

Efectividad de la terapia farmacológica oral utilizada para el tratamiento del control postural en niños con parálisis cerebral disquinética: una revisión sistemática

ERWIN QUIJADA M¹, PAULA NAHUELHUAL C², KARIN ROTTER P².

¹Residente de Medicina Física y Rehabilitación Universidad del Desarrollo.

²Dirección de Investigación y Desarrollo Teletón Chile.

Correspondencia a:
Erwin Quijada M.
E mail: equijada@gmail.com

Recibido: 27 de abril de 2016

Aceptado: 8 de junio de 2016

ABSTRACT

Effectiveness of oral pharmacologic therapy used for treatment of postural control in children with dyskinesic cerebral palsy (DCP): A systematic review

Objective: To evaluate the effectiveness of oral pharmacologic therapy in improving postural control and functionality in patients with DCP, with less than 20 years old, compared with any therapy or placebo. **Methods:** Randomized clinical trials and quasi-experimental with no restriction in publication date or language were included. The search was conducted in PubMed, EMBASE, The Cochrane Library (CENTRAL), Virtual Health Library (LILACS, SCIELO), ClinicalTrials.gov and Opengrey. The risk of bias was assessed according to the Cochrane Handbook for Interventions Systematic Reviews. **Results:** 3 cross-over studies were included, according to the established criteria. The three drugs that were analyzed were: levodopa, and trihexyphenidyl and tetrabenazine, compared to placebo. No study had significant favorable results for the use of the drug over placebo. **Conclusion:** At the moment there is no evidence to support the use of oral medication in patients with DCP, based on the small number of high quality studies found, it is necessary to increase research on oral pharmacologic therapy in this group of patients

Key words: Cerebral palsy, choreoathetosis, dystonia, trihexyphenidyl, levodopa, tetrabenazine.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la efectividad del tratamiento farmacológico oral destinado a mejorar el control postural y la funcionalidad en pacientes con parálisis cerebral disquinética (PCD) menores de 20 años comparado con cualquier terapia o placebo. **Métodos:** Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y cuasi experimentales sin restricción de fecha de publicación o lenguaje. La búsqueda se realizó en Pubmed, EMBASE, The Cochrane Library (CENTRAL), Biblioteca Virtual de la Salud (LILACS, SCIELO), ClinicalTrials.gov y Opengrey. El riesgo

de sesgo fue evaluado de acuerdo al Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones. **Resultados:** Se incluyeron 3 estudios cross-over de acuerdo a los criterios establecidos. Los tres fármacos analizados fueron: levodopa, tetrabenazina y trihexifenidilo, comparados con placebo. Ningún estudio tuvo resultados favorables de manera significativa para el uso del medicamento sobre placebo. **Conclusión:** Por el momento no existe evidencia que sustente el uso de la medicación oral en los pacientes con PCD en base al escaso número de estudios de alta calidad encontrados, siendo necesario que se aumente la investigación sobre el tratamiento farmacológico oral en este grupo de pacientes. Registro PROSPERO: CRD42015027576.

Palabras clave: Parálisis cerebral, coreoatetosis, distonía, trihexifenidilo, levodopa, tetrabenazina.

Introducción

La parálisis cerebral (PC) engloba un grupo heterogéneo de desórdenes del movimiento y la postura que causan limitación de la actividad y que se atribuye a una lesión no progresiva, de inicio temprano en un cerebro en desarrollo del feto o el niño¹.

Su prevalencia global se ha mantenido en los últimos años a pesar del aumento de la supervivencia de recién nacidos prematuros en riesgo en 2,11 por cada 1.000 nacidos vivos².

De acuerdo al tipo de trastorno motor predominante la PC se clasifica en espástica, disquinética, atáxica y mixta³. El tipo disquinético se caracteriza por presentar patrones anormales de la postura y/o movimiento involuntarios, recurrentes y en ocasiones estereotipados con persistencia de reflejos arcaicos; este tipo clínico a su vez se subdivide en distónico y coreoatetóxico⁴. A menudo la PCD puede acompañarse de espasticidad, pero esta no llega a ser una característica predominante. Sin embargo, la diferencia clínica entre espasticidad y distonía puede ser un gran desafío en algunos casos⁵ y por ello si el patrón clínico principal no queda claro se clasifica como mixto³.

La PCD provoca gran compromiso motor, incluso mayor que el tipo espástico, afectando de forma importante la funcionalidad de los niños⁶. Lin J. P. reportó recientemente una alta proporción de formas graves con GMFCS IV y V en este grupo de pacientes⁷. Además es frecuente que la PCD esté asociada a déficit de aprendizaje, epilepsia, trastornos del habla

y deglución⁶ que aumentan su compromiso funcional.

El tratamiento debe tener en consideración los síntomas y los signos clínicos, pero también la limitación funcional que conllevan, la discapacidad o la limitación en la vida social, en la realización de actividades propias de su edad⁸.

El tratamiento del trastorno motor está fundamentado en 4 pilares: fisioterapia, ortesis-sistemas de adaptación, fármacos y tratamiento quirúrgico (ortopedia y neurocirugía)⁹.

Para el tratamiento de la PCD se ha empleado terapia no farmacológica que busca favorecer la neuroplasticidad a través del aprendizaje motor¹⁰, para ello se utilizan técnicas como restricción de movimiento con órtesis, refuerzo negativo y desensibilización, que han mostrado efectividad en algunos estudios pero con pocos pacientes¹¹.

