgo de desarrollar este tipo de alteraciones. Aproximadamente el 92% de los casos se remontan a este período (5).

- En la **etapa postnatal**, infecciones como la meningitis o encefalitis, bajo peso al nacer, hemorragias, problemas metabólicos, síndrome de distrés respiratorio, convulsiones neonatales o deshidratación grave aumentan el riesgo de padecer estos trastornos. El kernícterus, estado de ictericia grave en el recién nacido, es otro de los factores causantes de PC.

Adicionalmente a los factores mencionados, se debe considerar factor de riesgo los antecedentes familiares, ya que hay múltiples factores genéticos que pueden intervenir en el neurodesarrollo del feto.

Considerando lo mencionado anteriormente, la hipoxia no es la única causa de la PC. Los registros de la SPCE (*Surveillance of Cerebral Palsy in Europe*), un grupo de centros europeos que se creó debido a la necesidad de estandarizar la definición de parálisis cerebral, no mostraron una disminución significativa de la prevalencia de PC en los últimos años, lo que significa que a pesar de los avances en la atención médica durante el parto, existen otros factores de riesgo para que se desarrolle esta patología (2).

En el I Consenso Internacional sobre PC se definieron una serie de criterios que fueron actualizados en el año 2003 por el *Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia* y el *Grupo de Trabajo Internacional sobre Parálisis Cerebral*, para considerar un evento hipóxico como factor causante, entre los que se encuentran (6):

1. Evidencia de acidosis metabólica en sangre arterial del cordón umbilical.
2. Inicio precoz de encefalopatía neonatal moderada a severa en infantes nacidos con más de 34 semanas de gestación.
3. Presencia de cuadriplejía espástica o discinesia (únicas alteraciones asociadas a hipoxia neonatal).
4. Exclusión de otras causas de PC.

### **Tipos:**

Actualmente existen diversas clasificaciones de Parálisis Cerebral. La propuesta por la SCPE divide esta patología en tres grandes tipos (5):

**PC espástica o piramidal:** es la variable más frecuente de la enfermedad. Se caracteriza por una disarmonía de los movimientos musculares por hipertonía, es decir, una contracción constante de los músculos, lo que conlleva una dificultad para realizar movimientos suaves y coordinados. La epilepsia es una manifestación que ocurre con más frecuencia en este tipo de parálisis. La lesión se localiza en la motoneurona superior y presenta al menos dos de estas características; patrones de movimiento o postura anormales, hipertonía o reflejos patológicos como hiperreflexia o signos piramidales positivos.

Dentro de esta variable, se pueden diferenciar varios subtipos:

- Hemiplejía: es la forma más frecuente de PC espástica. Se caracteriza por la afectación a los miembros de un solo lado del cuerpo siendo mayor en el miembro superior.
- Hemiplejía bilateral: afectación de los cuatro miembros, siendo mayor en un hemicuerpo.
- Monoplejía: afectación de una sola extremidad.
- Diplejía: afectación de los cuatro miembros, pero más marcada en los miembros inferiores.
- Tetraplejía: Es la variable más complicada. Se trata de una afectación homogénea de las cuatro extremidades e hipotonía del tronco. Esto conlleva a un control deficiente de la cabeza.

**PC discinética o extrapiramidal:** se caracteriza por la presencia de movimientos anormales, incontrolados y recurrentes debido a contracciones involuntarias del músculo, así como fluctuaciones en el tono

muscular, tanto en reposo como en movemento. Dentro de ésta se distinguen:

- **Atetosis:** es un trastorno de movemento caracterizado por movementos involuntarios y lentos, lo que dificulta la realización de actividades cotidianas en la persona que la padece.
- **Corea:** movementos descoordinados, torpes y de duración breve
- **Coreoatetosis:** combinación de corea y atetosis.
- **Distonía:** contracciones musculares involuntarias con movementos repetidos

**PC atáxica:** se caracteriza por la pérdida de coordinación muscular voluntaria y el equilibrio que da lugar a movementos descoordinados y provoca alteraciones de posturas.

Otra de las clasificaciones conocidas es la propuesta por *Ingram y Hagberg*, que dividen la parálisis cerebral en diplejía, hemiplejía, hemiplejía bilateral, ataxia y discinesia (6).

### **Sintomatología:**

Es importante conocer la sintomatología y los problemas que pueden desarrollar este tipo de pacientes para así identificarlos correctamente e instaurar un tratamiento acorde a sus necesidades. de los trastornos motores que se pueden presentar son la atetosis, la ataxia, la debilidad muscular y la más común, la espasticidad. A continuación, se menciona la principal sintomatología que se presenta en esta patología:

La **espasticidad** se trata de una hipertonía muscular inducida de manera refleja que genera una resistencia al desplazamiento pasivo de una extremidad y reflejos tendinosos hiperexcitables. Se genera debido a una hiperactividad del sistema de motoneuronas gamma, que aumentan la actividad de los husos musculares. La primera opción de tratamiento en la espasticidad es la fisioterapia y la terapia ocupacional combinada con inyecciones de toxina botulínica, la rizotomía dorsal selectiva y el baclofeno

intratecal (7). La definición actualmente aceptada fue la formulada por *James Lance*, quien afirma que la respuesta del reflejo de estiramiento aumenta proporcionalmente con el incremento de la velocidad del estiramiento (3).

La sintomatología de esta enfermedad no solo incluye trastornos motores, sino que involucra una serie de alteraciones que afectan a otras áreas (2, 4,5):

Dentro de los **trastornos sensoriales** más destacados, los problemas visuales contribuyen al deterioro de la función locomotora y cognitiva, dificultando el aprendizaje. Por otra parte, los problemas de audición generan alteraciones en el desarrollo del lenguaje, influyendo en la capacidad de comunicación.

En cuanto a los **trastornos cognitivos**, los niños con esta patología suelen presentar problemas de atención, concentración e hiperactividad, así como dificultades en el aprendizaje. La consecuencia de esto es que se produce una mala adaptación al entorno que puede provocar una gran angustia en el paciente.

El **trastorno del habla y lenguaje** más frecuente es la disartria (alteración en la articulación del lenguaje). El 25% de niños con PC son incapaces de producir un lenguaje inteligible, por lo que el tratamiento debe incluir una mejoría en las habilidades de comunicación verbal y no verbal con el objetivo de que el paciente sea un comunicador independiente. Un ejemplo de herramienta complementaria que permite alcanzar este objetivo son los dispositivos de comunicación.

Existe una alteración del **patrón nutricional** debido a las dificultades oromotoras generadas por esta patología como la disfagia (que aumenta el riesgo de aspiración broncopulmonar) o la dismotilidad (reflujo gastroesofágico, estreñimiento y náuseas) (3). La malnutrición empeora el pronóstico neurológico y la calidad de vida, por lo que es necesario realizar una valoración nutricional adecuada, incluyendo una anamnesis, encuesta

dietética y la valoración de medidas antropométricas para así instaurar un tratamiento que satisfaga los requerimientos nutricionales del paciente.

El patrón nutricional del paciente está ligado al **patrón respiratorio**. Las complicaciones respiratorias son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad (3). Las principales causas por las que se puede producir una insuficiencia respiratoria son la debilidad muscular respiratoria provocada por la malnutrición o la presencia de infecciones pulmonares recurrentes a causa de la disfagia y de la ausencia de tos eficaz, ya que la musculatura respiratoria presenta una menor funcionalidad. La medida de prevención más efectiva para evitar este tipo de alteraciones es la vacunación.

En referencia al **patrón eliminatorio**, un gran porcentaje de pacientes presentan una disfunción miccional, manifestando enuresis, urgencia miccional, incontinencia o vejiga neurógena. El pilar fundamental del tratamiento de esta disfunción son las medidas higiénico-dietéticas (ingesta adecuada de líquidos, frecuencia regular de micción, mantenimiento de la higiene íntima...) aunque existe un tratamiento farmacológico que incluye anticolinérgicos y desmopresina. En caso de vejiga neurógena, el tratamiento de elección es el sondaje vesical intermitente.

Los **trastornos del sueño** más frecuentes en niños con PC son dificultades para iniciar y mantener el sueño profundo, el despertar matutino difícil, la ansiedad del sueño y las pesadillas. Estas alteraciones ocurren entre un 20%-25% de casos, por lo que se debe realizar una anamnesis, así como asegurar la correcta higiene del sueño. También existe tratamiento farmacológico (melatonina, benzodiazepinas y derivados) para los pacientes que lo precisen.

