

Tratamiento con toxina botulínica en niños con parálisis cerebral espástica. Análisis del tratamiento en tríceps sural durante 2017-2018 en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón, Uruguay

Botulinum toxin in the treatment of children with spastic cerebral palsy. Analysis of sural tricep therapy during 2017-2018 at the Teletón Children's Rehabilitation Center, Uruguay

Tratamento com toxina botulínica em crianças com paralisia cerebral espástica.

Análise do tratamento do tríceps sural durante 2017-2018 no Centro de Rehabilitación Infantil Teletón, Uruguay

Alfredo Cerisola^{1,2}, Maite Borderre³, Facundo Carranza³, Camilo Cuadro³, Sofía Cures³, Lucía Quintela³, Micaela Vázquez³, Elizabeth Suárez⁴, Ligia Bacchetta⁴

Resumen

Introducción: la parálisis cerebral (PC) es la causa más frecuente de discapacidad motriz en niños y adolescentes. En el 85% de los casos, la manifestación motora predominante es la espasticidad. Las inyecciones de toxina botulínica tipo A (TB-A) se han usado para reducir la espasticidad en niños con PC. No existen investigaciones a nivel nacional que comprueben si los resultados son comparables a los reportados en la literatura.

Objetivo: determinar el efecto del tratamiento con TB-A en el tríceps sural en conjunto con la rehabilitación física en niños con PC espástica durante los años 2017-2018 en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón, Uruguay.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de cohorte histórica única con seguimiento longitudinal, me-

diante la revisión de historias clínicas de los pacientes con PC con marcha independiente o asistida que recibieron tratamiento con TB-A para el tratamiento de la espasticidad del tríceps sural durante el período 2017-2018.

Resultados: se analizaron 40 procedimientos de inyección de TB-A. Se observó una buena respuesta al mes y a los 3 meses del tratamiento con TB-A, con mejoría del ángulo de dorsiflexión del pie con la rodilla en flexión y en extensión, mejoría del puntaje de la escala de espasticidad de Ashworth modificada y, en el 95% de los procedimientos, de la percepción subjetiva de los padres. Se observó una disminución del efecto hacia los 6 meses de la aplicación.

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

1. Profesor Agregado de Neuropediatría, Facultad de Medicina, UDELAR.

2. Neuropediatra del Centro de Rehabilitación Infantil Teletón, Uruguay.

3. Bachiller; Estudiante de grado de la carrera Doctor en Medicina, Facultad de Medicina, UDELAR.

4. Médica especializada en Rehabilitación y Medicina Física, Centro de Rehabilitación Infantil Teletón, Uruguay.

Cátedra de Neuropediatría, Facultad de Medicina, UDELAR

Centro de Rehabilitación Infantil Teletón, Uruguay

Fuente de apoyo en forma de subvenciones, equipos, fármacos: ninguna.

Los investigadores declaran no tener conflictos de intereses en relación a esta investigación y específicamente declaran no tener conflictos de intereses con los laboratorios de las presentaciones comerciales de toxina botulínica aplicadas: BÓTOX® y DYSLOR®.

Aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina.

Correspondencia: Dr. Alfredo Cerisola. Correo electrónico alfredocerisola@gmail.com.

Recibido: 10/12/2020

Aprobado: 24/3/2021

Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

Palabras clave: Parálisis cerebral
Toxinas botulínicas
Espasticidad muscular
Niño

Key words: Cerebral palsy
Botulinum toxins
Muscle spasticity
Child

Introducción

Con una prevalencia de aproximadamente 1 cada 500 niños en edad escolar (1,4–3/1.000 nacidos vivos), la parálisis cerebral (PC) es la causa de discapacidad motriz más frecuente en la infancia⁽¹⁾. La prevalencia es mayor entre los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (<1.500 g) que tienen entre 40 y 100 veces más riesgo de desarrollar una PC que los recién nacidos con peso al nacer de 2.500 g o mayor⁽²⁾, los recién nacidos pretérminos constituyen aproximadamente 43% de los casos de PC⁽³⁾.

Entre 2005 y 2007 un grupo internacional de expertos discutieron y formularon la siguiente definición de PC que continúa siendo la más utilizada hasta la actualidad: “Parálisis cerebral describe un grupo de trastornos permanentes del desarrollo del movimiento y la postura, que causan limitación de la actividad, que son atribuidos a trastornos no-progresivos que ocurrieron en el encéfalo en desarrollo del feto o el lactante. Los trastornos motores en la parálisis cerebral muchas veces se acompañan de trastornos sensitivos, sensoriales, perceptivos, cognitivos, de la comunicación, del comportamiento, epilepsia y de problemas músculo-esqueléticos secundarios”⁽⁴⁾. Dentro del concepto de PC se incluye un espectro de descripciones clínicas estrechamente relacionadas pero muy heterogéneas, con muy diferentes etiologías, diferentes tipos de trastornos motores, que abarca desde formas gravísimas con pacientes totalmente dependientes y escasa vida de relación hasta formas “mínimas” con participación prácticamente normal en la vida social^(1,4). En todos los casos, el problema central es un trastorno del desarrollo de la función motora que afecta la postura y el movimiento. Estos problemas motores pueden llevar a problemas para caminar, para la prensión, para la alimentación y la deglución, para los movimientos oculares coordinados, la articulación del habla y, secundariamente, a problemas del comportamiento, la función músculo-esquelética y la participación en la sociedad⁽⁴⁾.

La PC es el resultado de uno o varios eventos patológicos que produjeron una disrupción de la estructura o el funcionamiento normal del encéfalo en el período pre-

natal, perinatal o en los primeros años de vida. Sin embargo, las manifestaciones clínicas se van modificando con el tiempo debido a la interacción del trastorno motor propio de la lesión con el proceso madurativo del sistema nervioso central, que irá poniendo en funcionamiento nuevas áreas y desarrollando nuevas funciones. La aparición de signos a lo largo de meses e incluso años, puede dar una falsa imagen de progresividad⁽⁵⁾. Además de la evolutividad de las manifestaciones neurológicas, en la PC se producen secundaria y progresivamente alteraciones músculo-esqueléticas como contracturas y retracciones músculo-tendinosas, así como luxaciones articulares (por ejemplo de cadera) y deformaciones esqueléticas (por ejemplo escoliosis, torsiones de huesos largos, etcétera), que pueden resultar en dolor, disminución de la movilidad y pérdida adicional de funciones y discapacidad. A nivel muscular, se van produciendo cambios en la estructura muscular, con mayores niveles de depósito de colágeno a nivel de la matriz extracelular que continúan aumentando a lo largo de la vida. Estas alteraciones afectan la estructura y el crecimiento muscular, y se asocian al aumento de la tensión a nivel de los sarcómeros de las fibras musculares para producir inicialmente una contractura dinámica que avanza hacia una contractura fija por aumento de la rigidez del músculo. Este componente de patología músculo-esquelética progresiva puede llevar a una declinación funcional aún cuando la encefalopatía sea no progresiva⁽⁶⁻⁸⁾.