Debido al difícil manejo para reducir la hiperactividad muscular de estos pacientes se recurre también al tratamiento farmacológico oral con medicamentos como levodopa a través de la optimización de la función de los ganglios basales dañados aumentando la cantidad de neurotransmisor disponible. Su empleo ha mostrado sutiles mejoras en cuanto al control oro-motor y de tronco, reducción de espasmos extensores y funcionalidad de miembro superior¹². El trihexifenidilo, un agente anticolinérgico que actúa a nivel de ganglios basales probablemente es el antidistónico con más beneficios. En un estudio retrospectivo con 22 pacientes usando trihexifenidilo Hoon A.H. mostró discretas mejoras, principalmente en funcionalidad de miembro

superior y lenguaje expresivo en un grupo reducido de pacientes¹³. También se utilizan fármacos como baclofeno y benzodiacepinas, que mediante unión a receptores GABA, logran una inhibición presináptica y disminuyen la hiperactividad muscular⁸.

Sin embargo, la respuesta a la terapia farmacológica en general es muy variable e impredecible antes de iniciar el tratamiento, lo que dificulta la correcta elección del fármaco.

Por otra parte, existen otras alternativas para el control motor en pacientes con PCD como la toxina botulínica usada por vía intramuscular cuando la distonía es más focalizada. También se han utilizado procedimientos más invasivos y de mayor costo económico como la bomba de baclofeno intratecal y la estimulación cerebral profunda, pero con resultados preliminares muy variables. Estos tratamientos se reservan para pacientes refractarios donde no han sido efectivas las otras terapias¹⁴.

Pese a todo, el tratamiento farmacológico oral sigue siendo de menor costo y de primera línea, pero aun así las recomendaciones no están bien estandarizadas en cuanto a la mejor selección y progresión de fármacos a utilizar en niños con PCD⁸⁻¹⁵.

El objetivo de esta revisión es evaluar la efectividad del tratamiento farmacológico oral destinado a mejorar el control postural y la funcionalidad en pacientes con PCD menores de 20 años.

Métodos

Esta revisión sistemática se realizó siguiendo las recomendaciones de la Colaboración Cochrane¹⁶ y su protocolo fue registrado previamente en PROSPERO 2015: CRD42015027576.

Criterios de selección de los estudios

Tipos de estudios

Ensayos clínicos aleatorizados y cuasi experimentales¹⁷.

Tipos de participantes

Niños con diagnóstico de PCD (distónica o coreoatetósica) y/o mixta menores de 20 años.

Tipos de intervención

Terapia farmacológica oral con agentes dopaminérgicos: levodopa, carbidopa, tetra-benazina y haloperidol; agentes anticolinérgicos: trihexifenidilo; relajantes musculares: baclofeno y benzodiacepinas: diazepam y clonazepam.

Tipos de resultados

Resultados primarios

- a) *Control postural*: Definido como la capacidad de mantener el centro de masa sobre la base de apoyo durante una postura estática o en movimiento y de equilibrarse frente a amenazas externas¹⁸. Para esto se considerará cualquier sistema de medición cuantitativo empleado, ya sea a través de escalas universales o definidas por los propios autores. Este ítem incluye escalas específicas de distonía.
- b) *Funcionalidad global*: Estudios que utilicen cualquier escala de funcionalidad global que consideren los autores; por ejemplo WeeFIM y PEDI.
- c) *Funcionalidad específica*: Se consideran escalas específicas de funcionalidad de miembro superior y/o inferior.

Resultados secundarios

- a) *Calidad vida*: Cualquier medición cuantitativa que evalúe calidad de vida con respecto al estado de salud o percepción de resultado de tratamiento realizado por parte de los pacientes y/o cuidadores.
- b) *Participación*: Se consideran sólo mediciones cuantitativas de participación.
- c) *Efectos adversos a medicamentos*: Se describirán si se reportan por los ensayos analizados.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos biomédicas: Pubmed, EMBASE, The Cochrane Library (CENTRAL), Biblioteca Virtual de la Salud (LILACS, SCIELO), ClinicalTrials.gov y Opengrey.

La estrategia de búsqueda a utilizar se resume en el anexo (Anexo 1). Esta estrategia se adaptó a las distintas bases de datos utilizadas (Anexo 2).

Además de la búsqueda electrónica señalada se consideró realizar una búsqueda manual en la bibliografía de revisiones sistemáticas encontradas.

Recolección y análisis de datos

Todos los artículos obtenidos en la búsqueda fueron evaluados de forma independiente por dos revisores para valorar su relevancia revisando título y resumen de cada publicación y para determinar si cumplían los criterios de inclusión. Aquellos estudios donde existió discrepancia fueron analizados por un tercer revisor quien decidió su selección. Este proceso se realizó a través del software <http://abstractr.cbm.brown.edu/>. Los artículos seleccionados se analizaron con texto completo y se incluyeron en el estudio aquellos que cumplían con los criterios de inclusión previamente descritos.

Extracción de datos

La extracción de datos se ejecutó de acuerdo a los siguientes criterios: 1) diseño del estudio; 2) participantes; 3) intervención; 4) control; 5) resultados primarios y secundarios.

Evaluación del riesgo de sesgo

La calidad metodológica de los ensayos seleccionados fueron evaluados de acuerdo con los métodos establecidos por el Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones¹⁶.

