



11254
5

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
ISSSTE**

**SUBDIRECCIÓN GENERAL MEDICA
CENTRO MEDICO 20 DE NOVIEMBRE**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE
SUBESPECIALIDAD
NEUROPEDIATRIA**

PRESENTA:

DRA. MARTHA ARACELI ORTIZ VILLALPANDO

MÉXICO 2003

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA:

Con todo mi amor a mis padres, a mis hermanos Gilberto y Carolina, mi Tío Rafa, mis princesas: Milagros y Daniela.

A mis maestros: Dr. Gutiérrez, Dra. Solórzano, Dr. Venta, Dr. Espinoza, Dr. Mata, Dr. Ulises.

A mis amigos: Judith, Juan, Jorge, Nancy, Irma, Claudia, Juan Hernández y Alfredo.

Y en especial a Dios.

Este documento es propiedad de la Universidad de Chile y no puede ser reproducido ni distribuido sin el consentimiento expreso de la Universidad.

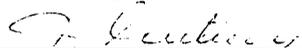
Ortiz Martha Araceli
Villalpendo
 14 Octubre 2005

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

CENTRO MEDICO HOSPITAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE



DR. MAURICIO DISILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DR. JUVENAL GUTIERREZ MOCTEZUMA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. JOSE ANTONIO VENTA SOBERO
ASESOR DE TESIS



DRA. MARTHA ARACELI ORTIZ VILLALPANDO
MEDICO RESIDENTE

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

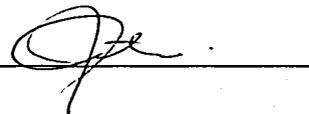
TITULO: Eficacia de la Toxina Botulínica tipo A en el manejo de la espasticidad en pacientes pediátricos.

SERVICIO: Neurología Pediátrica.

NOMBRE DEL RESIDENTE: Ortiz Villalpando Martha Araceli



NOMBRE DEL ASESOR: Venta Sobero José Antonio



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE:

Titulo.....	1
Índice.....	2
Resumen.....	3
Introducción.....	4
Diseño de investigación.....	11
Material y métodos.....	13
Resultados.....	14
Discusión.....	19
Conclusiones.....	20
Bibliografía.....	21
Anexos.....	23

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

La espasticidad es un trastorno motor caracterizado por el incremento de los reflejos de estiramiento con aumento del tono muscular. ^(1,2,3,4)

Las opciones terapéuticas son múltiples, entre ellas se encuentran los fármacos locales como la toxina botulínica tipo A, un potente bloqueador neuromuscular. ^(5,6,7,8)

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal en 34 pacientes pediátricos con espasticidad.

Nuestro objetivo fue disminuir la espasticidad con el uso de toxina botulínica en pacientes pediátricos.

Se dividieron los pacientes con espasticidad en dos grupos: diplejicos y cuadriplejicos. Todos los pacientes contaron con programa de rehabilitación física, realizándose goniometría de Kruzen, antes, a los tres y seis meses posterior a la aplicación de la toxina botulínica tipo A.

Por goniometría de Kruzen, se observó mejoría clínica estadísticamente significativa con prueba no paramétrica de Friedman ($p = >0.001$) para los pacientes dipléjicos y una $p = 0.025$ para los pacientes cuadriplejicos.

La goniometría mostró mejoría de extremidades inferiores en los pacientes dipléjicos y en extremidades izquierdas en los pacientes cuadriplejicos, considerando que el uso de la toxina botulínica fue útil para el manejo de la espasticidad en este tipo de pacientes.

Palabras clave: espasticidad y toxina botulínica tipo A.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

La espasticidad es un trastorno motor caracterizado por el incremento de los reflejos de estiramiento con aumento del tono muscular. Las causas pueden ser múltiples. ^(1,2,3)

Entre las causas encefálicas encontramos encefalopatías anoxicas, tóxicas o metabólicas; tumor, absceso, quiste, malformación vascular, infarto, hemorragia o traumatismo.