La espasticidad es el tipo de alteración del tono muscular que predomina en el 85% de los pacientes con PC. Se define como una hipertonia en la cual hay un aumento de la resistencia al movimiento pasivo que es dependiente de la velocidad y que, generalmente, es percibida cierto tiempo después del inicio del movimiento. Existe un procesamiento anormal intraespinal del estímulo sensitivo aferente generado por el estiramiento rápido de un grupo muscular que produce una respuesta refleja tónica exagerada. Esta hiperexcitabilidad a nivel del arco reflejo espinal se debe a la disfunción que genera la lesión suprayacente. A nivel de los miembros inferiores, la postura patológica incluye rotación interna y aducción de la cadera, extensión de la pierna y posición del pie en equino. Generalmente, se acompaña de paresia, reducción del control del movimiento selectivo voluntario, hiperreflexia, clonus prolongado y respuesta de Babinski en el reflejo cutáneo-plantar^(1,9). Para los niños y adolescentes con PC espástica, el tratamiento de la espasticidad dependerá de la edad del paciente, de la severidad y de la repercusión de la espasticidad sobre los movimientos voluntarios necesarios para las funciones de la prensión y de la marcha, así como la posible presencia de dolor y de retracciones que, además de repercutir en

las funciones motoras, también puedan afectar el normal crecimiento muscular. En algunos casos también se procurará facilitar las tareas relacionadas con el cuidado de estos niños⁽¹⁰⁾. La severidad de la PC se clasifica, principalmente, por las limitaciones en la capacidad de desplazamiento independiente y la necesidad de ayudas especiales para la misma. Para ello, se utiliza la escala Gross Motor Function Classification System (GMFCS), que establece 5 niveles ordinales según el grado de compromiso funcional^(4,8,11). Por ejemplo, los niños del “nivel I” pueden realizar todas las actividades de los niños de su edad, aunque con alguna dificultad en la velocidad, el balance y la coordinación. En el otro extremo, los niños con “nivel V” tienen dificultad en controlar la postura de la cabeza y el tronco en la mayoría de las posiciones y en lograr cualquier control del movimiento voluntario, requiriendo asistencia completa para los desplazamientos⁽¹²⁾. El programa de tratamiento de la espasticidad debe estar coordinado por un equipo interdisciplinario el cual considerará una combinación de terapias que pueden tener efectos localizados o generalizados, transitorios o permanentes (figura 1) y que incluyen técnicas de fisioterapia, terapia ocupacional, el uso de ortesis, yesos seriados y progresivos, terapias de estimulación del movimiento de la extremidad afectada mediante la restricción del movimiento de la extremidad menos afectada (CIMT), terapias basadas en la realidad virtual, tratamientos farmacológicos por vía oral, inyecciones de toxina botulínica tipo A (TB) a nivel muscular, neurólisis con alcohol, baclofeno intratecal continuo, rizotomía dorsal selectiva, estimulación magnética transcraneal y tratamientos de cirugías ortopédicas^(3,13).

Las inyecciones de TB a nivel muscular se utilizan como un recurso transitorio para reducir la espasticidad de determinados grupos musculares cuando afecta una función (por ejemplo, marcha en puntas de pie por espasticidad a nivel del tríceps sural) con el fin de mejorar la función y el bienestar, al mismo tiempo que procura retrasar la necesidad de cirugías ortopédicas⁽¹³⁾. La TB es una neurotoxina producida por *Clostridium botulinum* que bloquea la transmisión neuromuscular al inhibir la liberación de acetilcolina y, de esta forma, reduce la espasticidad de ese grupo muscular. El efecto es revertido por la reinervación a partir de nuevas uniones neuromusculares, las que se desarrollan en pocos meses. Los beneficios reportados pueden estar favorecidos por terapias coadyuvantes como la fisioterapia intensiva, los yesos progresivos o el uso de ortesis. Entre los efectos adversos se describen: infecciones respiratorias, debilidad muscular, caídas, incontinencia urinaria, fiebre, dolor, disfagia transitoria^(6,14). Desde hace muchos años, en Uruguay se utiliza la terapia con inyecciones de TB para el tratamiento de la espasticidad en pacientes con PC, es-

pecialmente a nivel del tríceps sural. Sin embargo, no hemos encontrado en la bibliografía consultada estudios a nivel nacional que analicen el efecto del tratamiento y permitan comparar con lo reportado a nivel internacional. Dado que es un método invasivo y costoso, es importante describir la experiencia en Uruguay y analizar el protocolo de aplicación, rehabilitación posterior y medidas de resultados.

Objetivo

Determinar el efecto de la aplicación de TB en el tríceps sural asociada a rehabilitación física como tratamiento de la espasticidad en niños con PC atendidos en el Centro Teletón Uruguay durante 2017-2018, a través del análisis de la variación de los ángulos de dorsiflexión del pie, de la mejoría en la escala de Ashworth modificada al mes, 3 y 6 meses post-TB y de la apreciación subjetiva de los padres en relación a la calidad de la marcha.

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de cohorte única histórica con seguimiento longitudinal, mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes con PC asistidos en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Uruguay. Se consideraron como criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de PC espástica, con GMFCS I, II o III, que recibieron tratamiento con TB a nivel del tríceps sural en 2017 y 2018, cuyos padres/tutores legales autorizaron, mediante un consentimiento informado telefónico, la revisión de las respectivas historias clínicas. Se excluyeron a los pacientes que recibieron tratamiento con TB multinivel, pacientes con un GMFCS IV o V y aquellos que no concordaron a 2 o más controles postoxina. En los niños que recibieron TB en ambos miembros inferiores, si la mejoría obtenida fue equivalente, se tomó como un único procedimiento.

Se trata de una serie de casos consecutivos de todos los casos que cumplieron con los criterios de inclusión en el período de estudio.

Variables analizadas

Caracterización de la población: edad, sexo, lugar de residencia, tipo de PC (uni o bilateral), causas de la PC, principales trastornos asociados (sensitivos, sensoriales, perceptivos, cognitivos, de la comunicación, del comportamiento, epilepsia).

Aspectos vinculados con el tratamiento con TB: uso de férulas y/o yesos progresivos, tratamientos de fisioterapia, uso de electroestimulación, fármacos asociados, presencia de dolor en la vida diaria, número de aplicaciones previas, ingreso a un programa de rehabilitación

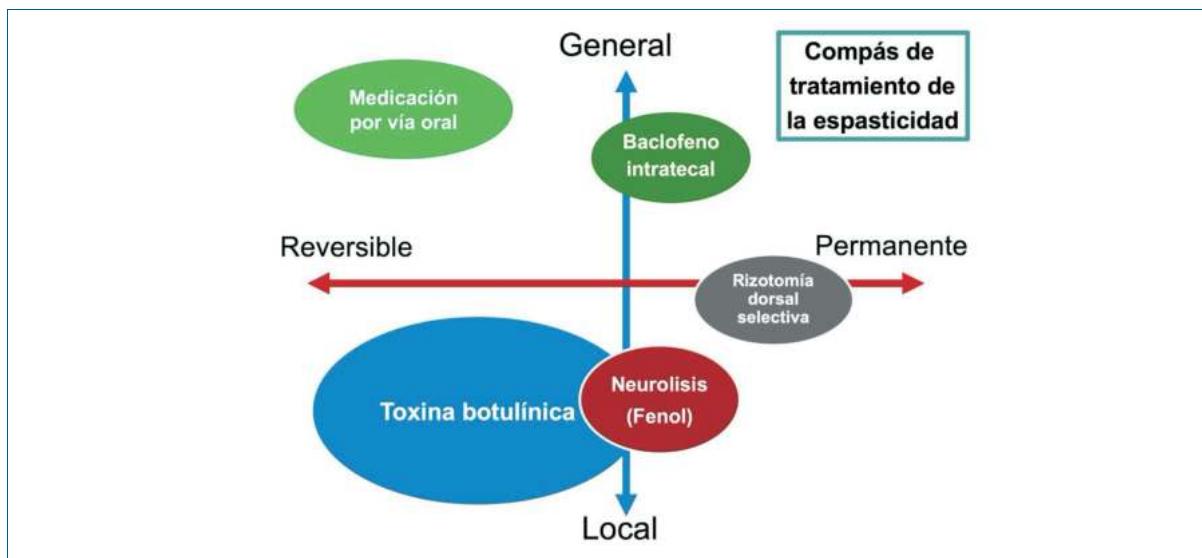


Figura 1. Opciones de tratamiento de la espasticidad en función de su carácter reversible vs. permanente y local vs. general.

en Teletón, dosis de TB, aplicación ecoguiada o no, presencia o no de efectos adversos.