Análisis de subgrupos

Se acordó realizar análisis de subgrupos en pacientes con PC distónica y coreoatetósica si los estudios encontrados lo permitían.

Resultados

Selección de los estudios

Se obtuvo 738 artículos luego de la búsqueda descrita, y 685 al eliminar duplicados, que se sometieron a revisión de título y resumen; los 21 resultantes pasaron a lectura de texto completo y extracción de datos. No se pudieron obtener 2 publicaciones (Smith MC. 1964 - Claverie P. 1968) debido a que no estaban disponibles en la web¹⁹⁻²⁰. De acuerdo a los criterios de inclusión previamente establecidos se incluyeron 3 artículos en el análisis (Figura 1).

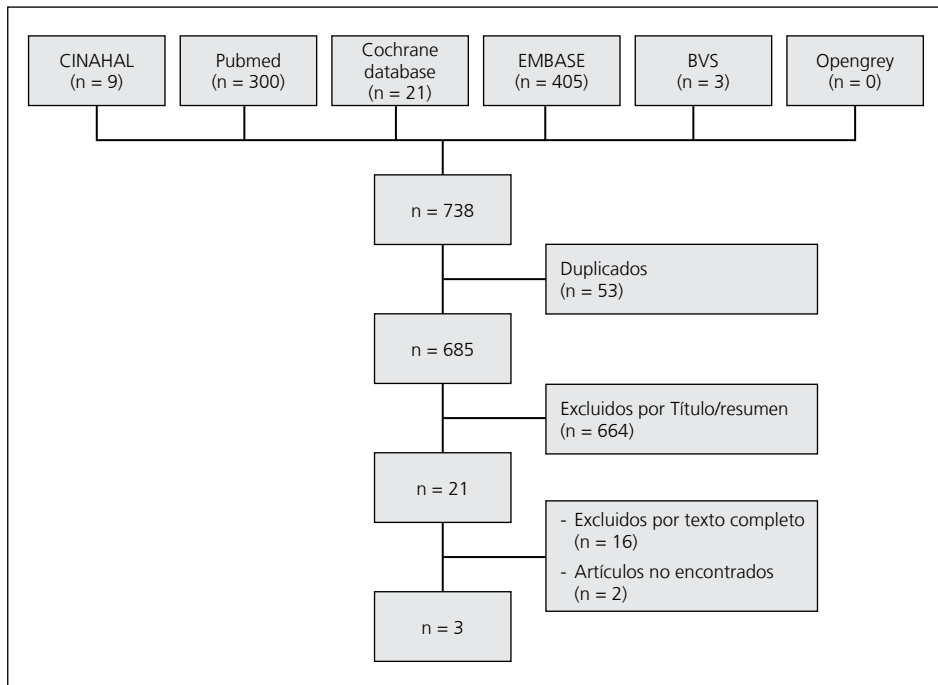


Figura 1. Esquema PRISMA.

Características de los estudios incluidos

Los tres estudios incluidos fueron doble-ciego cross-over (Tabla 1). Heggarty²¹ evaluó a 28 niños con PC coreoatetósica de 3 a 19 años para ver los efectos de tetrabenazina comparado con placebo sobre la función manual a través del test de función manual (Hand Function Test)²². La prueba se aplicó al inicio y al final de cada intervención (placebo o fármaco activo). Los niños entre 3 a 10 años recibieron una dosis inicial de 12,5 mg al día para llegar a una dosis de mantención de 12,5 mg 2 veces al día, en cambio los mayores de 10 años usaron una dosis inicial de 12,5 mg 2 veces al día y como dosis de mantención 25 mg dos veces al día. Al inicio del estudio comenzaron con dosis más elevadas a las mencionadas, pero las redujeron tras aparición de somnolencia. Se evaluó además la calidad de la escritura a juicio de un profesor

y las actividades de la vida diaria a través de preguntas no sistematizadas.

Rice²³ estudió a 16 niños con PC predominantemente distónica entre 2 a 18 años y midió el efecto del trihexifenidilo comparado con placebo sobre la reducción de la distonía general (Barry-Albright Dystonia Scale), la función del miembro superior con Quality of Upper Extremity Skills Test (QUEST) y el logro de los objetivos de tratamiento con Goal Attainment Scale (GAS). Se usó una dosis inicial de 0,2 mg/kg/día dividida en 3 dosis aumentando progresivamente hasta 2,5 mg/kg/día dividida en 3 dosis. Cada intervención duró 12 semanas.

Pozin²⁴ evaluó el impacto del tratamiento con levodopa comparado con placebo sobre la función del miembro superior de 9 pacientes entre 8 a 27 años con diagnóstico de PC tipo tetraparesia con compromiso distónico de