El **dolor** es otro de los síntomas más frecuentes (75%). Los pacientes pueden presentar varios tipos de dolor; nociceptivo (tanto somático a causa de la espasticidad, las luxaciones y las fracturas, como visceral, a causa de la dismotilidad) y neuropático. Es imprescindible realizar una buena valoración en la anamnesis mediante herramientas de evaluación e

instaurar un tratamento farmacolóxico. El dolor puede desembocar en depresión, angustia, fatiga o insomnio.

### **Diagnóstico:**

Es importante destacar que este trastorno es permanente pero no progresivo, lo cual significa que los mecanismos celulares causantes del daño cerebral no se encuentran activos en el momento del diagnóstico.

El diagnóstico de la parálisis cerebral es **clínico**. Principalmente se tienen en cuenta las observaciones de los padres en cuanto a la postura, la forma de sentarse, de caminar o de ponerse de pie, así como los reflejos del paciente. Para llevar a cabo su detección, se realiza una anamnesis y un examen físico, identificando las características definitorias (rigidez muscular, movimientos incontrolables, mala coordinación...). El trastorno de movimiento más común es la *espasticidad* (8).

Debido a la baja prevalencia de esta enfermedad, actualmente la identificación de casos de esta patología se limita a recién nacidos con factores de riesgo como la prematuridad extrema (8). Además, se recomienda realizar un diagnóstico lo más temprano posible, aunque no siempre es sencillo debido a la necesidad de un período de observación clínica largo o a la difícil distinción de esta patología con otros trastornos del neurodesarrollo que pueden ser temporales (2).

Actualmente, el diagnóstico se puede llevar a cabo por otros medios como la ultrasonografía cerebral, la resonancia magnética o la tomografía computarizada. Dentro de la resonancia magnética, las imágenes se clasifican tras los dos años de vida en 5 grupos (malformaciones, lesión predominante de materia blanca, lesión predominante de materia gris, misceláneos o normal) (2).

### **Escalas**

Una vez establecido el diagnóstico, se debe evaluar la gravedad de la PC, así como su respuesta al tratamiento. Para ello, existen escalas que valoran el grado de gravedad en función de la intensidad de los síntomas, el grado

de dependencia y autonomía del paciente o las características que presenten sus movimientos, entre las que se encuentran:

1. **Escalas de valoración de la función motora gruesa (GMFCS):** Desarrollada por Palisano et al., consiste en evaluar la independencia del paciente al realizar funciones motoras básicas, tales como caminar o la capacidad para utilizar dispositivos de marcha. Consta de 5 niveles, desde el nivel I siendo el menos severo hasta el nivel V, siendo el más severo. (2).
2. **Escalas de valoración de la función motora fina (MACS):** esta escala tiene como objetivo evaluar las capacidades del uso de las dos manos (manipulación de objetos, tipo de agarre...) para valorar la necesidad de asistencia para realizar actividades manuales en la vida diaria en niños de 4 a 18 años con parálisis cerebral a partir de 5 niveles (desde el nivel I siendo el menos severo hasta el V siendo el más severo) (9).
3. **Escalas de valoración de comunicabilidad y lenguaje (CFCS):** su función es valorar las habilidades de comunicación diaria de niños con parálisis cerebral, teniendo en cuenta los dos tipos de comunicación, verbal y no verbal. Al igual que las dos escalas anteriores, se divide en 5 niveles, siendo el I el menos severo y el V el más severo (4).

En el ANEXO I se recogen las tres escalas con los descriptores que definen cada nivel (del nivel I al nivel V).

### **Tratamiento:**

Antes de instaurar un tratamiento, es importante contar con un equipo multidisciplinar para alcanzar una mejoría en las habilidades motoras, comunicativas, sociales y académicas, así como en la funcionalidad y calidad de vida del paciente. También se debe discutir con la familia las expectativas, para lograr metas realistas y realizar una valoración previa, ya que cada paciente requiere de un tratamiento individualizado y personalizado.



Los objetivos que pretende conseguir este tratamiento son alcanzar una mejoría en la función motora del paciente para mejorar su calidad de vida, detectar otros trastornos asociados presentes (nutricionales, respiratorios, del habla y lenguaje, cognitivos, sensoriales...), así como efectuar un análisis y abordaje terapéutico coordinado e individualizado de cada uno de ellos y obtener una autosuficiencia que le permita una integración social plena para realizar una vida independiente (4).

Existe una variedad de tratamientos disponibles, que se pueden agrupar en diferentes categorías con enfoques específicos:

1. Terapias de rehabilitación, entre las que se encuentran la terapia física y la terapia ocupacional.
2. Tratamientos médicos, distinguiendo entre el tratamiento farmacológico y el quirúrgico.
3. Ayudas técnicas para la movilidad.
4. Tratamiento ortopédico.
5. Tratamientos de problemas asociados a la PC.

- **Terapias de rehabilitación**

Las **terapias de rehabilitación** son una de las bases esenciales del tratamiento. Se recomienda su inicio tan pronto como se diagnostique la PC ya que se ha demostrado que estas terapias producen una mejoría en la función motora y en la marcha del paciente (4,5). A pesar de ello, los estudios actuales no mostraron evidencia para respaldar una modalidad de terapia sobre otra. Existen muchas modalidades diferentes, como los estiramientos, los masajes, el fortalecimiento muscular, los ejercicios de carga de peso y equilibrio, la estimulación eléctrica, entre otros (5).

- **Tratamiento quirúrgico:**

Dentro de éste destaca la **rizotomía dorsal selectiva**. Consiste en disminuir la rigidez muscular cortando raíces nerviosas selectivas. La

evaluación para este procedimiento debe realizarse entre los cuatro y cinco años. Mayoritariamente se utiliza en niños con diplejía espástica ambulatoria de nivel II o III en GMFCS (*ver ANEXO I*), aunque también está indicado para casos de mayor gravedad. Se han demostrado mejoras tras la realización de este procedimiento tales como una mejora a corto plazo de la espasticidad y un menor requerimiento de cirugía ortopédica e inyecciones de toxina botulínica A (5).

Las **cirugías ortopédicas** tienen el objetivo que corregir patologías como el equinismo, el pie varo, el pie valgo, la espasticidad y contractura de cadera en aducción, entre otros. Entre las más destacadas se encuentran la neurectomía, la tenotomía, la osteotomía, el alargamiento muscular, las transferencias musculares y tendinosas, la liberación tendinosa y la artrodesis. Debido a que la recuperación de éstas puede ser prolongada y dolorosa y que los resultados son variables, se emplearán cuando el tratamiento conservador fracase. Se han obtenido mejores resultados en niños con un rango de edad entre 5-7 años, excepto en la prevención de luxación de cadera, que se debe llevar a cabo antes de los 5 años (10).

- **Ayudas técnicas para la movilidad**

Las ayudas técnicas se definen como “aquellos productos, instrumentos, equipos o sistemas técnicos utilizados por una persona con discapacidad, para prevenir, compensar, mitigar o neutralizar la deficiencia, incapacidad o minusvalía”.

Se pueden clasificar en función de la actividad en la que intervengan, distinguiendo varios tipos (10):

6. Ayudas a la sedestación: cuñas, almohadas para el tratamiento de hipertonía de aductores, rodillos, posicionadores...
7. Ayudas a los desplazamientos: planos de arrastre, gateadores, cinchas para la sujeción del tronco.
8. Ayudas a la bipedestación: son muy relevantes debido a que la bipedestación previene las contracturas y el dolor de los miembros

inferiores, reduce la espasticidad y produce beneficios en el sistema circulatorio. Destacan el plano ventral, el bipedestador supino, el standing y el ministanding.

9. Ayudas para la marcha: destacan la marcha en barras paralelas con espejo, los andadores, los bastones, las muletas y el triciclo adaptado.

Para instaurar el uso de estas ayudas, se valorará en función de la edad del niño, su condición física, su entorno, así como su cuadro clínico.

- **Tratamiento ortopédico:**

Tiene como función eliminar los puntos de presión, evitar deformidades, permitir la deambulación y mantener la posición y el estiramiento de la musculatura durante periodos prolongados. El material de ortesis más utilizado son las férulas anti equinas y las férulas de la mano (10).

En ocasiones, este tratamiento combinado con la terapia física no es suficiente para mejorar la función motora. En estos casos se debe considerar la instauración de un tratamiento farmacológico, mencionado anteriormente. También presenta ciertos inconvenientes como el desarrollo de úlceras por presión o su alto coste; a pesar de ello, hay autores que confirman que dicho tratamiento puede devolver la independencia al paciente con respecto a la deambulación (10).