Grado de espasticidad a nivel del tríceps sural: evaluada mediante el valor del ángulo de dorsiflexión del pie y la escala de Ashworth modificada. Se comparó la variación de la media de los ángulos según la edad, GMFCS inicial y uso o no de electroestimulación.

Calidad de la marcha: cambios evaluados por el grado de limitación funcional para la deambulación (medido con GMFCS) y por la valoración subjetiva por parte de los padres, previa y posteriormente a la aplicación de la TB. Esta última consistía en el registro en la historia clínica de lo referido por la madre y/o el padre como su impresión subjetiva acerca de si consideraban que, al mes de aplicada la TB, su hijo caminaba mejor, igual o peor que antes de la aplicación de la TB.

Todos estos datos fueron registrados en las historias clínicas por dos médicas fisiatras (EZ y LB) que atendieron a los pacientes en conjunto, disminuyendo considerablemente las posibilidades de diferencias interobservadores. Se elaboró un formulario de recolección de los datos específicamente para esta investigación.

Aspectos éticos: la investigación fue realizada con el aval de la Dirección Técnica del Centro Teletón y la aprobación del Comité de Ética de Facultad de Medicina, UDELAR. Se solicitó el consentimiento informado mediante comunicación telefónica con el parent/madre/tutor para la revisión de las historias clínicas.

Análisis estadístico: los resultados fueron analizados mediante el programa Prism. Se utilizaron el test de Student (T test) y one way Anova para comparar las variables continuas. Se consideró una diferencia estadística

significativa cuando el valor de $p < 0,05$. Con los datos obtenidos, se realizaron las gráficas con los valores de los ángulos de dorsiflexión del pie y la escala de Ashworth modificada en función del tiempo.

Resultados

De 48 pacientes con PC espástica GMFCS I-II-III que recibieron TB, se logró comunicación telefónica con 42 adultos responsables y se obtuvo el consentimiento informado verbal de todos ellos para participar del estudio. De los 42, se excluyeron 7 pacientes que tuvieron dos o más inasistencias a los controles. Considerando los pacientes que en el tiempo de estudio recibieron 2 aplicaciones de TBA (5 pacientes), se llegó a un total de 40 procedimientos para analizar (figura 2). En los casos de aplicación de TBA en ambos miembros inferiores la mejoría fue equivalente y se consideraron como un solo procedimiento.

Características de la población: los procedimientos de aplicación de TB se realizaron cuando los pacientes tenían una media de edad de 5,1 años (rango: 2-9 años). En los 5 pacientes a quienes se les realizaron dos aplicaciones de TB durante el período del estudio, el intervalo entre las aplicaciones tuvo una media de 8 meses (rango: 5,5-14 meses). Las otras características clínicas de la población se resumen en la tabla 1.

Aspectos relacionados con el tratamiento con TB: en relación a las dosis aplicadas, se administraron entre 10 a 20 UI/kg, teniendo en cuenta la marca comercial de toxina (Botox, Dyslor), siguiendo las recomendaciones publicadas en la literatura^(14,15). En la tabla 2 se especifican características relacionadas con el tratamiento con TB y los tratamientos coadyuvantes.

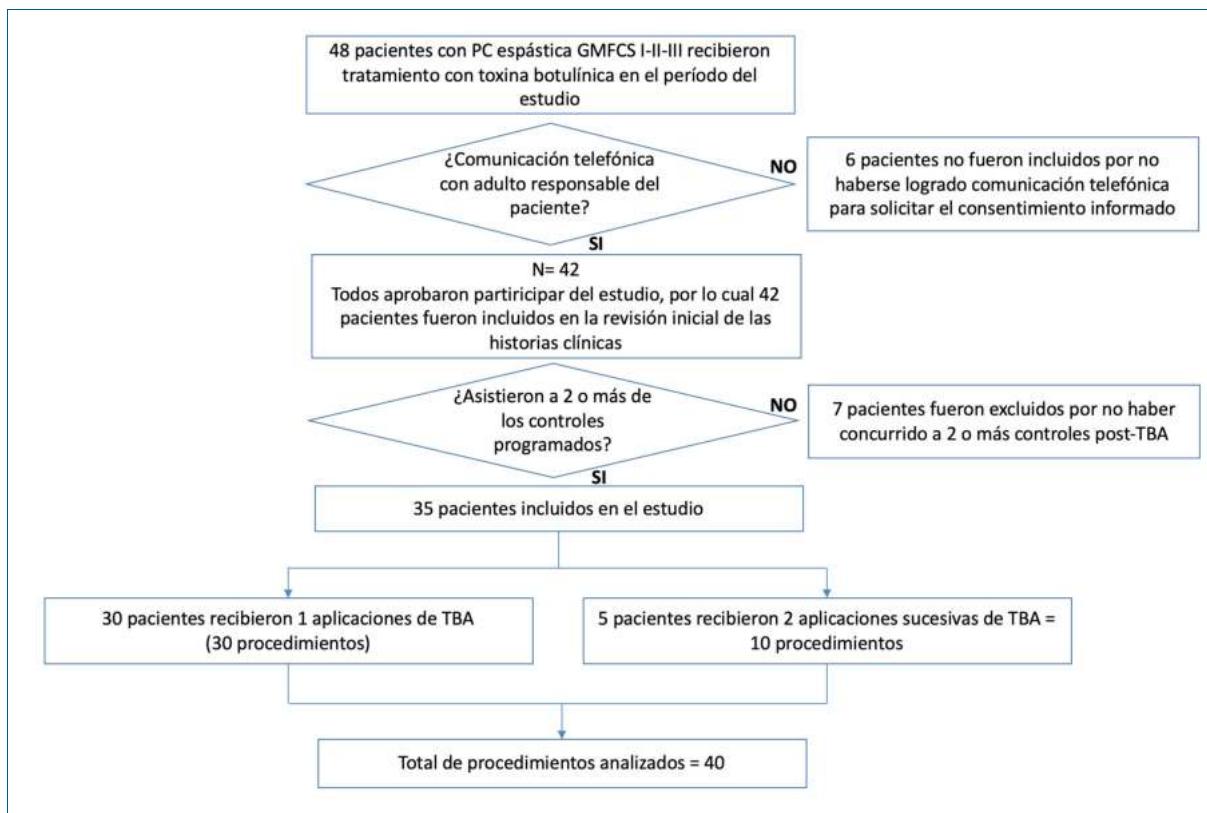


Figura 2. Flujograma de pacientes y procedimientos de toxina botulínica

Considerando las aplicaciones de TB, luego de 35/40 (87,5%) procedimientos, los pacientes ingresaron a un programa de rehabilitación en Teletón con una duración promedio de 3,8 semanas donde se realizaron intervenciones terapéuticas de fisioterapia e hidroterapia. En los restantes 5 procedimientos, no pudieron ingresar a un programa de rehabilitación por motivos familiares. La fisioterapia posterior al alta del programa de rehabilitación del Centro Teletón, fue realizada a continuación de 33 (82,5%) de los procedimientos, con una frecuencia promedio de 1,8 veces por semana. De los pacientes analizados, ninguno recibió fármacos asociados. En ninguna de las historias clínicas estaba registrado la presencia de dolor ni efectos adversos luego de la aplicación de TB.