Tabla 1. Características de los estudios

Autor/año	n	Diseño del estudio	Diagnóstico/edad	Intervención (fármaco)	Intervención (dosis)	Comparación	Intervención (tiempo)
Heggarty (1974)	28	Ensayo clínico cross-over doble ciego	Parálisis cerebral atetoide (3-19 años)	Tetrabenazina	3 a 10 años Dosis inicial: 12,5 mg 1 vez al día Dosis mantención: 25 mg 2 veces al día > 10 años Dosis inicial: 12,5 mg 2 veces al día Dosis mantención: 50 mg dos veces al día.	Placebo	Placebo: 3 semanas <i>Wash out:</i> no existió Tratamiento: 3 semanas
Rice (2009)	16	Ensayo clínico doble ciego randomizado	Parálisis cerebral distónica (2-18 años)	Trihexifenidilo	Dosis inicio: 0,2 mg/kg/día (en 3 dosis) Dosis mantención: 2,5 mg/kg/día (en 3 dosis)	Placebo	Placebo: 12 semanas <i>Wash out:</i> 4 semanas Tratamiento: 12 semanas
Pozin (2013)	9	Ensayo clínico cross-over doble ciego randomizado controlado	Parálisis cerebral tipo tetraparesia con distonia de miembros superiores (8-27 años)	Levodopa	Aumento progresivo de dosis Dosis máximas: 150 mg/d (< 15 kg) 200 mg/d (16-40 kg) 300 mg/d (41-55 kg) 400 mg/d (> 55 kg) Promedio dosis: 6,65 + 1,66 mg/kg.	Placebo	Placebo: 2 semanas <i>Wash out:</i> 2 semanas Tratamiento: 2 semanas

miembros superiores. Se randomizaron dos grupos que fueron sometidos a 2 semanas de intervención para luego rotar la terapia y mantener por 2 semanas. Se usó QUEST y otras medidas secundarias que incluyeron fuerza de puño, prueba de caja y bloques, y “prueba de 9 clavijas en el tablero con agujeros”.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

La evaluación del riesgo de sesgo se detalla en la Tabla 2.

Resultados primarios

Control postural

De los tres estudios seleccionados, sólo Rice evaluó este resultado a través de la escala de distonía Barry Albright (Tabla 3). De los 14 niños (88%) que completaron el estudio, la puntuación media fue de 18,4 (IC del 95%, 15,5-21,2), no encontrando efectos significativos del tratamiento con trihexifenidilo *versus* placebo.

Tabla 2. Evaluación del riesgo de sesgo

Tipo de sesgo	Item	Hegarty (1974)	Rice (2009)	Pozin (2013)
Sesgo de selección	Generación de la secuencia	Alto riesgo	Bajo riesgo	Riesgo poco claro de sesgo
	Ocultamiento de la asignación	Riesgo poco claro de sesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Sesgo de realización	Cegamiento de los participantes y el personal	Riesgo poco claro de sesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo poco claro de sesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste	Datos de resultados incompletos	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados	Riesgo poco claro de sesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo

Tabla 3. Resultados de los estudios

Autor/año	Control motor Método	Resultados	Funcionalidad de miembro superior Método	Resultados
Hegarty (1974)			Prueba función de mano (<i>Hand function test</i>) Tapeo o golpeo suave de manos en 10 seg Clavijas en una copa en 30 seg Clavijas en un tablero en 30 seg Granos enroscados en 30 seg "Draughtsmen turned over in 30 seconds"	NS NS NS NS 0,02 < p < 0,05
Rice (2009)	Escala de Barry Albright	Basal: 18,4 (15,5-21,2) Post placebo: 16,9 (13,4-20,4) Post trihexifenidilo: 18,3 (14,8-21,8) (p = 0,67)	QUEST	Basal: 15,3 (IC 95% -0,1-30,7) Post placebo: 15,1 (IC 95% 2,8-27,4) Post trihexifenidilo: 13,5 (IC 95% 1,4-25,5) (p = 0,37)
Pozin (2013)			QUEST	Basal: 7,6 (P25 = 4,17 P75 = 35,81) Placebo: no disponible Levodopa: 10,08 (P25 = 3,13 P75 = 19,21) (p = 0,59)

NS: no significativo.

Funcionalidad global

Ninguno de los estudios evaluó funcionalidad global.

Funcionalidad específica

Funcionalidad de miembro superior:

Heggarty encontró que en pacientes con PC coreoatetósica el test de función manual mejoraba levemente usando tetrabenazina o placebo indistintamente. Los autores atribuyen este efecto a un aprendizaje de la prueba. La calidad de la escritura presentó algunas mejoras, dato considerado por los autores como subjetivo y poco confiable. No todos los participantes lograron rendir todas las pruebas aplicadas.

Rice evaluando funcionalidad del miembro superior con QUEST no mostró efectos significativos del tratamiento con trihexifenidilo ($p = 0,37$) ni por efecto de arrastre ($p = 0,25$).

Pozin no encontró cambios significativos con levodopa ($p = 0,59$) para el desempeño funcional de miembros superiores con QUEST ni utilizando las pruebas secundarias: prueba de caja y bloques ($p = 0,03$), fuerza de puño ($p = 0,61$), “poner 9 clavijas en tablero con agujeros” ($p = 0,11$), y “sacar 9 clavijas en tablero con agujeros” ($p = 0,69$).

Funcionalidad de miembro inferior

Ningún estudio evaluó funcionalidad de miembros inferiores.

Resultados secundarios

Ningún estudio evaluó calidad de vida ni participación.

Efectos adversos a medicamentos

Heggarty describió como principal efecto adverso con tetrabenazina la somnolencia que ocurrió en 22 de 30 pacientes, la cual desapareció dentro de 5 a 7 días al reducir la dosis. Sialorrea y dificultad al hablar se presentaron transitoriamente en 4 pacientes. Los padres reportaron aumento del apetito en 2 pacientes. 2 pacientes se retiraron porque a juicio de los padres se mostraban más ansiosos. Sin embargo, en la evaluación no se objetivó este efecto.