- **Modalidades de tratamiento de otros problemas asociados a la PC (4):**

**Epilepsia:** es una de las comorbilidades comunes dentro de la PC en pacientes pediátricos. Su tratamiento más efectivo consiste en la combinación de fármacos antiepilépticos de primera y segunda línea, entre los que se encuentran el ácido valproico, el fenobarbital, el levetiracetam, el clonazepam, la gabapentina, entre otros.

**Osteoporosis:** se asocia a la malnutrición, la disminución de la carga del hueso y a ciertos fármacos que pueden debilitar la masa ósea. Su tratamiento consiste en suplementos de vitamina D, calcio y binofosfatos.

**Problemas de conducta:** existen terapias como la TCC (terapia cognitivo-conductual) y cribados de salud mental que se utilizan para detectar y manejar trastornos del comportamiento prevalentes en la PC como el TDAH (trastorno de déficit de atención e hiperactividad).

**Disfagia y sialorrea:** la base de su tratamiento es higiénico-dietética; consiste en el mantenimiento de las medidas de higiene orales, la modificación de texturas en la presentación del alimento... La sialorrea se produce debido a la debilidad de la musculatura oral y del cuello, por lo que los ejercicios de fortalecimiento y el manejo postural han demostrado ser eficaces ante este signo.

**Problemas de visión:** el desarrollo anormal del cerebro puede resultar en un deterioro visual. Su tratamiento consiste en técnicas de estimulación visual, asesoramiento familiar y facilitar la adaptación del paciente al entorno mediante servicios que se pueden facilitar como dispositivos de ayuda, subsidios educativos...

Actualmente existen modalidades de tratamiento para la PC como la nanomedicina, el tratamiento con sangre del cordón umbilical, el trasplante de células gliales o la terapia de células madre que están en investigación, entre los cuales se están encontrando beneficios para el manejo de esta enfermedad. Gracias a los avances tecnológicos durante los últimos años, existen tratamientos como la realidad virtual que en combinación con las terapias físicas demostraron mejoras en el equilibrio de los pacientes.

- **Tratamiento farmacológico**

El tratamiento farmacológico puede ayudar a tratar las anomalías del tono, el dolor y otras afecciones asociadas como la epilepsia, la sialorrea, los trastornos del patrón nutricional, respiratorio, eliminatorio, entre otros.

En concreto, para tratar la espasticidad, que es el trastorno de movimiento más común de la PC como se ha mencionado anteriormente, existen varias alternativas farmacológicas (7):

10. **Baclofeno:** se trata de un agonista del ácido gammaminobutrílico (GABA) e interfiere en la liberación de neurotransmisores excitatorios. Administrado vía oral, su dosis inicial es de 5 mg tres veces al día, incrementándose en 5 mg cada tres días hasta alcanzar dosis máxima de 80 mg. Sus posibles efectos adversos son alteraciones del estado de ánimo, hipotensión, alucinaciones, así como síntomas gastrointestinales (7). Otra vía de administración es la intratecal; está indicada en casos no ambulatorios, clasificados en los niveles IV y V de GMFCS (ver ANEXO I) (4). Es un procedimiento costoso que aumenta el riesgo de infección y complicaciones quirúrgicas en comparación con otras modalidades de tratamiento. A pesar de esto, genera menos efectos adversos debido a que no se produce una exposición sistémica al fármaco.
11. **Diazepam:** su mecanismo de acción consiste en facilitar la inhibición pre y postsináptica mediada por GABA. Su dosis inicial es de 2 mg dos veces al día, hasta alcanzar una dosis máxima de 60 mg al día en varias dosis.
12. **Dantroleno:** genera una disminución de la liberación de calcio en el retículo sarcoplasmático.
13. **Tizanidina y clonidina:** tienen efectos similares, inhiben la excitación en la médula y a nivel supraespinal. Sus efectos adversos son fatiga y sedación.
14. **Clorpromazina:** su uso es limitado debido al riesgo de discinesia tardío y sedación.
15. **Carbamazepina y fenitoína:** disminuyen las descargas del huso muscular.

16. **Toxina botulínica:** La inyección de TB-A (toxina botulínica tipo A) vía intramuscular es otra opción de tratamiento. Debilita los músculos al alterar la liberación de neurotransmisores en la unión neuromuscular, es decir, ralentiza la contracción del músculo (7). Es la alternativa terapéutica con mayor seguridad y efectividad para tratar la espasticidad focal, por lo que a continuación se describen las características más relevantes de ésta:

## b. La toxina botulínica

### Definición

La toxina botulínica es un producto biológico, ya que contiene una proteína sintetizada por el microorganismo *Clostridium Botulinum* (11).

### Tipos

Hay 8 serotipos, de los cuales el A y el B han sido los únicos utilizados para el tratamiento de la Parálisis Cerebral en niños, siendo el A el más utilizado, ya que tiene un tiempo de acción menor y presenta un mayor número de efectos adversos; la única indicación para el uso de este serotipo es la resistencia al serotipo A. Existen cuatro preparaciones comerciales, Dysport®, Xeomin®, Hengli® y la más utilizada y estudiada, el Botox®, que se considera “la fórmula madre” (11).

### Indicaciones

La indicación más frecuente para la administración de este fármaco en niños con Parálisis Cerebral es tratar la espasticidad de los músculos afectados para así mejorar la marcha y la función en los niños capaces de deambular (11).

De forma general, cada marca comercial tiene distintas indicaciones, aprobadas por la FDA (federación de administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos). Entre ellas se encuentran (12):

17. **Desórdenes de hiperactividad muscular:** distonías focales, desórdenes que no corresponden a distonías (espasmo hemifacial, temblor, tics, mioquimia, sinquinesia, tinnitus hereditario, calambres musculares, bruxismo nocturno o vaginismo) desórdenes oftálmicos (estrabismo, oscilopsia, ptosis terapéutica...) y desórdenes del músculo liso (vejiga neurogénica, enfermedad de Hirschsprung, fenómeno de Raynaud, fisuras anales crónicas...)
18. **Espasticidad** causada por parálisis cerebral, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, lesión en la médula espinal...
19. **Dolor crónico** de articulaciones, cefalea tensional, entre otros.
20. Otros como la rinitis alérgica, la sialorrea en la parálisis cerebral o la hiperhidrosis palmar.

### **Técnica de administración**

Para llevar a cabo la administración de TB-A, aunque se ha demostrado que es un tratamiento seguro, se debe llevar a cabo por médicos experimentados, con la técnica e indicaciones adecuadas.

La técnica se realiza con inyecciones por vía intramuscular o subcutánea. Las técnicas de localización del músculo más comunes son la palpación, la localización anatómica, la electromiografía sonora (se usa en casos de administración en áreas delicadas y localizadas), la electroestimulación y la ecografía, siendo esta última la más recomendada (11).

Se debe evitar la administración conjunta del fármaco con aminoglucósidos, ya que pueden aumentar su efecto, bloqueadores de canales de penicilamina, quinina, cloroquina y calcio, que pueden reducirlo y agentes anticoagulantes, para evitar hematomas en el lugar de administración.

### **Mecanismo de acción**

La TB-A es una inmunoglobulina compuesta por una cadena ligera L y una cadena larga H (similar en todos los serotipos) unidas mediante un puente de disulfuro. El mecanismo de acción de la TB-A consiste en llevar a cabo

una lisis de proteínas implicadas en la exocitosis de la acetilcolina a nivel de la unión neuromuscular, impidiendo así que se produzca la descarga colinérgica. La inhibición de la liberación de acetilcolina la realiza actuando sobre el complejo SNARE (11,13).

El complejo SNARE lleva a cabo la unión de la membrana lipídica de una vesícula de transporte con una membrana diana para la posterior liberación de la carga proteica de la vesícula de transporte (13).

Hay dos tipos de complejos SNARE; el V-SNARE, que se localiza en la membrana de la vesícula de transporte, y el T-SNARE, localizado en la membrana diana. Para más detalles sobre este tema, consultar ANEXO II.

En concreto, para la liberación de acetilcolina en el espacio sináptico, actúan la sinaptobrevina como V-SNARE y la SNAP-25 (proteína asociada al sinaptoma 25) como T-SNARE. La sinaptobrevina y SNAP-25 interaccionan formando un complejo que permite la fusión de membranas para la posterior liberación de acetilcolina (13).

La TB-A inhibe la liberación de acetilcolina en las uniones neuromusculares u otras uniones colinérgicas impidiendo que se produzca la contracción muscular, produciendo una denervación parcial reversible de los músculos o glándulas ecrinas sobre las que actúa. Esto genera una parálisis flácida muscular. Concretamente, esto ocurre en cuatro etapas, recogidas en el ANEXO III.