Las causas medulares son patologías inflamatorias, o desmielinizantes, degenerativas, compresivas (neoplasia, infección o quiste) o traumáticas. ^(1,2,3)

La espasticidad es una manifestación de disfunción de la neurona motora superior, tiende a causar contractura muscular y deformidad de articulaciones por el desequilibrio de fuerzas y tono musculares entre músculos agonistas y antagonistas. ⁽⁴⁾

No hay registros de la incidencia de espasticidad en general; la encefalopatía motora fija es la causa más común de espasticidad en niños, tiene una incidencia de 1.5 a 5 en 1000 nacidos vivos. ⁽⁵⁾

Las opciones terapéuticas para espasticidad son múltiples (fármacos, fisioterapia, terapia ocupacional, ayudas ortopédicas, cirugía ortopédica, ayudas técnicas para la movilización) pero en la mayoría de los casos solo son tratamientos paliativos. ^(6,7,8,9)

En cuanto al tratamiento farmacológico, existen fármacos de acción generalizada (baclofén, dantroleno, benzodiacepinas, tizanidina) estos fármacos producen disminución del tono no selectivo y tienen efectos colaterales (somnolencia, mareo, hipotensión, náusea, vómito y retención urinaria) que llevan a los pacientes frecuentemente a abandonarlos. Y fármacos de acción local (alcohol, fenol, toxina botulínica) de los cuales los dos primeros producen dolor y necrosis. ^(5,6,7,8,)

La cirugía (rizotomía posterior) ofrece resultados positivos en algunos casos específicos. ^(6,7,8)

La toxina botulínica es producida por el *Clostridium botulinum*; existen 7 serotipos de las cuales el A es la más potente y la única hasta el momento utilizada en humanos. Es un potente bloqueador neuromuscular de uso local, específico que produce un efecto de denervación química bloqueando la liberación de acetilcolina a nivel de la placa motora, causando una denervación reversible, histológicamente la reinervación puede ocurrir a través de la formación de colaterales en zonas no mielinizadas del axón inmediatamente proximal a la placa motora. ^(10,11,2,8,12,13,14,15,16,17,18)

Los efectos en el tono después de la aplicación de la toxina se observan en un período de 36 a 48 horas, llegando a su máximo en 5 a 14 días. El efecto terapéutico generalmente persiste alrededor de 12 a 16 semanas pero puede durar hasta 8 meses en algunos pacientes. Algunos autores refieren que es necesario repetir la administración cada 3 a 6 meses si el paciente así lo requiere. ^(3,6,13,14)

El efecto de la toxina botulínica tipo A produce reducción en el tono muscular, mejorando la movilidad, adquisición de destrezas, mayor bienestar, y disminución del gasto de energía durante el movimiento. La eficacia terapéutica

de la toxina es del 50% al 97% después de la primera aplicación. El efecto de la toxina puede ser medida a través de varios métodos: tono muscular (escala de espasticidad de Ashworth modificada, escala del tono abductor de las caderas), amplitud del movimiento pasivo (medición goniométrica de Kruzen), amplitud del movimiento activo (escala de la longitud muscular dinámica de Tardieu modificada), dolor (escala de dolor con expresión facial afectiva en dibujos), fuerza muscular (escala de la fuerza muscular Medical Research Council modificada), función (escala de videoanálisis de la marcha por observación, medición de la función motora de Palisano, inventario para evaluar la dishabilidad pediátrica, prueba de Bruininks-Oseretsky, escala del desarrollo infantil de Bayley II y escalas del desarrollo motor de Peabody), actividades de la vida diaria (inventario para evaluar la discapacidad pediátrica, medición de la independencia funcional para niños), impresión subjetiva (escala subjetiva de mejoría de O'Brien modificada), calidad de vida (escalas de calidad de vida) y electromiografía. ^(6,13,19,17,20)

La edad recomendada por Graham y col. para la utilización de la toxina botulínica en edad pediátrica es entre uno a cinco años de edad, durante el periodo de desarrollo motor dinámico, donde hay una gran oportunidad de modificar el curso de la enfermedad. En las extremidades inferiores se ha observado una máxima respuesta entre la edad de uno a cinco años y en las extremidades superiores en mayores de cuatro años de edad. ⁽¹⁴⁾