Grado de espasticidad: la figura 3 ilustra las variaciones de la media del ángulo de dorsiflexión del pie medido con flexión y extensión de rodilla en función del tiempo.

1. Ángulo medido en flexión (figura 3): se encontró una mejoría significativa de los ángulos entre la evaluación previa a la aplicación de la TB y el primer control al mes post-TB ($p=0,0008$). Este efecto se mantuvo entre el primer y tercer mes, con una dife-

rencia no significativa ($p=0,60$). Por último, entre el tercer y sexto mes la variación de la medida del ángulo fue significativa ($p=0,007$).

2. Ángulo medido en extensión (figura 3): se encontró una mejoría significativa de los ángulos entre la evaluación previa a la aplicación de la TB y el primer mes post-TB ($p<0,0001$). La diferencia entre el primer y tercer mes no fue significativa ($p=0,19$). Por último, entre el tercer y sexto mes la variación de la medida del ángulo fue significativa ($p=0,0012$).
3. Uso de electroestimulación (figura 4):
 - Ángulo medido en flexión: no se encontró diferencia significativa de la media de los ángulos pre y postoxina entre los pacientes que recibieron o no electroestimulación ($p=0,9$).
 - Ángulo medido en extensión: A los 3 meses post-toxina, cuando se compara a los pacientes que recibieron electroestimulación con los que no recibieron, la diferencia fue significativa ($p=0,0038$) a favor del uso de electroestimulación. No se encontraron diferencias significativas ni al mes ni a los 6 meses.
4. Escala de Ashworth: se observó una disminución significativa entre la evaluación previa a la aplicación de la toxina y el primer mes postoxina (valor

Tabla 1. Características clínicas de la población de los pacientes incluidos.

	Pacientes (n = 35)	Procedimientos (n = 40)
Sexo		
Masculino	67,6 % (23)	65% (26)
Femenino	32,4% (12)	35% (14)
Residencia		
Montevideo	29,4% (10)	27,5% (11)
Interior	70,6% (25)	72,5% (29)
Tipo de PC		
Bilateral	77,2% (27)	77,5% (31)
Unilateral derecha	11,4% (4)	12,5% (5)
Unilateral izquierda	11,4% (4)	10% (4)
Causa de la PC		
Prenatal	34,3% (12)	35% (14)
Perinatal	31,4% (11)	35% (14)
Posnatal	2,9% (1)	2,5% (1)
Sin datos	31,4% (11)	27,5% (11)
Trastornos asociados		
0	68,6% (24)	75% (30)
1	14,3% (5)	10% (4)
2	11,4% (4)	12,5% (5)
3	5,7% (2)	2,5% (1)

p<0,0001). Entre el primer y tercer mes, dicha diferencia no fue significativa (valor p=0,43). Por último, entre el tercer y sexto, se observó un aumento estadísticamente significativo (p<0,0001) (figura 5).

5. Marca comercial, edad de los pacientes al inicio de la terapia, GMFCS: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la media de los ángulos de dorsiflexión del pie entre las marcas comerciales de TB Botox[®] y Dyslор[®] (p=0,45) (figura 6). Tampoco se encontraron diferencias significativas en la respuesta según la edad de los pacientes (p=0,17) o el GMFCS (p=0,12)

Calidad de la marcha

1. GMFCS: en 38 (95%) de los 40 procedimientos, la clasificación de GMFCS durante los controles posteriores (1, 3 y 6 meses) se mantuvo incambiada en

Tabla 2. Aspectos vinculados al tratamiento con toxina botulínica.

Dosis previas	
0	55% (22)
1	30% (12)
2	7,5% (3)
3	7,5% (3)
Tipo de férula (39/40 procedimientos)	
DAFO	71,8% (28/39)
AFO	28,2% (11/39)
Uso de férula (39/40 procedimientos)	
Marcha / Sueño	64,1% (25/39)
Marcha	15,4% (6/39)
Sueño	20,5% (8/39)
Uso de yesos	
No	62,5% (25)
Pretoxina	17,5% (7)
Intraprograma	2,5% (1)
Postoxina	17,5% (7)
Electroestimulación	
Sí	22,5% (9)
No	77,5% (31)
Aplicación ecoguiada	
Sí	17,5% (7)
No	82,5% (33)

comparación a la previa a aplicación de TB. En dos de los procedimientos se evidenció descenso de 1 punto del GMFCS al aplicar TB.

2. *Observación de los padres*: en 38 de los 40 procedimientos (95%), los padres refirieron percibir mejoría de la calidad de la marcha. En los dos procedimientos restantes, refirieron no haber observado cambios en la calidad de la marcha.

Discusión

Las inyecciones de TB a nivel del tríceps sural en niños pequeños con PC espástica se han utilizado para reducir la espasticidad transitoriamente, efecto que dura aproximadamente 6 meses, con un rango entre 4 y 12 meses^(6,16-20). De esta manera se procura mejorar la

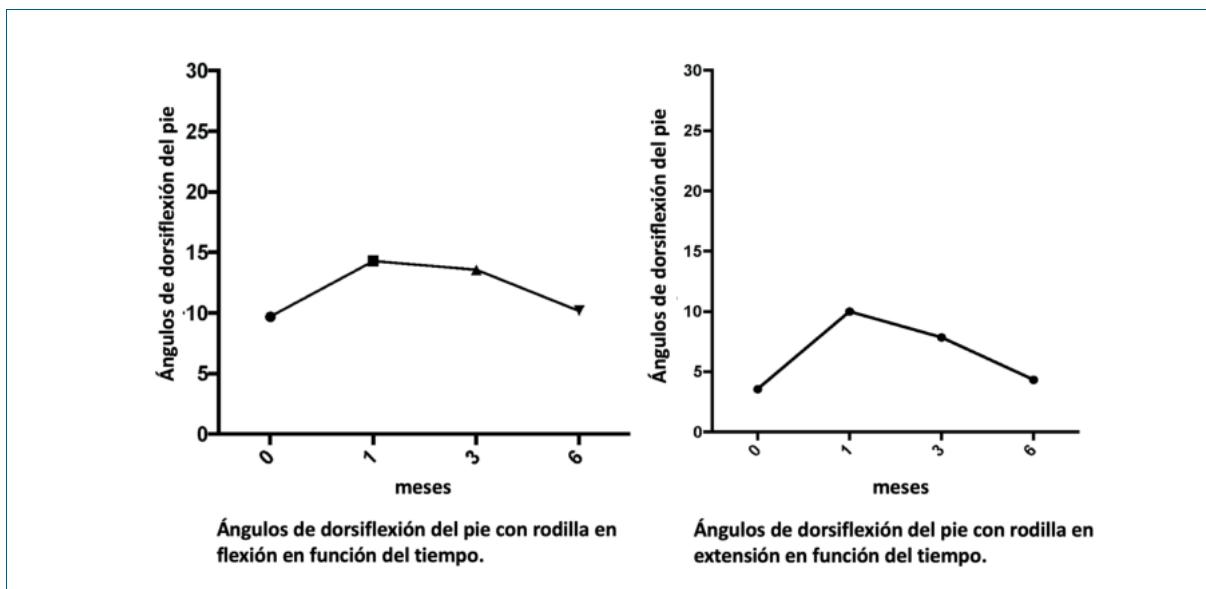


Figura 3. Ángulos de dorsiflexión del pie con rodilla en flexión y en extensión en función del tiempo