Por lo tanto, el objetivo de la administración de este fármaco es aliviar la espasticidad, la cual se genera debido a una pérdida del control inhibitorio de las vías descendentes supraespinales, sobre todo de la vía reticuloespinal, generando una hiperexcitabilidad espinal (7).

### **Efectos adversos**

Se ha demostrado que la TB-A a pesar de su alta toxicidad, tiene un excelente perfil de seguridad al tratarse de un mecanismo de acción local, por lo que cuenta con pocos efectos adversos, que suelen ser leves. Se



pueden dividir en dos grandes grupos: focales, de procedimiento y sistémicos. Los más frecuentes son los síntomas respiratorios (14).

Algunos de los efectos adversos registrados son la debilidad focal, el dolor en el sitio de inyección, los hematomas o la erupción local, todos ellos de naturaleza leve. A pesar de ocurrir con menor frecuencia, también se pueden manifestar síntomas de mayor gravedad como la incontinencia fecal o urinaria, la debilidad generalizada o el estreñimiento. (15).

### **Contraindicaciones**

Existen una serie de contraindicaciones relativas a partir de las cuales se debe tener precaución a la hora de administrar dicho fármaco, como son los síntomas bulbares preexistentes, el reflujo gastroesofágico o las infecciones frecuentes de pecho. La administración conjunta con antibióticos aminoglucósidos o relajantes musculares no despolarizantes está contraindicada (15).

### **Beneficios**

La toxina botulínica tipo A, aparte de generar efectos neuromusculares, se ha demostrado que actúa a dosis bajas sobre las fibras nociceptivas, produciendo efecto analgésico, aunque actualmente los estudios relacionados con esta función de la toxina botulínica son limitados (13).

#### **c. Necesidad de estudio:**

Datos actualizados en 2019 por la Organización Mundial de la Salud, predicen hasta una triplicación de la incidencia de los casos de parálisis cerebral a nivel mundial; una de las causas, por la que se ha producido este aumento mencionado anteriormente es la mayor tasa de supervivencia de recién nacidos prematuros extremos y al descenso de la mortalidad infantil.

Teniendo en cuenta lo anterior, es importante que exista una evidencia científica respaldada y sólida relacionada con las posibles modalidades de tratamiento de esta enfermedad.

La mayoría de los tratamientos para la PC están respaldados por evidencia débil a corto plazo. Esto se debe en gran medida a la dificultad para estudiar a esta población vulnerable. Además, dada la heterogeneidad de la enfermedad y la variabilidad de respuesta al tratamiento, se deberían identificar subgrupos de pacientes cuya patología tenga unas características clínicas, anatómicas o funcionales similares. Esto puede conducir a la instauración de un tratamiento más eficaz.

Con relación al uso de la toxina botulínica para el tratamiento de la PC, actualmente la marca comercial más estudiada y en consecuencia con un mayor número de indicaciones es el Botox® (12). Es probable que en un futuro todas las formulaciones acaben demostrando su eficacia en el mismo abanico de indicaciones que el Botox®, pero para ello, deben realizarse nuevos estudios que incluyan el resto de las marcas comerciales conocidas.

Otro de los puntos que se debe estudiar en un futuro en la optimización del uso de la toxina botulínica, incluyendo aspectos como la dosificación, la frecuencia de administración o la causa por la que se pueden producir efectos adversos infrecuentes en determinados pacientes.

## **6. DEFINICIÓN DE OBJETIVOS:**

### **2.1 Objetivo principal**

Analizar mediante una revisión bibliográfica la eficacia de la administración de toxina botulínica en pacientes pediátricos con parálisis cerebral para el tratamiento de la espasticidad en miembros inferiores.

### **2.2 Objetivos específicos**

21. Identificar los efectos adversos de la administración de toxina botulínica.

22. Demostrar la eficacia de la toxina botulínica para tratar los síntomas en pacientes pediátricos con parálisis cerebral.

23. Identificar la técnica de administración y dosis más segura de la toxina botulínica.

24. Evaluar la eficacia de la toxina botulínica en comparación con otras modalidades de tratamiento de la parálisis cerebral.

## 7. DESARROLLO

### Metodología

#### Diseño del estudio

Este trabajo se fundamentó en una revisión bibliográfica de tipo narrativo basada en los resultados que se obtuvieron en las revisiones más relevantes y con mayor validez sobre el tema de estudio. La finalidad fue realizar una síntesis y análisis de cada uno de ellos para obtener conclusiones sobre la eficacia del uso de la toxina botulínica en pacientes pediátricos con parálisis cerebral.

#### Estrategia de búsqueda

Para llevar a cabo la búsqueda de dichas revisiones, se consultaron las bases de datos PubMed, Scopus y Dialnet. Con el objetivo de llevar a cabo una búsqueda del tema concreto a tratar, se realizaron varios pasos para obtener los resultados deseados:

#### 1. Definición de términos de búsqueda (palabras clave y descriptores):

25.Descriptores MESH (Medical Subject Headings): botulinum toxins, cerebral palsy, pediatric, muscle spasticity, lower extremity.

26.Palabras clave: botulinum toxin, botulinum neurotoxin, botulin, CP, infantile cerebral palsy, pediatric, child, muscle spasticity, spasticity, lower extremity, lower limb.

#### 2. Construcción de la estrategia de búsqueda:

Para ello, se han utilizado los operadores booleanos AND y OR. También se utilizó el truncamiento, añadiendo una búsqueda de palabras derivadas de las palabras clave y la búsqueda por campos, para obtener la aparición de los términos de búsqueda en el resumen y en el título. A continuación, se recogen las estrategias de búsqueda empleadas para cada base de datos. En la base de datos Dialnet, se insertaron las palabras claves separadas por comas.

PUBMED	RESULTADOS
<p><b>1#</b> "cerebral pals*" [mh] OR "cerebral pals*" [tiab] OR CP [tiab] OR "infantile cerebral pals*" [tiab]</p> <p><b>2#</b> "botulinum toxin*" [mh] OR "botulinum toxin*" [tiab] OR "botulinum neurotoxin*" [tiab] OR botulin [tiab]</p> <p><b>3#</b> pediatric* [mh] OR pediatric* [tiab] OR child*[tiab]</p> <p><b>4#</b> "muscle spasticit*" [mh] OR "muscle spasticit*" [tiab] OR spasticit [tiab]</p> <p><b>5#</b> "lower extremit*" [mh] OR "lower extremit*" [tiab] OR "lower limb*" [tiab]</p>	<b>8</b>
<p><b>Search: 1# AND 2# AND 3# AND 4#</b></p>	
<p>("Botulinum Toxins"[MeSH Terms] OR "botulinum toxin*" [Title/Abstract] OR "botulinum neurotoxin*" [Title/Abstract] OR "botulin" [Title/Abstract]) AND ("Cerebral Palsy"[MeSH Terms] OR "CP" [Title/Abstract] OR "infantile cerebral pals*" [Title/Abstract]) AND ("pediatric*" [MeSH Terms] OR "pediatric*" [Title/Abstract] OR "child" [Title/Abstract] OR "children" [Title/Abstract]) AND ("muscle spasticit*" [MeSH Terms] OR "muscle spasticit*" [Title/Abstract] OR "spasticit*" [Title/Abstract]) AND ("lower extremit*" [MeSH Terms] OR "lower extremit*" [Title/Abstract] OR "lower limb*" [Title/Abstract])</p>	

*Estrategia de búsqueda en la base de datos PubMed.*

SCOPUS	RESULTADOS
<p><b>1#</b> "cerebral pals*" OR "CP" OR "infantile cerebral pals*"</p> <p><b>2#</b> "botulinum toxin*" OR "botulinum neurotoxin*" OR botulin</p> <p><b>3#</b> pediatric* OR child*</p> <p><b>4#</b> "muscle spasticity" OR spasticity</p> <p><b>5#</b> "lower extremit*" OR "lower limb*"</p>	<b>34</b>
<p><b>Search: 1# AND 2# AND 3# AND 4#</b></p>	
<p>( TITLE-ABS-KEY ( "botulinum toxin*" OR "botulinum neurotoxin*" OR botulin ) AND TITLE-ABS-KEY ( "cerebral pals*" OR "CP" OR "infantile cerebral pals*" ) AND TITLE-ABS-KEY ( pediatric* OR child* ) AND TITLE-ABS-KEY ( "muscle spasticity" OR spasticity ) AND TITLE-ABS-KEY ( "lower extremit*" OR "lower limb*" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "re" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) OR LIMIT-TO ( LANGUAGE , "Spanish" ) )</p>	

*Estrategia de búsqueda en la base de datos Scopus.*

### **3. Criterios de selección:**

Una vez definida la estrategia de búsqueda, se estipularon los siguientes criterios de selección para poder llevar a cabo una selección de los artículos relevantes para esta revisión:

#### **1. Criterios de inclusión:**

1. Artículos del tipo revisión bibliográfica y revisión sistemática.
2. Período de búsqueda que incluya los últimos 7 años (2018- 2024).
3. Artículos escritos en idioma en inglés o español.