Rice describió en todos los pacientes tratados con trihexifenidilo agitación, constipación, xerostomía e insomnio que se manejaron con reducción o estabilización de la dosis. Un

participante se retiró del estudio por presentar múltiples efectos relacionados con la medicación (xerostomía, confusión, agitación, insomnio, taquicardia, alucinaciones e incontinencia urinaria) requiriendo breve manejo hospitalario y abandono del ensayo clínico. Sin embargo, el 81% de los cuidadores estaban satisfechos con la participación de sus hijos en este estudio.

Pozin no describió efectos adversos con el uso de levodopa.

Otros resultados

Al evaluar el tratamiento con trihexifenidilo a través de GAS y Canadian Occupational Performance Measure (COPM) en el ensayo clínico de Rice no reveló ningún tipo de efecto del tratamiento o efecto de arrastre.

Discusión

Como resultado de la búsqueda sistemática realizada se seleccionaron tres artículos que cumplieron con los criterios de inclusión planteados inicialmente. Se estudiaron los efectos de tres fármacos diferentes por lo que no pudo realizarse un metaanálisis de sus resultados.

Por una parte el tratamiento con levodopa, que históricamente ha sido utilizada para el tratamiento de distonías primarias y en casos con distonías infantiles de diagnóstico incierto²⁵⁻²⁶, mostró que era ineficaz para la mejoría de la función del miembro superior en niños con distonía secundaria a PC²⁴. Sin embargo, hay que considerar que se contempló una muestra pequeña y el período de tratamiento establecido fue reducido usando dosis de levodopa no muy altas, pero seguras. Si bien no se encontraron efectos adversos durante el ensayo clínico, otro ensayo con levodopa en similares condiciones en niños con enfermedad de Lesch-Nyhan fue suspendido porque los participantes presentaron problemas motores severos como rigidez corporal y lingual con aparición agitación motriz²⁷.

La tetrabenazina, por otro lado, ha probado ser eficaz en el tratamiento del corea de Hungtington²⁸ y en pacientes con distonía, principalmente en distonía tardía²⁹, por lo que es razonable pensar que podría tener un efecto sobre la PCD. Sin embargo, no existen estudios que demuestren beneficio en esta población³⁰.

El estudio de Heggartyen PC atetósica tratados con tetrabenazina tiene un alto riesgo de sesgo probablemente debido a lo antiguo de su publicación. El test de función manual que utilizaron tuvo un alto índice de aprendizaje por lo que no fue útil como instrumento para detectar cambios en relación a la terapia, además el resto de las mediciones fueron muy subjetivas, por lo que no es posible llegar a una conclusión certera. Si bien Heggarty observó como principal reacción adversa la somnolencia, en niños se han descrito otros efectos secundarios como cambios de comportamiento, depresión, empeoramiento de los movimientos, náuseas, sialorrea y parkinsonismo³¹, incluso un caso de tetraparesia y disartria en una niña con corea reumática tratada con tetrabenazina³². Por todo esto actualmente el uso de tetrabenazina en niños no está recomendado y su seguridad no ha sido bien establecida³³.

Finalmente el trihexifenidilo a dosis altas no mostró cambios en la distonía global de los pacientes estudiados medidos con la escala de distonía de Barry-Albright²³. Sin embargo, pese a las dosis de hasta 2,6 mg/kg/día, mucho más altas que estudios anteriores no presentaron mayores reacciones adversas y estas se presentaron a dosis bajas, siendo tolerables a incrementos de dosis, concordante con un estudio anterior prospectivo en 23 niños con distonía secundaria a PC³⁴ y con un estudio en distonías primarias donde se llegaron a dosis de hasta 60-100 mg/día de trihexifenidilo³⁵, por lo que parece ser un fármaco seguro, incluso a dosis elevadas.

Según un estudio retrospectivo de Hoon¹³, el tratamiento con trihexifenidilo, podría ser más efectivo probablemente en la PCD distónica teniendo una mejoría específica en la función del miembro superior, lenguaje específico y sialorrea, siendo su efecto dependiente de la edad de los pacientes ya que aparentemente niños más pequeños responderían mejor¹³. Sin embargo, en el ensayo de Rice el tratamiento con trihexifenidilo no mostró mejoría en la función de miembro superior medida con QUEST. Esto puede estar influenciado porque la mayoría de los pacientes estudiados estaban clasificados como Gross Motor Function Classification System (GMFCS) IV (19%) y V (69%)³⁶ teniendo un efecto suelo de la prueba. Hay que destacar además que esta escala

está validada para PC espástica, pero es habitual que se utilice en estudios con PCD al no existir otra escala específica para valorar funcionalidad de miembro superior en este grupo de pacientes. M.I. Rodríguez publicó dos escalas que miden el compromiso funcional y movimientos involuntarios en extremidades superiores en niños con trastorno del movimiento del tipo extrapiramidal³⁷ que nos parece recomendable empezar a aplicar en futuros estudios por su validez y especificidad para este grupo de pacientes. La escala de Barry Albright para medir la severidad de la distonía secundaria y que fue aplicada en el estudio de Rice es una escala válida y confiable³⁸, por lo que se podría continuar utilizando en futuros estudios, pero es necesario además que se apliquen siempre instrumentos de funcionalidad global y específicas, y de logros de objetivos terapéuticos como GAS para poder detectar pequeños cambios que pueden tener repercusión en las actividades de la vida diaria y participación de los pacientes tratados.