El mayor beneficio se ha encontrado en el tratamiento de contracturas dinámicas seleccionándose los músculos con actividad antagonista. Los factores negativos que se han observado son la existencia de contracturas fijas severas, inestabilidad ósea y de articulaciones, trastornos hematológicos y más de cuatro músculos afectados. ^(14,17,22,23,30)

Las contraindicaciones para el uso de toxina botulínica son antecedentes de hipersensibilidad a la toxina e infección en el sitio de inyección. ⁽²¹⁾

La falta de respuesta a la toxina botulínica incluyen diferentes factores como dosis inapropiadas, expectativas de tratamiento poco realistas, selección del músculo para la inyección de la toxina de manera inadecuada, diagnóstico incorrecto, inadecuada reconstitución y/o almacenamiento de la toxina y desarrollo de anticuerpos, así como intervalos cortos (menor de 3 meses) de aplicación de la toxina. ⁽¹⁴⁾

La prevalencia de anticuerpos en pacientes que reciben tratamiento crónico con dosis altas para espasticidad es menos del 3%. ^(11,14)

Se encuentra reportado el uso de la toxina botulínica en niños desde 1994. ⁽⁸⁾

Se ha reportado que con la utilización de toxina botulínica tipo A en pacientes con encefalopatía motora fija con espasticidad hay una mejoría de la calidad de vida de los menores entre 6 y 12 años. ⁽¹²⁾

En 1994 Koman y col. realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, con 12 pacientes de 4 a 11 años de edad, con parálisis cerebral (4 con hemiplejía y 8 con diplejía) de los cuales 6 pacientes recibían toxina botulínica tipo A (1-4U/K) y 6 pacientes placebo; los músculos inyectados fueron gastrocnemio medial y lateral y tibial posterior. Las escalas de medición que utilizaron fueron la escala médica de Ratin, escala de video análisis de la marcha por observación, escala de Biodex, cuestionario al familiar, realizándose a la 2 y 6 semana posterior a la aplicación de la toxina, reportándose que la mejoría en el grupo que recibió la toxina fue similar al del placebo al ser evaluados con la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

escala de video análisis, cuestionario al familiar y la escala de Biodex; con la escala de Ratin se reportó mejoría en el patrón de marcha en el 83% (5) de los que recibieron toxina y en el 33% (2) de los que recibieron placebo. Los efectos colaterales con el uso de la toxina botulínica fue dolor local (3) y en el grupo que recibió placebo fue dolor local (3), inestabilidad (2), fatiga (1), cefalea (1).⁽⁶⁾

García y col. en 1996 reportaron 6 pacientes con PCI con edades de 3 a 13 años a los cuales se les aplicó toxina botulínica tipo A en músculos gemelos la dosis fue de 4 U/Kg, reportando 4 pacientes con mejoría y los otros dos la mejoría fue mas lenta.⁽²⁴⁾

En 1997, Pascual y col. estudiaron 39 pacientes de 1 a 23 años de edad (85% menores de 10 años), de los cuales 26 tenían tetraparesia y 12 diplejia, todos recibieron toxina botulínica tipo A, con una dosis total media de 5.4U/kg, con DE 2 U/kg (1-10U/Kg) aplicados en miembros superiores (flexor superior de los dedos, palmar mayor, cubital anterior, pronador redondo, biceps, braquioradial, deltoides) miembros inferiores (gemelos, aductores, isquiotibiales, tibial posterior, soleo, extensor largo del primer dedo, flexor largo), utilizando la escala de Ashworth modificada, video análisis, escala modificada de Sindou y Millet, escala modificada de O'Brien, realizándose la primera evaluación a las 4 semanas y la segunda a las 6 semanas posterior al tratamiento. Se reportó el efecto de la toxina botulínica a los 7 días después de la infiltración, con duración media de 4 meses. Los efectos adversos fueron inestabilidad, desequilibrio, debilidad general, cansancio general (9 pacientes). En miembros superiores reportaron un efecto global (escala De O'Brien) positivo en grado leve en 11-40%, moderado sin mejoría funcional en 11-22% y moderado-marcado con mejoría funcional en 40-78%. La espasticidad mejoró 2 o más grados (E. Ashworth) en 7/9 casos. En miembros inferiores hubo mejoría global nula o leve en el 20%, moderada sin cambio funcional en el 35-44% y moderada-marcada con mejoría funcional en el 35-44%. La espasticidad también mejoró significativamente, disminuyendo 2 o más grados (escala de Ashworth) en el 40% (isquiotibiales), 60% (aductores) 65% (gemelos). Mejoró también moderada y marcadamente la posición del pie en la marcha en 2/3 y en la bipedestación en 2/3 de los casos, la flexión de la rodilla en el 60% y la hiperaducción de la cadera en el 40%.⁽⁷⁾