#### **2. Criterios de exclusión:**

4. Artículos que pertenezcan a revistas científicas con bajo factor de impacto según el SJR.
5. Artículos escritos en otros idiomas al inglés y español.
6. Artículos con una antigüedad superior a 7 años.
7. Artículos cuya población de estudio sea superior a 14 años.
8. Artículos con limitaciones en el estudio.

### **4. Proceso de selección de la bibliografía localizada**

Tras la realización de la búsqueda bibliográfica, se llevó a cabo una selección manual de los artículos, teniendo en cuenta los criterios de selección, para llevar a cabo esta revisión, obteniendo un total de 6 artículos. Esta selección se llevó a cabo en tres fases:

1. Descartar artículos duplicados: de la totalidad de 23 artículos susceptibles de revisión, tras aplicar la estrategia de búsqueda, se han descartado 3 de ellos por estar duplicados en las bases de datos de PubMed y Scopus.

2. Descartar artigos por título y resumen: tras la revisión del título y resumen de los 20 artículos restantes, se descartaron 11 de ellos por no cumplir con los criterios mencionados anteriormente.
3. Descartar artículos por el grado de impacto que presente la revista a la que pertenecen: Mediante la herramienta SJR (SCImago Journal Rank) se ha consultado el cuartil al que pertenece cada revista científica dentro de la línea temática correspondiente, descartando aquellas que no perteneciesen a los cuartiles Q1, Q2 o Q3. El resultado total fue de 6 artículos seleccionados.

A través del siguiente diagrama de flujo (FIGURA I) se representa un resumen visual de la búsqueda en su totalidad, mostrando las tres fases que se llevaron a cabo para alcanzar el número de artículos seleccionados.

### **Realización de bibliografía**

La bibliografía de la presente revisión ha sido elaborada siguiendo las normas del Vancouver. Dado el gran número de autores por artículo, se incluyeron los tres autores más relevantes de cada uno de ellos incluyendo la expresión et al. posteriormente.

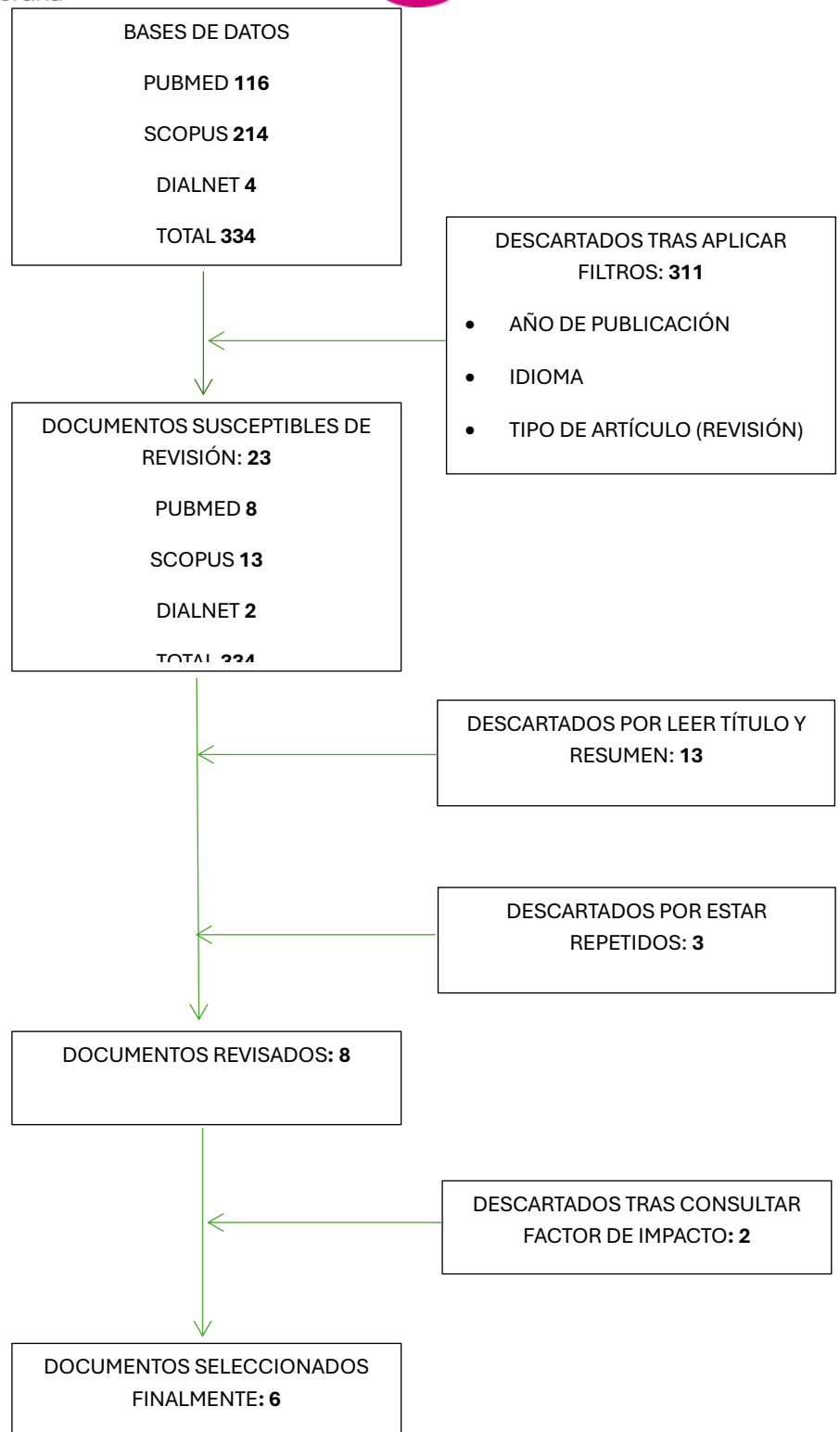


FIGURA I: Diagrama de flujo que representa la selección de artículos.



## Resultados

Con el fin de ofrecer una visión estructurada de la literatura seleccionada, se resumieron los principales hallazgos de cada artículo (TABLA I), recogiendo a su vez información esencial de los mismos como los autores, el año de publicación y el título. El objetivo de esta tabla es facilitar una visión general de cada uno de ellos para poder identificar tendencias, discrepancias o lagunas en el tema de estudio.

### **Efectividad de la toxina botulínica en comparación con otros tratamientos:**

Para evaluar la efectividad de la toxina botulínica en el tratamiento de la espasticidad en miembros inferiores, Blumetti FC et al. llevaron a cabo un metaanálisis, incluyendo 31 ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron a 1508 participantes con una edad promedio entre 3 y 7 años, diagnosticados de parálisis cerebral. Se comparó la efectividad de las inyecciones de toxina botulínica tipo A en diferentes aspectos (rango de movimiento, marcha, satisfacción del paciente, espasticidad, entre otros) con la fisioterapia, el placebo, la yesoterapia y las ortesis. Los resultados del análisis fueron los siguientes (16):

Comparado con la **fisioterapia**, la TB-A mejora la marcha a medio plazo, la función a corto y medio plazo, el rango de movimiento del tobillo, la satisfacción y la espasticidad de los flexores plantares (evidencia de muy baja calidad).

Comparado con el **placebo**, la TB-A mejora la marcha a corto y medio plazo, el rango de movimiento del tobillo a corto plazo, la satisfacción y la espasticidad de los flexores plantares. A pesar de ello, no es más efectiva para mejorar la función a corto y largo plazo. La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos (evidencia de calidad moderada).

Comparado con el **yeso seriado**, la TB-A no mostró más eficacia en la marcha, rango de movimiento del tobillo, velocidad de la marcha y espasticidad.

Por último, comparado con las **ortesis**, mostró una mejora en el rango de movimiento de cadera y la espasticidad, pero no se encontraron diferencias con respecto a la función.

Blumetti FC et al. concluyen que es necesario realizar investigaciones adicionales que determinen las combinaciones de tratamiento más efectivas, en vez de comparar la inyección de toxina botulínica con otros tratamientos. Los autores de este estudio señalan el alto riesgo de sesgo en los resultados, generando una disminución de la calidad de evidencia (16).