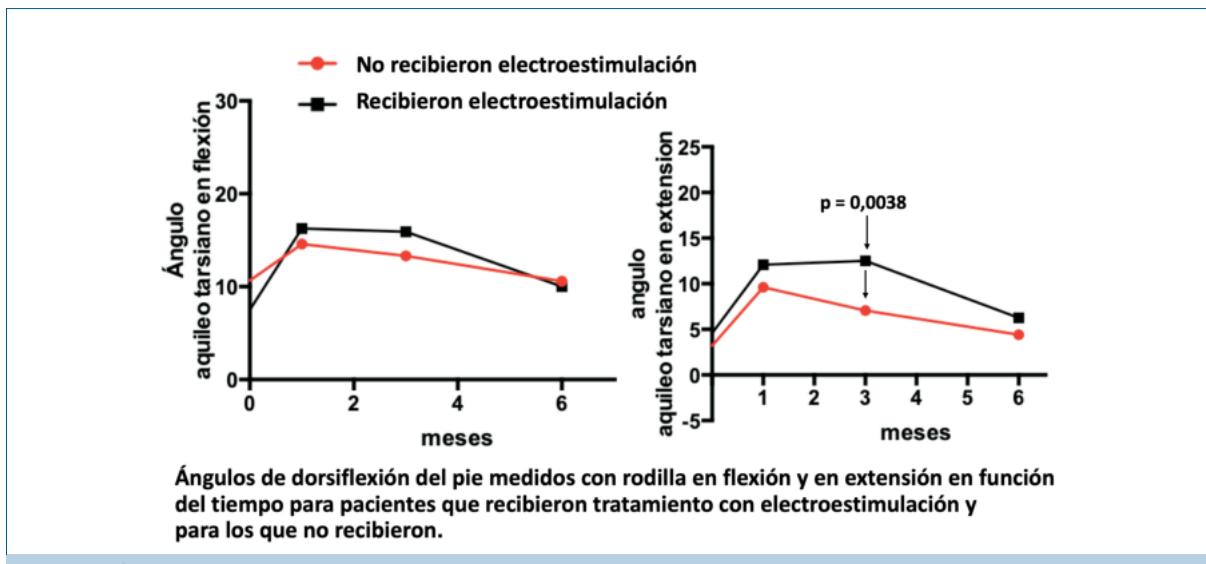


Figura 4. Ángulos de dorsiflexión del pie medidos con rodilla en flexión y en extensión en función del tiempo para pacientes que recibieron tratamiento con electroestimulación y para los que no recibieron.

marcha y postergar la necesidad de las cirugías ortopédicas hacia edades mayores, cuando el tratamiento quirúrgico es más efectivo, disminuyendo las probabilidades de que se necesiten reintervenciones quirúrgicas^(6,21). El objetivo principal de la presente investigación fue evaluar el efecto del tratamiento con TB asociada a programas de rehabilitación en pacientes con PC espásticas atendidos en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Uruguay. Se observó una buena respuesta al tratamiento con TB, tanto para el ángulo de dorsiflexión del pie con la rodilla en flexión como en

extensión, así como para la medida de la espasticidad a través del puntaje de la escala de Ashworth modificada. Para estas variables se observó una mejoría estadísticamente significativa entre la medida previa a la aplicación de toxina y la medida al mes de aplicación, efecto que se mantiene entre el primer y tercer mes, para finalmente observar una disminución del efecto entre el tercer y sexto mes, lo cual concuerda con la bibliografía internacional^(18,22). Asimismo, los padres percibieron una mejoría de la marcha luego del 95% de los procedimientos.

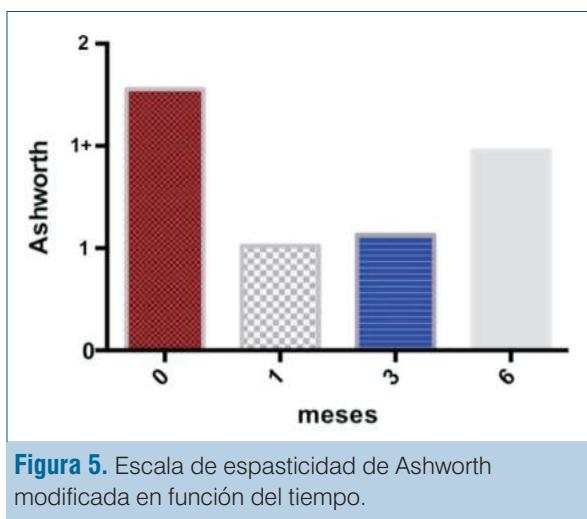


Figura 5. Escala de espasticidad de Ashworth modificada en función del tiempo.

De acuerdo a un estudio poblacional, el grado de espasticidad del tríceps sural aumenta en la mayoría de los niños con PC hasta los 5 años y, generalmente, tiende a disminuir a partir de esa edad hasta los 15 años^(20,23). Al mismo tiempo, casi el 90% de las habilidades motoras se alcanzan a los 5 años y el desarrollo de la función motora en niños con PC es máximo en los primeros 7 años de vida⁽¹⁸⁾. En este sentido, el abordaje más efectivo es indicar TB mientras el músculo se encuentre en la fase dinámica, previo al desarrollo de las contracturas musculares⁽¹⁸⁾, y el equino dinámico, causado por espasticidad del tríceps sural, es frecuentemente la primera indicación de tratamiento con TB en niños con PC a partir de los 2 años⁽²⁴⁾. Múltiples estudios han demostrado los efectos del tratamiento con TB en términos de reducción de la espasticidad, mejoría del rango de movimiento y en medidas de evaluación funcional^(20,24-26). En la mayoría de las revisiones sistemáticas se plantea que el tratamiento con TB debe recomendarse fuertemente^(3,17-19). Sin embargo, una revisión Cochrane publicada en 2019, al incluir sólo ensayos clínicos controlados, concluyó que la calidad de la evidencia encontrada sería de moderada a baja o muy baja para la mayoría de las medidas de resultado analizadas. Por otro lado, concluyó que el tratamiento es bien tolerado con tasas de efectos secundarios similares a los de los grupos placebo⁽¹⁵⁾.

Si analizamos los estudios en el marco de la Clasificación Internacional de Funcionamiento, Salud y Discapacidad de la OMS (CIF)^(27,28), la mayoría de los estudios sobre TB se centran en la evaluación de estructuras y funciones corporales a través de escalas de espasticidad (Ashworth modificada, Tardieu) y en el rango del movimiento articular medido a través del ángulo de dorsiflexión del pie, observando una mejoría en el corto plazo (1–3 meses) y una regresión a la línea de base en el

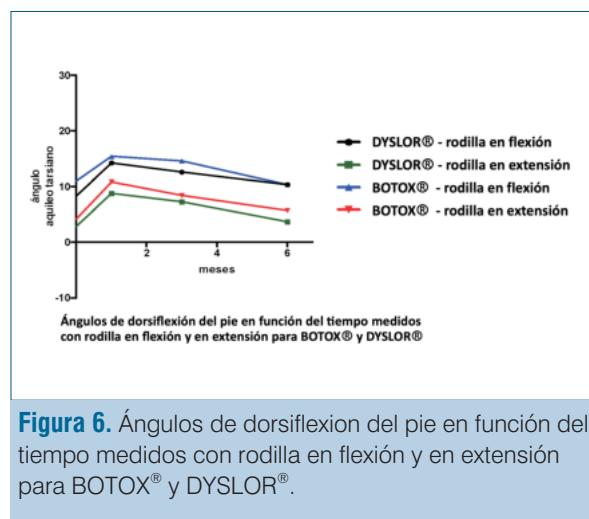


Figura 6. Ángulos de dorsiflexión del pie en función del tiempo medidas con rodilla en flexión y en extensión para BOTOX® y DYSLOR®.

mediano plazo (6–12 meses)⁽²⁹⁾, lo cual concuerda con los datos sobre respuesta al tratamiento de los niños atendidos en el Centro Teletón Uruguay. En los estudios que incluyen medidas de evaluación funcional, la mayoría utilizan la Gross Motor Function Measure (GMFM) y los parámetros de la marcha^(20,24). Si bien el uso de TB asociado a la fisioterapia produce un cambio positivo en la espasticidad y en la función de la marcha, y la asociación de las dos terapias parece tener un mayor efecto positivo en la espasticidad y en el rango del movimiento articular que la fisioterapia aislada, no está totalmente definido si esta mejoría adicional de la terapia combinada se traslada a la capacidad funcional, evaluada a través de escalas como el GMFCS o de parámetros de la marcha⁽²⁶⁾.