En 1999 Eames y col. reportaron en un estudio prospectivo realizado en 39 pacientes (3 a 13 años de edad) de los cuales 22 tenían hemiplejia y 17 diplejia, se les aplicó a todos toxina botulínica tipo A. Se aplicó a 27 niños de 8 a 10 U/kg de toxina botulínica y A 12 niños de 20 a 25 U/kg del Dyspor, en el músculo gastrocnemio, todos se evaluaron a las 2,12,24,52 semanas después de la aplicación de la toxina. Analizados con la prueba de t de student, los cuales fueron valorados por goniometría, reportándose una máxima respuesta a las 2 semanas posterior a la aplicación de la toxina, observándose un aumento de la longitud promedio del músculo en la marcha en todos los pacientes del 1.5%, en los pacientes hemipléjicos se observo en 1.1% y en los pacientes con diplejia fue del 7.5% ($p < 0.03$)⁽³⁾

En 1999 Sutherland y col. reportaron un estudio prospectivo aleatorizado, doble ciego, donde estudiaron 20 pacientes (de 2.4 a 12.5 años de edad) de los cuales 10 presentaban hemiplejia, 9 diplejia y uno cuadriplejia, a 10 les administraron toxina botulínica tipo A (4U/kg) en el músculo gastrocnemio y a otros 10 placebo evaluándose a 1,4,8 semanas posterior a la aplicación de la toxina por goniometría donde observaron un incremento del 105 en la

dorsiflexión del tobillo ($p=0.02$), por electromiografía no hubo diferencia significativa y por video análisis se registro cambios en el patrón de la marcha ($p=0.054$). No se reportaron efectos secundarios. ⁽²⁵⁾

Barbero y col. en el año 2000, estudiaron 15 pacientes de entre 2 años y 13 años de edad, siete con monoparesia, cinco con hemiparesia, 3 con diplegia, los cuales recibieron toxina botulínica tipo A con una dosis promedio de 7.4U/Kg, aplicados en los músculos gemelos, tibial posterior, pronador redondo y bíceps braquial. Con efectos colaterales solo en dos pacientes (uno dejó de caminar durante 24 hrs. y otro presentó pérdida de fuerza transitoria), reportándose mejoría en el 80% de los pacientes, refiriendo que la tendencia universal es utilizar dosis mayores, sin pasar de las 300U, ya que se ha apreciado una mayor efectividad y la inexistencia de efectos secundarios sobreañadidos al incremento de la dosis. ⁽²⁾

Boyd y col. en el año 2000, en un estudio prospectivo de 25 pacientes (4.4 a 9 años de edad) de los cuales 15 presentaban diplegia y 10 hemiplejia a los cuales les aplicaron toxina botulínica tipo A, a una dosis de 4 a 9U/kg por músculo, con un promedio total de dosis por kilo en pacientes diplegicos de 11.2 y con hemiplejia de 7.1, aplicados en el músculo gastrosoleo y cuádriceps crural. Analizado con prueba t de student; tres semanas posterior a la aplicación de la toxina hubo reducción significativa ($p=0.001$) del tono muscular medido a través de la escala de Ashworth, al medir por goniometría la distancia media de la dorsiflexión del tobillo a las tres semanas después de la aplicación del BOTOX hubo mejoría con significancia estadística ($p<0.07$). Como efectos secundarios solo dos pacientes presentaron dolor local. ⁽²⁶⁾