Durante la búsqueda, se localizó un resumen relevante del metaanálisis de Blumetti FC et al., realizado por Kim H y Kolaski K. Tras recoger de manera general los resultados del metaanálisis, concluye que existe evidencia limitada de que las inyecciones de TB-A sean más efectivas que un tratamiento no placebo, pero probablemente sean más efectivas que un tratamiento placebo. Entre los factores que degradan la calidad de evidencia de dicho metaanálisis se encuentran el riesgo de sesgos y la heterogeneidad de los ensayos clínicos. Debido a que no se encontraron resultados respaldados por evidencia de alta calidad, esta revisión explica la necesidad de abordar otros tratamientos distintos a la TB-A en el tratamiento de la espasticidad de miembros inferiores en la PC, especialmente en países en los que dicho fármaco es inaccesible (17).

Yana M et al., a través del análisis de tres estudios, encontraron hallazgos en los que la toxina botulínica en combinación con la fisioterapia tiene más beneficios en comparación con la fisioterapia con respecto a la función motora gruesa, el tono muscular y el rango articular en niños con PC clasificados en niveles I, II y III de la escala GMFCS, aunque no se encontraron beneficios en parámetros de la marcha (18).

#### **Método de administración de la toxina botulínica:**

Se encontraron dos revisiones que investigaron la forma de administración adecuada de la toxina botulínica tipo A:

En cuanto al **tiempo de la primera inyección**, en la revisión realizada por Kim H y Stanford R, se recoge que el momento más apropiado para comenzar el tratamiento es lo más temprano posible. Las razones por las que se recomienda el inicio precoz del tratamiento son evitar complicaciones en la maduración de los huesos, prevenir el acortamiento de los músculos espásticos y optimizar su función (19).

Además, Kim H y Stanford R, señalan que dejar de administrar inyecciones de toxina botulínica entre los 4 y 6 años puede causar un deterioro funcional, ya que este es el período de crecimiento en el que los niños pueden beneficiarse más de este tratamiento (19).

Según dos estudios independientes, uno conducido por Kim H y Stanford R., y otro realizado por Satila H, se concluye que el momento óptimo para evaluar el **seguimiento** del tratamiento con toxina botulínica es durante el punto máximo de acción, que generalmente se alcanza entre las 3 y 6 semanas posteriores a la inyección inicial. Ambos estudios destacan la importancia de administrar **inyecciones repetidas** de toxina botulínica en intervalos adecuados y la importancia de dividir la dosis en múltiples sitios de inyección de un mismo músculo para evitar complicaciones y optimizar tanto la dosis como el efecto terapéutico de la toxina, lo que resulta fundamental para mejorar los resultados clínicos (15,19).

En la revisión llevada a cabo por Satila H, se destacan los hallazgos de tres estudios que evidencian que el **sitio óptimo de inyección** de toxina botulínica se encuentra cerca de la placa motora. Estos estudios compararon poblaciones con diferentes puntos de inyección en miembros inferiores, concluyendo que aquellos pacientes cuyas inyecciones se realizaron cerca de la placa motora experimentaron mejoras significativas en la marcha y en el tratamiento de la atrofia muscular (15).

En cuanto a la **dosificación**, los dos estudios señalan que la dosis máxima por sesión depende del tipo de toxina botulínica. Kim H y Stanford R, recomiendan no solo tener en cuenta el grado de espasticidad del músculo afectado para el cálculo de dosis, sino también la función general de todos

los músculos, ya que este planteamiento puede llevar a una administración de dosis excesivas (19).

Sapienza M et al. analizaron un estudio en el que se asociaron altas dosis con un mayor número de efectos adversos y una disminución de la respuesta al tratamiento. Sin embargo, estos hallazgos contrastan con los resultados de otros tres estudios recogidos en dicha revisión, que no encontraron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos entre grupos tratados con dosis diferentes. Además, en todos estos estudios, los efectos adversos reportados fueron de naturaleza leve (14).

Ambos estudios sugieren el ultrasonido como el **método preferido de localización**, dado que ofrece múltiples beneficios. Este método permite una visualización precisa de la aguja durante la administración de la toxina en el sitio de inyección óptimo, evitando así dosis excesivas. Además, el ultrasonido no requiere sedación del paciente y facilita la diferenciación de estructuras vecinas. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el ultrasonido no es efectivo para identificar las placas motoras (15,19).

Satila H destaca varios estudios que comparan la eficacia de la ecografía con otros métodos de localización, como la palpación manual o la estimulación eléctrica. Estos estudios revelan beneficios significativos en los pacientes sometidos a la guía ecográfica durante la inyección de toxina botulínica, especialmente en el caso de músculos difíciles de palpar (15).

#### **Efectos adversos tras la administración de toxina botulínica:**

Por otra parte, se ha demostrado que la administración de toxina botulínica puede generar efectos adversos. Kim H y Stanford R, dividen las causas de fracaso del tratamiento en anatómicas, efectos de dosis y errores en el planteamiento de objetivos. Dentro de las causas anatómicas se encuentran la presencia de contracturas que contrarrestan el efecto de la inyección. Algunos errores en el cálculo de la dosis pueden surgir debido a varias razones. Por ejemplo, durante períodos de crecimiento, puede ser difícil determinar la dosis adecuada, ya que los músculos pueden experimentar una mayor tensión de lo normal. Además, en situaciones

donde la espasticidad es extremadamente severa, la administración de toxina botulínica puede no ser eficaz, lo que también puede llevar a errores en la dosificación. El planteamiento de objetivos poco realistas también puede conllevar a un fracaso en el tratamiento (19).

En la revisión de Sapienza M et al., señalan la ausencia de un artículo exhaustivo que abarque todos los efectos adversos atribuidos a la toxina botulínica. Categorizan estos efectos en tres grupos distintos: efectos adversos relacionados con el procedimiento (dolor, hematomas, picores en la zona de inyección), efectos adversos focales (debilidad temporal, contracciones involuntarias, incapacidad para andar...), y efectos adversos sistémicos (infecciones y síntomas respiratorios, congestión nasal, rinitis, faringitis, dolor de garganta...) (14).

Los síntomas e infecciones respiratorias se han identificado como los efectos adversos más comúnmente reportados, seguidos por los efectos adversos relacionados con el procedimiento, y, en tercer lugar, los efectos adversos focales (14).

AUTORES	TÍTULO	AÑO	RESUMEN	CONCLUSIONES
Heakyung Kim Kat Kolaski	“Is botulinum toxin type A more effective and safer than other treatments for the management of lower limb spasticity in children with cerebral palsy? A Cochrane Review summary with commentary”	2021	Esta revisión se trata de una síntesis de los resultados más destacados recogidos en una revisión de Cochrane publicada en el año 2019. Compara la efectividad de la toxina botulínica tipo A en paciente de 0 a 19 años con la fisioterapia, el tratamiento con placebo, las ortesis y la yesoterapia.	La toxina botulínica es más efectiva que el tratamiento con placebo, aunque no hay suficientes evidencias de que sea más efectiva que el resto de los tratamientos. Se recomienda la terapia multifactorial.
Heakyung Kim Ray Stanford	“Facts and de facto treatment of spasticity”	2020	Revisión basada en un resumen del meta-análisis elaborado por Blumetti FC et al. que recoge las recomendaciones en cuanto al inicio del tratamiento, el seguimiento, el tipo de toxina, la dosis, el número de músculos a tratar y el método de localización para la administración de toxina botulínica A en pacientes de 3 a 7 años.	Existe evidencia de la alta efectividad de la toxina botulínica para el tratamiento de la espasticidad en parálisis cerebral, aunque son necesarios más datos. Su inicio debe ser lo más precoz posible, siendo la etapa más necesaria de tratamiento los períodos de mayor crecimiento del niño.
Blumetti, F.C. et al.	“Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in children with cerebral palsy”	2019	Revisión de 31 ensayos controlados aleatorizados en los que participan 1508 pacientes con edad comprendida entre 0 y 19 años tratados con TB-A en miembros inferiores que estudia la eficacia de las inyecciones de este fármaco en comparación con otras modalidades de tratamiento.	La toxina botulínica no está demostrado con evidencia de alta calidad que sea más efectiva que un control no placebo. Existe evidencia de calidad moderada de que es más efectiva que el placebo. Debe haber más estudios que comparen la efectividad de esta combinada con

				otras modalidades de tratamiento en vez de compararlos de manera individual. Se recomienda el tratamiento multifactorial.
Yana Metehan et al.	“The efficacy of botulinum toxin A lower limb injections in addition to physiotherapy approaches in children with cerebral palsy: A systematic review”	2019	Revisión de 4 artículos cuyo objetivo es demostrar la efectividad de la toxina botulínica combinada con fisioterapia en comparación de el tratamiento con fisioterapia exclusiva en pacientes pediátricos de 11 meses a 15 años clasificados en los niveles I a III de GMFCS.	Se ha demostrado una mejoría en pacientes cuyo tratamiento consiste en la combinación de toxina botulínica con fisioterapia, aunque en diferentes aspectos como la capacidad funcional, función motora gruesa o parámetros de la marcha, los resultados son inconclusos, por lo que se deben realizar futuras investigaciones para valorar la efectividad de la toxina botulínica en niveles de GMFCS I,II y III.
Marco Sapienza et al.	“Adverse effects following botulinum toxin A injections in children with cerebral palsy”	2023	Revisión de 51 artículos que recoge los 3 principales efectos adversos que produce la toxina botulínica tipo A (focales, causados por el procedimiento y sistémicos) siendo los más prevalentes las infecciones respiratorias, siguiéndolas los efectos focales y por último los efectos causados por el procedimiento.	Los efectos adversos severos no son frecuentes; a pesar de ello, es necesario que se realicen futuras investigaciones recogiendo ámbitos como la relación de efectos adversos con el nivel clasificado en la escala GMFCS o la causa de múltiples efectos adversos, la cual se desconoce. Actualmente no existe un artículo que recoja la totalidad de efectos adversos asociados a la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de la parálisis cerebral.