A partir de la indicación de TB a los 2 años, cuanto menor la edad de los niños, mayor la eficacia reportada^(24,30). Se considera que el momento óptimo para el tratamiento con TB es entre los 2 y los 5 años, durante el período de desarrollo neuromotor dinámico, ofreciendo la mayor probabilidad de modificar su curso. Esto lleva a una mayor respuesta, a un efecto más prolongado, a una reducción de las contracturas y a diferir las cirugías. En los niños mayores a 5 años, las respuestas son más limitadas, de menor duración y se ven influidas por la presencia de contracturas fijas⁽¹⁷⁾. En este sentido, la población de pacientes del Centro Teletón tuvo una media de edad de 5,1 años al momento de realizar la aplicación de TB, con un rango entre 2–9 años, mayor a la edad de aplicación ideal, lo cual podría haber incidido en el grado de respuesta a los tratamientos.

Otra variable que podría influir es el número de aplicaciones de TB realizadas a un mismo paciente. En una revisión sistemática, los niños con PC espástica presentaron mejorías funcionales especialmente después de las

primeras dos aplicaciones de TB^(20,29). Sin embargo, otros estudios observaron eficacia en la respuesta independientemente del número de aplicaciones de TB⁽¹⁸⁾. Por lo tanto, el efecto de múltiples aplicaciones de TB no está claro debido a que la evidencia no es coincidente. Los eventos adversos a continuación de las aplicaciones reiteradas de TB son de corto plazo, transitorios e infrecuentes⁽²⁹⁾. De los 40 procedimientos realizados en el Centro Teletón entre 2018 y 2019, 85% correspondió a la primera o segunda aplicación de TB.

Otros factores que influyen en la eficacia son la adecuada selección de los músculos a tratar, la definición de objetivos específicos apropiados por un equipo multidisciplinario y el abordaje integrado incluyendo la fisioterapia y el manejo con ortesis. Es necesario un abordaje integral, incluyendo terapias basadas en actividades y programas de fortalecimiento muscular intensivo para mejorar el reclutamiento muscular y prevenir sus efectos negativos sobre la atrofia muscular⁽¹⁷⁾. En el presente estudio, realizado en el Centro Teletón, los niños ingresaron a un programa de rehabilitación en Teletón a continuación de 35/40 procedimientos (87,5%) con una duración promedio de 3,8 semanas, se indicaron férulas luego de 39/40 procedimientos (97,5%), y se realizaron yesos luego de la aplicación de la TB a 8/40 (20%). La fisioterapia posterior al programa de rehabilitación en el Centro Teletón fue realizada a continuación de 33 procedimientos (82,5%), con una frecuencia promedio de 1,8 veces por semana, pero la información sobre estos tratamientos no estaba estandarizada, por lo cual no se analizaron dichos datos en la sección de resultados.

Molenaers y colaboradores publicaron un estudio observacional no controlado sobre 577 pacientes con PC que recibieron TB con fisioterapia y yesos/ortesis adicionales. Los resultados mostraron que la intensidad de la fisioterapia, los yesos y el aumento del uso de las ortesis, contribuyeron significativamente a un mejor resultado^(31,32). Choi y colaboradores investigaron la eficacia de la TB sobre la espasticidad y la función motora en 591 niños con PC espástica, de los cuales 425 (73,6%) eran GMFCS I-III, quienes recibieron predominantemente TB a nivel del tríceps sural. En esta serie, el tratamiento fue administrado predominantemente a niños entre 2 y 6 años de edad. La mayor eficacia de la TB fue observada en los niños de menor edad, cuando se aplicó la TB a nivel distal (tríceps sural) y en la primera o en hasta la segunda o tercera aplicación⁽²⁰⁾. En relación al intervalo entre aplicaciones sucesivas de TB, se requiere un mínimo de 3 meses entre dos aplicaciones de TB⁽²⁴⁾ pero se consideran intervalos entre 3 y 12 meses⁽²⁹⁾. Dos ensayos clínicos investigaron la frecuencia de las inyecciones de TB para la marcha espástica en equino. Ambos estudios compararon un esquema de tres aplicaciones

por año (cada 4 meses) con otro esquema de una inyección por año, reportando que la aplicación anual fue tan efectiva y con menos efectos adversos que las inyecciones cada 4 meses^(33,34). El mayor beneficio del esquema de una vez al año coincidiría con los hallazgos en modelos animales en los cuales las inyecciones más frecuentes causaron daños acumulativos en términos de atrofia muscular, debilidad, pérdida de elementos contráctiles y fibrosis⁽⁶⁾. En los 5 pacientes que recibieron dos aplicaciones de TB en el Centro Teletón durante el período del estudio, el intervalo entre ellas tuvo una media de 8 meses, con un rango entre 5,5 y 14 meses, básicamente dentro de lo reportado en la bibliografía internacional.

En nuestro estudio se observó que, a los tres meses post toxina, el ángulo de dorsiflexión en extensión de los niños que recibieron electroestimulación fue significativamente mayor al de los que no. Esto podría traducir un beneficio adicional al efecto de la toxina y sería interesante caracterizar más profundamente el efecto de la electroestimulación en un futuro estudio. Este beneficio fue encontrado en un estudio con 18 pacientes tratados con TB, 7 de los cuales recibieron tratamiento coadyuvante con electroestimulación y mostraron mejoría significativa en relación a quienes no lo recibieron, con un seguimiento de 3 meses postaplicación⁽³⁵⁾. Sin embargo, otros dos ensayos clínicos controlados no mostraron ningún efecto adicional en términos de reducir la espasticidad o mejorar la marcha, por lo cual en una revisión sistemática recomiendan no realizar la electroestimulación⁽¹⁹⁾.