Gormley y col. en el año 2001 reportaron en un estudio multicentrico retrospectivo en 270 pacientes (1.3 años a 17.9 años de edad) que recibieron toxina botulínica tipo A, a dosis de 7.7- 10.8U/kg, (aplicados en los músculos aductores, bíceps, braquioradial, flexores del carpo, lumbricales, pectoral, pronador, tríceps, gastrocnemio, soleus, glúteos, cuádriceps crural, iliopsoas, peroneo, tibial, flexor de los ortijos) con un intervalo de aplicación de la toxina entre 4 a 8 meses, con diagnóstico de PCI de los cuales 131 pacientes tenían diplegia, 44 hemiplejia, 84 cuadriplejia y 11 no especificado, de los cuales 240 tenían espasticidad, 8 distonia y 22 un trastorno mixto. En este artículo no se menciona la eficacia de la toxina, las escalas de medición, ni los efectos secundarios si los obtuvieron. ⁽²⁷⁾

Reddihough y col. en el año 2002 en un estudio transversal, aleatorizado, con 49 pacientes de 22 a 80 meses de edad, 22 niños recibieron toxina botulínica tipo A y fisioterapia en una dosis de 8 a 20 U/kg (aplicado en músculos aductores, cuádriceps crural, gastrosoleo, tibial y peroneo) y el segundo grupo de 27 niños solo recibió fisioterapia, analizándose la eficacia a los 3 y 6 meses posterior a la aplicación de la toxina botulínica, con la escala de medición de la función motora gruesa, batería de Vulpe, rango de movimiento de articulaciones, escala de Ashworth modificada y cuestionario al familiar; no se observo diferencia significativa entre ambos grupos al utilizar la escala de medición de la función motora gruesa, pero si se reportó significancia estadística ($p<0.05$) con la batería de Vulpe en el grupo que recibió toxina botulínica, con la escala de Ashworth modificada se encontró diferencia significativa ($p<0.05$) en el muslo izquierdo, muslo derecho, dorsiflexión del tobillo derecho y aductores; en cuanto al cuestionario aplicado a los familiares se reportó un beneficio en el grupo que recibió toxina botulínica con una diferencia significativa ($p<0.05$), reportando

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

máximo beneficio a los 3 meses después de la aplicación de la toxina botulínica. Evaluado con t de student. No reportaron efectos secundarios. ⁽²⁸⁾

En el año 2002 Fattal y col. en un estudio prospectivo longitudinal evaluaron la eficacia de la toxina botulínica tipo A en 26 niños (2.5 a 7.6 años de edad) con PCI de los cuales 19 presentaban diplegia y 7 hemiplejia, los cuales recibieron de 6 a 12U/kg de toxina aplicados en los músculos gastrocnemio y cuádriceps crural, analizados a través de la prueba exacta de Fisher y de Mann-Whitney y t de student, reportando significancia estadística ($p < 0.0001$) con la prueba para medir la función del sistema motor grueso y escala de Ashworth modificada, y a través de goniometría se reporto una significancia estadística con mejoría en el ángulo poplíteo ($p < 0.001$) y dorsiflexión del tobillo ($p < 0.005$), reportándose que el 73% de los pacientes tuvieron buena respuesta y el 27% pobre respuesta, los efectos secundarios reportados fueron dos pacientes con dolor local, 2 con debilidad generalizada, 1 irritabilidad, 1 con incontinencia urinaria transitoria. ⁽²⁹⁾ (Tabla 1)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla I. Estudios en pacientes pediátricos que recibieron toxina botulínica tipo A