Si bien los tres fármacos en los ensayos analizados no mostraron mayor eficacia, hay que considerar que el enfoque farmacológico para la PCD se ve obstaculizada por la complejidad de los trastornos del movimiento y la asociación de diversos patrones de movimiento (distonía, corea, coreoatetosis, hipotonía, espasticidad) que implican distintos segmentos del cuerpo. Por lo que los medicamentos pueden mejorar un síntoma, pero empeorar otro, o inducir efectos adversos antes de alcanzar el nivel terapéutico. Ahora también, si revisamos la fisiopatología de la distonía asociada a la PC, vemos que frecuentemente se le asocia a alteraciones en los ganglios de la base⁹, pero a pesar de ello los estudios de neuroimagen en pacientes con PCD a menudo son normales o no específicos. Se ha encontrado que a través de tomografía axial computada y/o resonancia magnética cerebral sólo en un 13,3% de los pacientes con PCD era posible identificar lesiones en la sustancia gris subcortical³⁹. Todo esto nos hace plantear que el enfoque terapéutico debería ser más amplio y no reducirse a corregir un desbalance de neurotransmisores a nivel de los ganglios de la base, además de considerar dirigir el tratamiento principalmente a objetivos específicos y no sólo a corregir un patrón de movimiento⁴⁰.

En suma si bien la PCD tiene una presentación poco frecuente (10% de la población de parálisis cerebral) estos pacientes son el tipo más frecuente encontrado en los trastornos del movimiento adulto. La mayoría de los pacientes llegan a edad adulta sin una medicación adecuada debido a que la relación riesgo/beneficio no es suficiente para continuar con un tratamiento⁴⁰. Por ello es de gran importancia continuar con la búsqueda de nuevas terapias para el manejo de este grupo de pacientes y realizar un enfoque terapéutico en base a objetivos específicos y funcionales.

Limitaciones

La escasa cantidad de artículos encontrados pudo haber sido influenciada por la decisión en el protocolo de sólo incluir estudios ensayos clínicos aleatorizados y cuasi experimentales, dejando fuera otros estudios de menor calidad metodológica.

La calidad de vida y participación no fueron evaluados de forma cuantitativa en los ensayos incluidos, por lo que no se pudo obtener más resultados para estos ítems.

Conclusión

Existe escasa cantidad de estudios de buena calidad metodológica que muestren los beneficios de la terapia farmacológica oral para el control postural en niños con PCD. Los ensayos hablan de sutiles mejorías individuales, pero no significativas.

Es necesario realizar ensayos clínicos con una muestra mayor y con escalas validadas y específicas para PCD. Por el momento parece ser prudente que en la práctica clínica se debería manejar con cautela el uso de medicamentos orales en el tratamiento de control postural de estos niños al no estar avalado por la evidencia. Sin embargo, podría ser aconsejable iniciar tratamiento con levodopa en niños en los que el diagnóstico de PC no está claro, puesto que podría corresponder a una distonía primaria respondedora a levodopa, pero suspendiendo su uso si no se evidencia respuesta clínica. También se podría llegar a utilizar trihexifenidilo que aparentemente tendría respuesta en ciertos casos individuales, principalmente en niños menores, ya que además ha demostrado ser un fármaco seguro incluso a altas dosis.

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

((("dyskinetic cerebral palsy" [MeSH Terms]) OR "dyskinetic cerebral palsy" [Title/Abstract]) OR "mixed cerebral palsy" [Title/Abstract]) OR "choreoathetosis cerebral palsy" [Title/Abstract]) OR "cerebral palsy, dystonic rigid" [MeSH Terms]) OR "extrapyramidal cerebral palsy" [Title/Abstract])) AND ((agents, dopaminergic [MeSH Terms]) OR "agents, dopaminergic" [Title/Abstract]) OR levodopa[Title/Abstract]) OR carbidopa [Title/Abstract]) OR trihexyphenidyl [Title/Abstract]) OR benserazide [Title/Abstract]) OR benzhexol [Title/Abstract]) OR diazepam [Title/Abstract]) OR clonazepam [Title/Abstract]) OR baclofen [Title/Abstract]) OR lioresal [Title/Abstract]) OR stalevo [Title/Abstract]) OR sinemet [Title/Abstract]) OR tetrabenazine [Title/Abstract]) OR haloperidol [Title/Abstract])).

Anexo 2. Búsqueda adaptada para cada base de datos

Búsqueda por CINAHL plus database (Vía EBSCO Host)
1. TI dyskinitic cerebral palsy OR AB dyskinitic cerebral palsy OR TI mixed cerebral palsy OR AB mixed cerebral palsy OR TI dystonic cerebral palsy OR AB dystonic cerebral palsy OR TI extrapyramidal cerebral palsy OR AB extrapyramidal cerebral palsy OR TI choreoathetosis cerebral palsy OR AB choreoathetosis cerebral palsy.
2. TI dopaminergic drugs OR AB dopaminergic drugs OR TI levodopa OR AB levodopa OR TI carbidopa OR AB carbidopa OR TI trihexyphenidyl OR AB trihexyphenidyl OR TI benserazide OR AB benserazide OR TI benzhexol OR AB benzhexol OR TI diazepam OR AB diazepam OR TI clonazepam OR AB clonazepam OR TI baclofen OR AB baclofen OR TI lioresal OR AB lioresal OR TI stalevo OR AB stalevo OR TI sinemet OR AB sinemet OR TI tetrabenazina OR AB tetrabenazina OR TI haloperidol OR AB haloperidol.
3. #1 and #2