Este estudio presenta limitaciones relacionadas con el hecho de que se trata de un estudio descriptivo retrospectivo, y por ello no se registraron algunos datos que podrían considerarse relevantes. En cuanto al marco conceptual de la CIF, podemos considerar, en primer lugar, aquellas medidas relacionadas con las estructuras y funciones corporales. Para evaluar clínicamente la espasticidad, además de la escala de Ashworth modificada, se podría incorporar otra escala como la de Tardieu^(20,36). Para evaluar la fuerza muscular funcional de los miembros inferiores, se puede utilizar la prueba de sentado a parado (*Sit-to-Stand Test* o *STS test*) en el cual el niño tiene que lograr pasar de la posición sentada con los pies apoyados contra el piso a la posición de pie sin utilizar sus brazos ni otra asistencia, procurando alcanzar el máximo número de repeticiones en 30 segundos⁽³²⁾. Para la evaluación de la función motora de los miembros inferiores, se puede considerar la aplicación de escalas validadas como la GMFM, el dominio de movilidad del Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI) y el dominio de funcionamiento de la Canadian Occupational Performance Measure (COPM)⁽⁶⁾. Considerando la actividad del des-

plazamiento autónomo, existen escalas específicas de la función de la marcha como *Edinburgh Visual Gait Analysis Scale*⁽³⁷⁾, *Physicians Rating Scale* (PRS), *Gait Assessment for Ambulant Children* u *Observational Gait Scale* (OGS)⁽⁶⁾. Después de los 6 años, los análisis cuantificados del movimiento (registros en video, velocidad de la marcha, simetría de los pasos o no, cinemática y cinética de la marcha, electromiografía) pueden objetivar las alteraciones en la marcha, las repercusiones de la espasticidad sobre el movimiento y la eficacia del tratamiento⁽²⁴⁾. Considerando la autopercepción de los pacientes y la de sus familias, la *Canadian Occupational Performance Measure* (COPM) es una evaluación subjetiva –referida por el paciente– diseñada para detectar cambios en el funcionamiento ocupacional a lo largo del tiempo. La COPM puede permitir identificar objetivos funcionales relevantes para el paciente para ser considerados, por ejemplo, en la *Goal Attainment Scale* (GAS)⁽⁶⁾. La escala GAS es una medida de resultado reportada subjetivamente por el paciente que mide el grado en el cual los objetivos individualizados de la terapia son alcanzados⁽³⁸⁾. Para cada niño se recomienda establecer objetivos específicos, medibles y relevantes con los objetivos en la categoría de actividad de la CIF, en diálogo entre las familias y los terapistas físicos. Para la TB, habitualmente son evaluados a las 12 y 24 semanas⁽⁶⁾. Otros dominios dentro del marco conceptual de la CIF, como la participación, pueden ser medidos mediante la Medida de Participación y Entorno para Niños y Jóvenes (*Participation and Environment Measure for Children and Youth*, PEM-CY), un cuestionario respondido por los padres que examina 25 actividades relacionadas con la participación y los factores del entorno que afectan la participación en los niños en tres contextos: el hogar, la escuela y la comunidad⁽³⁹⁾. En los últimos años se ha jerarquizado la importancia de evaluar también la calidad de vida, preferiblemente por puntajes desarrollados específicamente para niños con PC, tales como *Cerebral Palsy Quality of Life Questionnaire* (CPQOL)⁽¹⁵⁾. En los programas de rehabilitación, se recomienda la incorporación de medidas de satisfacción con el tratamiento, con escalas tales como el dominio de satisfacción de la COPM, o la percepción de los cuidadores sobre la efectividad de la intervención, ya sea por cuestionarios subjetivos o por escalas validadas tales como la *Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities* (CPCHILD)^(15,40). En relación a la percepción subjetiva por parte de los padres de la respuesta al tratamiento en este estudio, se destaca que en el 95% de los procedimientos refirieron una mejoría en la marcha. Sería importante incluir en el seguimiento de los pacientes algunas de estas escalas antes mencionadas, para mejorar la información sobre los cambios y determinar con mayor precisión la valoración de la mejoría de la marcha expresada por los

niños/as y sus cuidadores. Además, debe considerarse la importancia de realizar seguimientos a largo plazo. Nuestro estudio, y la mayoría de los estudios publicados, evalúan los resultados a corto plazo, existiendo escasas descripciones de los efectos a largo plazo⁽¹⁷⁾.

Como conclusión, la aplicación de TBA a los pacientes que se atienden en el Centro Teletón mostró resultados positivos, comparables con los reportados en la bibliografía internacional. Estudios prospectivos podrían permitir un registro sistemático de diferentes variables no incorporadas en el presente estudio, incluyendo escalas funcionales, de participación y de calidad de vida, que permitirían un análisis más completo de su impacto.

Abstract

Introduction: cerebral palsy (CP) is the most common source of motor disability in children and adolescents. In 85% of cases, the prevailing motor manifestation is spasticity. Botulinum toxin Type A injections (TB-A) have been used to reduce spasticity in children with cerebral palsy (CP). There are no studies at the national level that show whether the results are comparable to those reported in literature.

Objective: to determine the effect of TB-A therapy in the triceps surae along with the physical rehabilitation in children with spastic cerebral palsy (CP) during 2017-2018 at the Teletón Children's Rehabilitation Center, Uruguay.

Method: retrospective, descriptive study of a single cohort with a longitudinal follow-up was conducted, through the review of medical records belonging to patients with CP with independent or assisted gait, who received TB-A therapy to treat sural triceps spasticity during 2017-2018.

Results: 40 TB-A injection procedures were analysed. A good response was observed one month and three months after being treated with TB-A, evidencing improvement in the dorsiflexion angle between the foot and the knee in flexion and extension, improvement on the modified Ashworth spasticity scale score and, in 95% of procedures, the subjective perception of parents. The effect was observed to decrease towards 6 months after the procedure.

Conclusion: application of TB-A at the Teletón Center shows positive results, comparable to those reported by international bibliography.

Resumo

Introdução: a paralisia cerebral (PC) é a causa mais freqüente de deficiência motora em crianças e adolescentes. Em 85% dos casos, a manifestação motora predominante é a espasticidade. As injeções de toxina bo-

tulínica tipo A (TB-A) têm sido usadas para reduzir a espasticidade em crianças com PC. Não há pesquisas nacionais que verifiquem se os resultados são comparáveis aos relatados na literatura.

Objetivo: determinar o efeito do tratamento da TB-A no tríceps sural em conjunto com a reabilitação física em crianças com PC espástica durante os anos 2017-2018 no Centro de Rehabilitación Infantil Teletón, Uruguay.

Métodos: estudo descritivo, retrospectivo, com coorte histórica única com acompanhamento longitudinal, realizado por meio da revisão de prontuários de pacientes com PC com deambulação independente ou assistida que receberam tratamento com TB-A para o tratamento da espasticidade do tríceps sural, no período 2017-2018.

Resultados: 40 procedimentos de injeção de TB-A foram analisados. Observou-se boa resposta um mês e três meses após o tratamento com TB-A, com melhora no ângulo de dorsiflexão do pé com o joelho em flexão e extensão, melhora no escore da escala de espasticidade de Ashworth modificada e, em 95% dos procedimentos, a partir da percepção subjetiva dos pais. Uma diminuição no efeito foi observada 6 meses após a aplicação.

Conclusão: a aplicação do TB-A no Centro de Rehabilitación Infantil Teletón apresentou resultados positivos, comparáveis aos relatados na literatura internacional.