Heli Satila	“Over 25 years of pediatric botulinum toxin treatments: What have we learned from injection techniques, doses, dilutions and recovery of repeated injections?”	2020	Revisión de estudios pediátricos cuya población fue pacientes menores de 18 años a tratamiento con toxina botulínica tipo A que estudia el sitio de inyección, la técnica de localización, la dosis y los volúmenes apropiados de dicho fármaco.	Se recomienda la inyección de toxina botulínica cerca de la placa motora, la valoración de la efectividad del tratamiento se debe hacer a las 3-6 semanas de la primera inyección, se recomiendan múltiples inyecciones en varias zonas del músculo afectado y la técnica de localización en la que más beneficios se encontraron fue la ecografía.
-------------	--	------	--	---

*TABLA 1: resumen de los principales hallazgos de cada artículo seleccionado.*



## 8. DISCUSIÓN

Con respecto a los resultados obtenidos de la literatura revisada, se ha encontrado la necesidad de realizar nuevas investigaciones con un mayor nivel de evidencia para confirmar la efectividad de la toxina botulínica para el tratamiento de la espasticidad.

Se ha encontrado evidencia de que el inicio del tratamiento con toxina botulínica debe ser lo más precoz posible tras diagnosticar la patología para maximizar sus beneficios terapéuticos (19). Sin embargo, es importante señalar que algunos de los estudios revisados emplean la toxina botulínica en niños mayores, siendo el rango de edad de la población de dichos estudios desde recién nacidos hasta los 19 años, lo que podría introducir un sesgo en los resultados.

Por otra parte, existe evidencia de que el momento idóneo para la evaluación de la respuesta a las inyecciones de toxina botulínica es a las 3-6 semanas tras el inicio del tratamiento (15). A pesar de ello, la mayoría de los estudios evalúan la eficacia del tratamiento tras un período de tiempo prolongado después del inicio, lo que podría introducir otro sesgo en los resultados, disminuyendo la calidad de evidencia.

Otro de los sesgos en los resultados encontrado fue la utilización de otros métodos de localización distintos al ultrasonido, siendo este el más recomendado para la administración de dicho fármaco.

Los estudios realizados por Blumetti FC, Kim H y Yana M se basaron en comparar la eficacia de la toxina botulínica con otros tratamientos para la espasticidad (fisioterapia, placebo, yeso seriado y ortesis) en niños diagnosticados de parálisis cerebral. Teniendo en cuenta el beneficio del paciente, es preferible que se identifique la combinación de tratamientos más eficaz, en lugar de comparar los tratamientos de manera aislada. La recomendación de un tratamiento multifactorial proporciona mejores resultados y una mejora en la calidad de vida de los pacientes (16,17,18).

Además, es recomendable que las futuras investigaciones dividan la población diagnosticada con parálisis cerebral según la gravedad de la condición, utilizando herramientas como la escala GMFCS. Esto facilitará la obtención de resultados más precisos y significativos.

A pesar de que la eficacia de la toxina botulínica no esté respaldada por evidencia suficientemente sólida hasta el momento, se ha demostrado que el tratamiento tiene un gran perfil de seguridad, ya que la mayoría de los efectos adversos registrados son de naturaleza leve (14).

Es importante destacar que la técnica de administración debe ser dominada por todos los profesionales encargados, ya que su correcta aplicación requiere una gran exactitud, así como tener conocimientos sobre dicho fármaco. El personal de enfermería que ha recibido la formación necesaria en la administración de toxina botulínica estaría perfectamente cualificado para su aplicación.

En cuanto a las limitaciones en el estudio, se han encontrado pocas investigaciones que se centren exclusivamente en el manejo de la espasticidad en miembros inferiores, siendo el estudio más detallado realizado por FC Blumetti et al. Además, dicho estudio no abordaba la espasticidad de manera exclusiva, sino que se enfocaba en el tratamiento de un amplio espectro de síntomas de esta enfermedad (16).

Por lo tanto, es necesario realizar futuros estudios que se centren específicamente en el tratamiento de este síntoma en miembros inferiores.

## 9. CONCLUSIONES

En esta revisión bibliográfica se ha investigado si la toxina botulínica es eficaz para el tratamiento de la espasticidad localizada en miembros inferiores en pacientes con un rango de edad de 0 a 19 años y se ha comparado con otras modalidades de tratamiento de la parálisis cerebral. En base a los resultados encontrados, se pueden extraer las siguientes conclusiones principales:

1. Existe evidencia de calidad moderada que indica que la TB-A es más eficaz que un tratamiento con placebo en el manejo de la espasticidad en miembros inferiores en pacientes pediátricos con parálisis cerebral.
2. Existe evidencia de calidad baja que sugiere que la TB-A es más efectiva que un tratamiento no placebo en el manejo de la espasticidad en miembros inferiores.
3. Se recomienda iniciar el tratamiento lo más precozmente posible y evitar pausarlo durante los períodos de crecimiento, ya que es cuando los pacientes pueden beneficiarse más de las inyecciones.
4. El momento óptimo para evaluar la eficacia de las inyecciones de TB-A es entre las 3 y las 6 semanas posteriores a la administración, ya que es el punto máximo de acción de la toxina.
5. Se recomienda inyectar en varias zonas del músculo afectado, lo más cerca posible a la placa motora, para optimizar los resultados terapéuticos.
6. Se ha demostrado que el método de localización más efectivo para las inyecciones de TB-A es el ultrasonido, ya que permite una visualización precisa y evita dosis excesivas.
7. La mayoría de los efectos adversos producidos por la TB-A son de naturaleza leve, lo que indica un buen perfil de seguridad. Los efectos adversos más comúnmente registrados son los síntomas respiratorios.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev med child neurol* 2013; 55(6): 509-519
2. Sadowska M, Sarecka-Hujar B, Kopyta I. Cerebral Palsy: Current Options on Definition, Epidemiology, Risk Factors, Classification and Treatment Options. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020; 12 (16): 1505-1518
3. Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N. Cerebral Palsy. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2:15082
4. Sudip P, Anjuman N, Mrinalini B. A Review on Recent Advances of Cerebral Palsy. *Oxid Med Cell Longevity* 2022; Article ID 2622310
5. Vitrikas K, Dalton H. Cerebral Palsy: An Overview. *AAFP* 2020; 101(4): 215-219
6. MacLennan AH, Thompson SC, Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213 (6): 779-88
7. Ibáñez-Martínez S, Rodríguez-Ferrer JM. Tratamiento de la Espasticidad en la Parálisis Cerebral Infantil. *Encuentros en Neurociencias* 2015; 3:289-317
8. O,Shea TM. Diagnosis, treatment, and prevention of cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51 (4): 816-28
9. Eliasso AC, Krumlinde Sundholm L, Rösblad B. The Manual Ability Classification System (MACS) for Children with Cerebral Palsy: Scale Development and Evidence of Validity and Reliability. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 549-554
10. Bermejo Franco A. Ayudas para la marcha en la parálisis cerebral infantil. *Revista internacional de ciencias podológicas* 2012; 6(1): 9-24