Búsqueda por Cochrane database-Cochrane Central
1. dyskinetic cerebral palsy: ti,ab,kw
2. MeSH descriptor: [Cerebral Palsy] explode all trees
3. Mixed cerebral palsy: ti,ab,kw
4. Choreoathetosis cerebral palsy: ti,ab,kw
5. Extrapyrimal cerebral palsy: ti,ab,kw
6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7. dopaminergic agents: ti,ab,kw
8. "levodopa": ti,ab,kw
9. "Carbidopa": ti,ab,kw
10. "Carbidopa": ti,ab,kw
11. "trihexyphenidyl": ti,ab,kw
12. "diazepam": ti,ab,kw
13. "clonazepam": ti,ab,kw
14. "baclofen": ti,ab,kw
15. "Lioresal": ti,ab,kw
16. "Stalevo": ti,ab,kw
17. "sinemet": ti,ab,kw
18. "tetrabenazine": ti,ab,kw
19. "haloperidol": ti,ab,kw
20. #7 OR #8 OR # 9 OR #9 OR # 10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
21. #6 AND #20

Búsqueda por EMBASE
1. 'dyskinetic cerebral palsy' OR 'mixed cerebral palsy' OR 'choreoathetosis' OR 'dystonic cerebral palsy' OR 'extrapyramidal cerebral palsy'
2. 'dopaminergic agents' OR 'levodopa' OR 'carbidopa' OR 'trihexyphenidyl' OR 'bensarezide' OR 'benzhexol' OR 'diazepam' OR 'clonazepam' OR 'baclofen' OR 'lioresal' OR 'stalevo' OR 'sinemet' OR 'tetrabenazine' OR 'haloperidol'
3. #1 AND #2

Búsqueda por BVS
1. (tw: ("dyskinetic cerebral palsy" OR "mixed cerebral palsy" OR "choreoathetosis cerebral palsy" OR "mixed cerebral palsy" OR "extrapyramidal cerebral palsy" OR "rigid cerebral palsy")) AND (tw:("dopaminergic agents" OR "levodopa" OR "carbidopa" OR "trihexyphenidyl" OR "bensarezide" OR "clonazepam" OR "diazepam" OR "baclofen" OR "lioresal" OR "stalevo" OR "sinemet" OR "tetrabenazine")) AND (instance:"regional")

Búsqueda por Medline database (ViaPubMed)
1. dyskinetic cerebral palsy [MeSH Terms] OR dyskinetic cerebral palsy[Title/Abstract] OR mixed cerebral palsy [Title/Abstract] OR choreoathetosis cerebral palsy [Title/Abstract] OR cerebral palsy, dystonic rigid [MeSH Terms] OR extrapyramidal cerebral palsy [Title/Abstract]
2. agents, dopaminergic [MeSH Terms] OR dopaminergic agents [Title/Abstract] OR levodopa [Title/Abstract] OR carbidopa [Title/Abstract] OR trihexyphenidyl [Title/Abstract] OR benserazide [Title/Abstract] OR benzhexol [Title/Abstract] OR diazepam [Title/Abstract] OR clonazepam [Title/Abstract] OR baclofen [Title/Abstract] OR lioresal [Title/Abstract] OR stalevo [Title/Abstract] OR sinemet [Title/Abstract] OR tetrabenazine [Title/Abstract] OR haloperidol [Title/Abstract]

Búsqueda por OpenGrey
1. "Cerebral palsy" AND (levodopa OR carbidopa OR baclofen OR diazepam OR clonazepam OR lioresal)