Bibliografía

1. Paneth N. Establishing the diagnosis of cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51(4):742-8.
2. Novak I, Hines M, Goldsmith S, Barclay R. Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy. *Pediatrics* 2012; 130(5):e1285-312.
3. Novak I, Morgan C, Fahey M, Finch-Edmondson M, Galea C, Hines A, et al. State of the evidence traffic lights 2019: systematic review of interventions for preventing and treating children with cerebral palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2020; 20(2):3.
4. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007; 109:8-14.
5. Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, Miller G, Sandler A, Shevell M, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004; 62(6):851-63.
6. Multani I, Manji J, Hastings-Ison T, Khot A, Graham K. Botulinum toxin in the management of children with cerebral palsy. *Paediatr Drugs* 2019; 21(4):261-81.
7. Smith LR, Pichika R, Meza RC, Gillies AR, Baliki MN, Chambers HG, et al. Contribution of extracellular matrix components to the stiffness of skeletal muscle contractures in patients with cerebral palsy. *Connect Tissue Res* 2021; 62(3):287-98.
8. Schwabe AL. Comprehensive care in cerebral palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2020; 31(1):1-13.
9. Christine C, Dolk H, Platt MJ, Colver A, Prasauskiene A, Krageloh-Mann I; SCPR Collaborative Group. Recommendations from the SCPE collaborative group for defining and classifying cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007; 109:35-8.
10. Krageloh-Mann I. Cerebral palsy and related movement disorders. En: Arzimanoglou A, O'Hare A, Johnston MV, Ouverier R, eds. *Aicardi's Diseases of the nervous system in childhood*. 4th ed. London: Mac Keith Press, 2018:347-74.
11. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39(4):214-23.
12. Morris C. Definition and classification of cerebral palsy: a historical perspective. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007; 109:3-7.
13. Graham D, Paget SP, Wimalasundera N. Current thinking in the health care management of children with cerebral palsy. *Med J Aust* 2019; 210(3):129-35.
14. Love SC, Novak I, Kentish M, Desloovere K, Heinen F, Molenaers G, et al. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. *Eur J Neurol* 2010; 17(Suppl 2):9-37.
15. Blumetti FC, Bellotti JC, Tamaoki MJ, Pinto JA. Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 10(10):CD001408.
16. Novak I. Therapy for children with cerebral palsy: who, what, and how much? *Dev Med Child Neurol* 2020; 62(1):17.
17. Franki I, Bar-On L, Molenaers G, Van Campenhout A, Craenen K, Desloovere K, et al. Tone reduction and physical therapy: strengthening partners in treatment of children with spastic cerebral palsy. *Neuropediatrics* 2020; 51(2):89-104.
18. Mirska A, Kulak W, Okurowska-Zawada B, Dmitruk E. Effectiveness of multiple botulinum toxin sessions and the duration of effects in spasticity therapy in children with cerebral palsy. *Childs Nerv Syst* 2019; 35(1):141-7.
19. Mathevon L, Bonan I, Barnais JL, Boyer F, Dinomais M. Adjunct therapies to improve outcomes after botulinum toxin injection in children: a systematic review. *Ann Phys Rehabil Med* 2019; 62(4):283-90.
20. Choi JY, Kim SK, Park ES. The effect of botulinum toxin injections on gross motor function for lower limb spasticity in children with cerebral palsy. *Toxins (Basel)* 2019; 11(11):651.

21. **Read FA, Boyd RN, Barber LA.** Longitudinal assessment of gait quality in children with bilateral cerebral palsy following repeated lower limb intramuscular Botulinum toxin-A injections. *Res Dev Disabil* 2017; 68:35-41.
22. **Gallego-Antúnez A, Rodríguez-Bonache MJ.** Revisión sistemática de la eficacia del tratamiento combinado de fisioterapia junto con toxina botulínica tipo A en la espasticidad de miembros inferiores en niños con parálisis cerebral. *Rehabilitación* 2016; 50(2):95-107.
23. **Linden O, Hagglund G, Rodby-Bousquet E, Wagner P.** The development of spasticity with age in 4,162 children with cerebral palsy: a register-based prospective cohort study. *Acta Orthop* 2019; 90:286-91.
24. **Hareb F, Bertoncelli CM, Rosello O, Rampal V, Solla F.** Botulinum toxin in children with cerebral palsy: an update. *Neuropediatrics* 2020; 51(1):1-5.
25. Aktaç E, Ömeroğlu H. Botulinum toxin type A injection increases range of motion in hip, knee and ankle joint contractures of children with cerebral palsy. *Eklem Hastalik Cerrahisi* 2019; 30(2):155-62.
26. **Yana M, Tutuola F, Westwater-Wood S, Kavlak E.** 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(2):175-89.
27. **Organización Mundial de la Salud.** Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud: versión para la infancia y adolescencia: CIF-IA. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2011.
28. **Schiariti V, Longo E, Shoshmin A, Kozhushko L, Bess-trashnova Y, Król M, et al.** Implementation of the International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF) Core Sets for children and youth with cerebral palsy: global initiatives promoting optimal functioning. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15(9):1899.
29. Kahraman A, Seyhan K, Deðer Ü, Kutlutürk S, Mutlu A. Should botulinum toxin A injections be repeated in children with cerebral palsy? A systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58(9):910-7.
30. **Fazzi E, Maraucci I, Torrielli S, Motta F, Lanzi G.** Factors predicting the efficacy of botulinum toxin-A treatment of the lower limb in children with cerebral palsy. *J Child Neurol* 2005; 20(08):661-6.
31. **Molenaers G, Fagard K, Van Campenhout A, Desloovere K.** Botulinum toxin A treatment of the lower extremities in children with cerebral palsy. *J Child Orthop* 2013; 7:383-7.
32. **Schafroth F, Pangalila R, Sneekes EM, Catsman C, Becher J, Horemans H, et al.** Intramuscular botulinum toxin prior to comprehensive rehabilitation has no added value for improving motor impairments, gait kinematics and goal attainment in walking children with spastic cerebral palsy. *J Rehabil Med* 2018; 50(8):732-42.
33. **Kanovsky P, Bares M, Severa S, Richardson A.** Long-term efficacy and tolerability of 4-monthly versus yearly botulinum toxin type A treatment for lower-limb spasticity in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51(6):436-45.
34. **Hastings-Ison T, Blackburn C, Rawicki B, Fahey M, Simpson P, Baker R, et al.** Injection frequency of botulinum toxin A for spastic equinus: a randomized clinical trial. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58(7):750-7.
35. **Kang BS, Bang MS, Jung SH.** Effects of botulinum toxin A therapy with electrical stimulation on spastic calf muscles in children with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; 86(11):901-6.
36. **Gracies JM, Burke K, Clegg NJ, Browne R, Rushing C, Fehlings D, et al.** Reliability of the Tardieu Scale for assessing spasticity in children with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91(3):421-8.
37. **Read HS, Hazlewood ME, Hillman SJ, Prescott RJ, Robb JE.** Edinburgh visual gait score for use in cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 2003; 23(3):296-301.
38. **Hanlan A, Mills P, Lipson R, Finlayson H.** Interdisciplinary spasticity management clinic outcomes using the Goal Attainment Scale: a retrospective chart review. *J Rehabil Med* 2017; 49(5):423-30.
39. **Valentine J, Davidson SA, Bear N, Blair E, Paterson L, Ward R, et al.** A prospective study investigating gross motor function of children with cerebral palsy and GMFCS level II after long-term Botulinum toxin type A use. *BMC Pediatr* 2020; 20(1):7.
40. **Narayanan UG, Fehlings D, Weir S, Knights S, Kiran S, Campbell K.** Initial development and validation of the Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities (CPCHILD). *Dev Med Child Neurol* 2006; 48(10): 804-12.

Contribución de autores

Alfredo Cerisola, ORCID 0000-0003-1277-2828. Concepción, diseño, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.
 Maite Borderre, ORCID 0000-0001-6383-7623. Diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados.
 Facundo Carranza, ORCID 0000-0002-3905-1652. Diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados.
 Camilo Cuadro, ORCID 0000-0001-6069-1032. Diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados.
 Sofía Cures, ORCID 0000-0002-5120-3276. Diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados.
 Lucía Quintela, ORCID 0000-0002-2197-3552. Diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados.
 Micaela Vázquez, ORCID 0000-0001-9174-9399. Diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados.
 Elizabeth Suárez, ORCID 0000-0003-3901-8681. Concepción, diseño, interpretación de los resultados, revisión crítica.
 Ligia Bacchetta, ORCID 00002-0003-0016-6046. Concepción, diseño, interpretación de los resultados, revisión crítica.