11. Multani I, Manji J, Hastings-Ison T. Botulinum Toxin in the Management of Children with Cerebral Palsy. *Paediatr Drugs* 2019; 21 (4): 261-281
12. Peck J, Urits I, Kassem H. Interventional Approaches to Pain and Spasticity Related to Cerebral Palsy. *Psychopharmacol Bull* 2020; 50 (4 Suppl 1): 108-120
13. Muñoz Barroso MI, Hernández Hernández A. Elaboración de Guiones para el Estudio Interactivo de la Relación Estructura-Función de Proteínas [internet]. Universidad de Salamanca; 2018
14. Sapienza M, Kapoor R, Alberghina F. Adverse effects following botulinum toxin A injections in children with cerebral palsy. *J Pediatr Orthop B*; 32 (5): 435-451
15. Satila H. Over 25 Years of Pediatric Botulinum Toxin Treatments: What Have We Learned from Injection, Techniques, Doses, Dilutions, and Recovery of Repeated Injections?. *Toxins* 2020; 12(7): 440
16. Blumetti FC, Belloti JC, Tamaoki MJS. Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Lower Limb Spasticity in Children with Cerebral Palsy (Review). *CDSR* 2019; 2019 (10): CD001408
17. Kim H, Kolaski K. Is Botulinum toxin Type A More Effective and Safer than other Treatments for the Management of Lower Limb Spasticity in Children with Cerebral Palsy? A Cochrane Review Summary with Commentary. *NeuroRehabilitation* 2021; 49 (1): 161-164
18. Yana M, Tutuola F, Westwater-Wood S. The efficacy of Botulinum toxin A lower limb injections in addition to physiotherapy approaches in children with cerebral palsy: A systematic review. *NeuroRehabilitation* 2019; 44: 175-189
19. Kim H, Stanford R. Facts and de facto treatment of spasticity. *J. Pediatr. Rehabil. Med.* 2020; 13: 189-193

## 11. ANEXOS

**ANEXO I:** *Clasificación de los tres tipos de escalas más relevantes para la valoración del grado de severidad de la Parálisis Cerebral.*

	<b>ESCALA GMFCS</b> (función motora gruesa)	<b>ESCALA MACS</b> (función motora fina)	<b>ESCALA CFCS</b> (comunicabilidad y lenguaje)
<b>I</b>	Marcha sin restricciones, pero limitada para las actividades motoras más demandantes	Utiliza objetos con facilidad, limitaciones en tareas que requieren velocidad y agudeza.	Envía y recibe información eficaz con conocidos y desconocidos
<b>II</b>	Marcha con restricciones y limitaciones, sobre todo en largas distancias, exteriores o en la comunidad, suelen necesitar puntos de apoyo	Utiliza objetos con calidad de movimiento reducida o a una velocidad menor. No hay restricción en la independencia.	Envía y recibe información eficaz de forma más lenta con conocidos y desconocidos
<b>III</b>	Marcha con asistencia técnica utilizada con las manos en interiores y silla de ruedas en exteriores.	Necesita ayuda para utilizar objetos, su grado de independencia está relacionado al soporte en el ambiente	Envía y recibe información eficaz solo con conocidos
<b>IV</b>	Menor capacidad de automovilidad, asistencia técnica controlada por el paciente (movilidad monitorizada)	Manipulación limitada a una selección de objetos en un entorno adaptado. Necesitan ayuda continua durante las actividades	Envía y recibe información de manera inconsciente con conocidos
<b>V</b>	Incapacidad de movilidad autónoma con limitaciones para el control de cabeza y tronco, necesidad de ser transportado por otra persona	Incapacidad para utilizar objetos o limitación importante para realizar actividades simples	No envía ni recibe información

Tomado de:

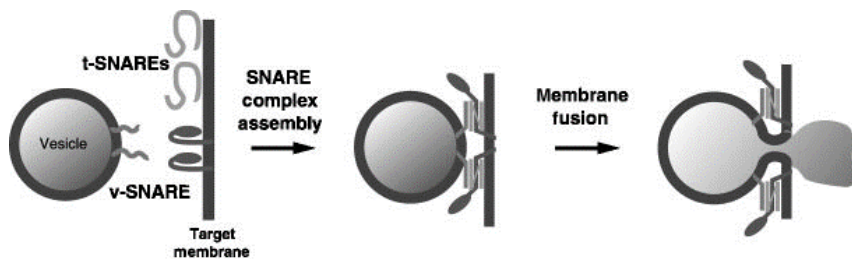
*Eliasso AC, Krumlinde Sundholm L, Rösblad B. The Manual Ability Classification System (MACS) for Children with Cerebral Palsy: Scale Development and Evidence of Validity and Reliability. Dev Med Child Neurol 2006; 48: 549-554 (9).*

## ANEXO II: Mecanismo de acción de los complejos T-SNARE y V-SNARE

*Imagen 1: complejo T-SNARE (en la membrana diana) y V-SNARE (en la membrana de la vesícula de transporte, dentro de la cual se encuentra la carga proteica que posteriormente se liberará)*

*Imagen 2: interacción de los complejos T-SNARE y V-SNARE que da lugar a la fusión de las dos membranas.*

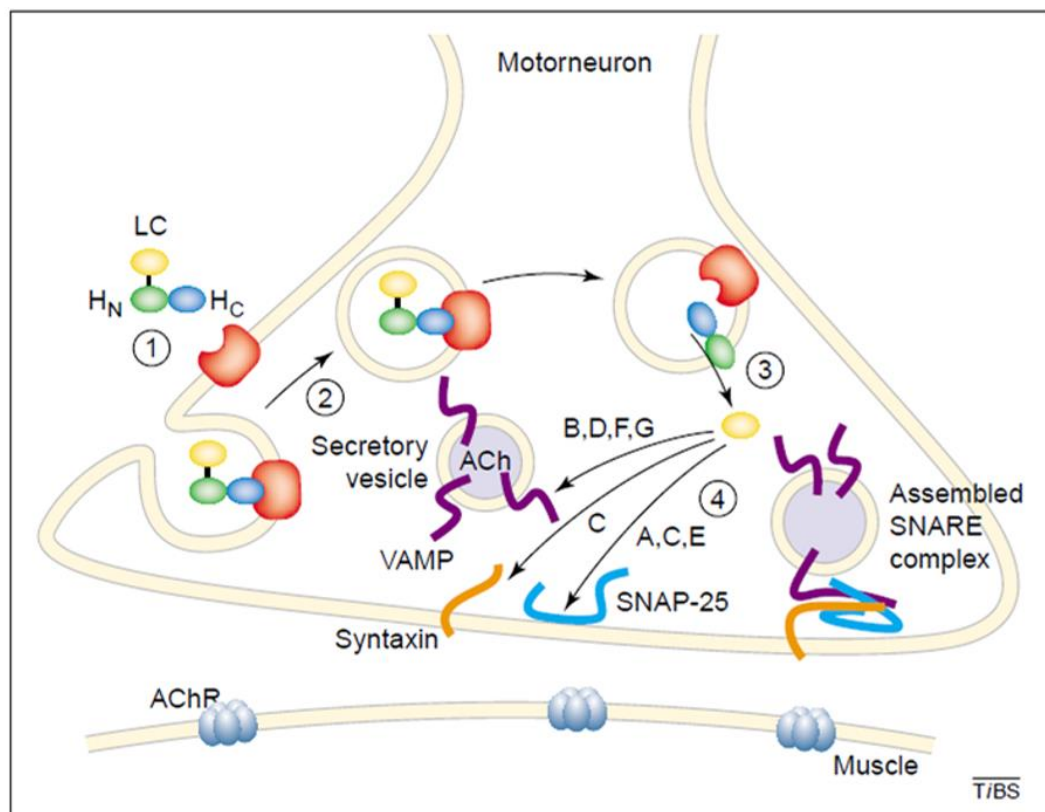
*Imagen 3: liberación de la carga proteica de la vesícula de transporte.*



Tomado de: Muñoz Barroso MI, Hernández Hernández A. *Elaboración de Guiones para el Estudio Interactivo de la Relación Estructura-Función de Proteínas [internet]. Universidad de Salamanca; 2018 (163).*

**ANEXO III: Mecanismo de acción de la toxina botulínica en una terminación nerviosa presináptica colinérgica.**

- 1- Unión de la toxina botulínica a la membrana de la motoneurona.
- 2- Endocitosis de la toxina botulínica dentro de la motoneurona.
- 3- Liberación de la toxina botulínica al citoplasma de la motoneurona.
- 4- Degradación de las proteínas que conforman el complejo SNARE.
- 5- Destrucción del complejo SNARE con el posterior impedimento de la liberación de acetilcolina (dentro de una vesícula de transporte) al espacio sináptico.



Tomado de: Muñoz Barroso MI, Hernández Hernández A. *Elaboración de Guiones para el Estudio Interactivo de la Relación Estructura-Función de Proteínas* [internet]. Universidad de Salamanca; 2018 (13).