Referencias bibliográficas

1. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol. Suppl* 2007 Feb; 109: 8-14. Erratum in: *Dev Med Child Neurol* 2007; 49 (6): 480.
2. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55 (6): 509-19.
3. Hurtado IL. La parálisis cerebral. Actualización del concepto, diagnóstico y tratamiento. *Pediatr Integral* 2007; (8): 687-98.
4. Cans C. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 816-24.
5. Gordon LM, Keller JL, Stashinko EE, et al. Can spasticity and dystonia be independently measured in cerebral palsy? *Pediatr Neurol* 2006; 35: 375-81.
6. Himmelmann K, McManus V, Hagberg G, Uvebrant P, Krägeloh-Mann I, Cans C. Dyskinetic cerebral palsy in Europe: trends in prevalence and severity. *Arch Dis Child* 2009; 94 (12): 921-6.
7. Lin J, Lumsden DE, Gimeno H, Kaminska M. The impact and prognosis for dystonia in childhood including dystonic cerebral palsy: a clinical and demographic tertiary cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1239-44.
8. Pascual SI. Estudio y tratamiento de las distonías en la infancia. *Rev Neurol* 2006; 43 (Supl 1): 161-8.
9. O'Flaerty S, Waugh MC. Pharmacologic management of the spastic and dystonic upper limb in children with cerebral palsy. *Hand Clin* 2003; 19 (4): 585-9.
10. Kargo WJ, Nitz DA. Early skill learning is expressed through selection and tuning of cortically represented muscle synergies. *J Neurosci* 2003; 23: 11255-69.
11. Byl N. Nonpharmacologic therapies. En Brin MF, Comella CL, Jankovic J. *Dystonia: etiology, clinical features and treatment*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2004, p. 41-63.
12. Fairhurst C. Cerebral palsy: the whys and hows. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2012; 97 (4): 122-31.
13. Hoon AH, Freese PO, Reinhardt EM, Wilson MA, Lawrie WT, Harryman SE, et al. Age-dependent effects of trihexyphenidyl in extrapyramidal cerebral palsy. *Pediatric Neurol* 2001; 25 (1): 55-8.
14. Deon LL, Gaebler-Spira D. Assessment and treatment of movement disorders in children with cerebral palsy. *Orthopedic Clinics of North America* 2010; 41 (4): 507-17.
15. Gómez-López S. Parálisis cerebral infantil. Artículo de revisión. *Arch Venez Puer Ped* 2013; 76 (1): 30-9.
16. Higgins JPT, Green S. *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones* 2011; 1-639.
17. Manterola C, Otzen T. *Estudios Experimentales 2ª Parte. Estudios Cuasi-Experimentales* 2015; 33 (1): 382-7.
18. Kenekar N, Aurin AS. The effect of aging on anticipatory postural control. *NIH Public Access. Exp Brain Res* 2015; 232 (4): 1127-36.
19. Claverie P, Ousset A, Cahusac M, Nichl J, Bayrou. Effect of diazepam on athetotic children with cerebral palsy. *Rev Neuropsychiatr Infant* 1968; 16 (12): 925-30.
20. Smith MC, Ferguson WT. Pilot study in the use of diazepam in cerebral palsy *Nebr State Med J* 1964; 49: 662-5.
21. Heggarty H, Wright T. Tetrabenazine in athetoid cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1974; 16 (2): 137-42.
22. Holt KS. Assessment of cerebral palsy. *The Indian Journal of Pediatrics* 1965; 33 (5): 167.
23. Rice J, Waugh MC. Pilot study on trihexyphenidyl in the treatment of dystonia in children with cerebral palsy. *Journal of Child Neurology* 2009; 24 (2): 176-82.
24. Pozin I, Bdolah-Abram T, Ben-Pazi H. Levodopa does not improve function in individuals with dystonic cerebral palsy. *Journal of Child Neurology* 2014; 29 (4): 534-7.
25. Jan MMS, Chb MB. Misdiagnoses in Children With Dopa-responsive Dystonia 2004; 31 (4): 298-303.
26. Roubertie A, Roze E, Bahi-Buisson N, Payet C, Echenne B, Doummar D. Traitement des dystonies de l'enfant. *Archives de Pédiatrie* 2010; 17 (5): 540-53.
27. Visser JE, Schretlen DJ, Bloem BR, Jinnah HA. Levodopa is not a useful treatment for Lesch-Nyhan disease. *Mov Disord* 2011; 26: 746-74.
28. Group HS. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2006; 66: 366-72.
29. Jain S, Greene PE, Frucht SJ. Tetrabenazine therapy of pediatric hyperkinetic movement disorders. *Movement Disorders* 2006; 21 (11): 1966-72.
30. Chatterjee A, Frucht SJ. Tetrabenazine in the Treatment of Severe Pediatric Chorea 2003; 18 (6): 4-7.
31. Martín-Carrasco M. Tetrabenazina en los trastornos del movimiento 2010; 2 (1): 3-14.
32. Zaki SA, Lad V, Shanbag P. Quadriparesis and dysarthria due to tetrabenazine therapy in a child with rheumatic chorea 2011; 43 (5): 601-3.
33. Folleto de información al profesional. N° Ref. RF 177328/10 Reg ISP N° F-18504/11. Instituto de Salud

- Pública de Chile. Departamento de Control Nacional. Unidad de productos farmacéuticos nuevos. 21 de febrero de 2011.
34. Sanger TD, Bastian A, Brunstrom J, Damiano D, Delgado M, Dure L, et al. Prospective open-label clinical trial of trihexyphenidyl in children with secondary dystonia due to cerebral palsy. *Journal of Child Neurology* 2007; 22 (5): 530-7.
 35. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders. *The Lancet Neurology* 2009; 8 (9): 844-56.
 36. Hanna SE, Bartlett DJ, Rivard LM, Russell DJ. Reference curves for the Gross Motor Function Measure: percentiles for clinical description and tracking over time children with cerebral palsy. *Phys Ther Research Report* 2008; 88: 596-607.
 37. Rodríguez MI, Gajardo C, Solís F. Escalas de compromiso funcional y de movimientos involuntarios en extremidades superiores en niños con trastornos de movimiento de tipo extrapiramidal. *Rehabilitación* 44 2010; (4): 336-44.
 38. Barry MJ, Van Swearingen JM, Albright AL. Reliability and responsiveness of the Barry-Albright Dystonia Scale. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1999; 41 (6): 404-11.
 39. Towsley K, Shevell MI, Dagenais L. Population-based study of neuroimaging findings in children with cerebral palsy. *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society* 2011; 15 (1): 29-35.
 40. Vidailhet M. Treatment of movement disorders in dystonia-choreoathetosis cerebral palsy. *Handbook of Clinical Neurology* 2013; 111: 197-202.