Autor (año)	Edad	Dosis U/K	Músculo	Escala	Tiempo	Diagnostico	Estudio (BIBLIOGRAFIA)
Koman (1994)	4-11	1-4	Gastrocnemio (m y l) tibial posterior	Médica de Ratín, videoanálisis, Biodex, cuestionario al familiar	2 sem 6 sem	4 hemiplejia 8 diplejia	Doble ciego aleatorio ⁽⁹⁾
García (1996)	3-13	4	Gemelos		8 sem	PCI	Descriptivo ⁽²⁴⁾
Pascual (1997)	1-23	5.4	Flex sup dedos, Palmar M, cubital ant, pronad red, biceps braquial, braquioradial, deltoides, Gemelos, aductores, isquiotibiales, tibial post, soleo, ext largo 1er dedo, flexor largo dedos	Ashworth mod, video análisis, Sindou y Millet, O'Brien	4 sem 6 sem	26 Tetraparesia 13 diplejia	Comparación de medias, r de Pearson, x ² , prueba de Mann-whitney ⁽⁷⁾
Eames (1999)	3-13	8-10 BOTOX 20-25 Dysport	Gastrocnemio	goniometria	2,12,24,5 2 semanas	22 hemiplejia 17 diplejia	Prospectivo t student ⁽³⁵⁾
Sutherland (1999)	2.4- 12.5	4 10 BOTOX 10 Placebo	Gastrocnemio	Goniometria Incremento 10% dorsiflexion del tobillo (p=0.02) EMG (no dif significativa) Videoanálisis Cambios en el patrón de la marcha (p=0.054)	1,8,4 semanas	10 hemiplejia 9 diplejia 1 cuadriplejia	Prospectivo, aleatorio, doble ciego, casos y controles. Prueba exacta de Fisher ⁽²⁵⁾
Barbero (2000)	2-13	7.4	gemelos, tibial posterior, pronador redondo y biceps braquial	Ashworth Cuestionario al familiar	4 meses	7 monoparesia, 5 hemiparesia, 3 diplejia	No especificado ⁽²⁾
Boyd (2000)	4.4-9	7.1 hemiplejia 11.2 diplejia	gastrosoleus y cuádriceps crural	Ashworth (p=0.001) Goniometria dorsiflexión del tobillo (p<0.07)	3 meses	Diplejia 15 Hemiplejia 10	Prospectivo t student ⁽²⁸⁾
Gormeley (2001)	1.3 17.9	7.7-10.8	aductores, biceps, braquioradial, flexores del carpo, lumbricales, pectoral, pronador, triceps, gastrocnemio, soleus, glúteos, cuádriceps crural, iliopsoas, peroneo, tibial, flexor de los orjeos		3 6 meses	Diplejia 131 Hemiplejia 44 Cuádriplejia 84 Otros 11 Espasticidad 240 Distonia 8 Mixto 22	Multicentrico retrospectivo ⁽²⁷⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Autor (año)	Edad	Dosis U/K	Músculo	Escala	Tiempo	Diagnostico	Estudio
Reddihough (2002)	1.8-6.6	8-20 22 BOTOX 27 Fisioterapia	Aductores, cuádriceps crural, gastrosoleos, tibial, perone	Función motora gruesa de Vulpe, goniometría, Ashwoeth	3 6 meses	Diplejia Cuadriplejia leve a moderada	Transversal aleatorio, con t Student Casos controles ^(2B) y
Fattal (2002)	2.5-7.6	6-12	gastrogнемio y cuádriceps crural	Función motora gruesa y Ashwoeth (p<0.0001) goniometría angulo popliteo (p<.001) dorsiflexion del tobillo (p<0.005)	1 mes	Diplejia 19 Hemiplejia 7	Prueba exacta de Fisher y de Mann-Whitney y t de Student ^(2B)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

HIPÓTESIS: El uso de toxina botulínica tipo A disminuye la espasticidad en pacientes pediátricos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: La espasticidad es un trastorno motor caracterizado por el incremento de los reflejos de estiramiento con aumento del tono muscular y es multicausal. ^(1,2,3)

La encefalopatía motora fija es la causa mas común de espasticidad en niños, tiene una incidencia de 1.5 a 5 en 1000 nacidos vivos. ⁽⁵⁾

Las opciones terapéuticas para espasticidad son múltiples (fármacos, fisioterapia, terapia ocupacional, ayudas ortopédicas, cirugía ortopédica, ayudas técnicas para la movilización) pero en la mayoría de los casos solo son tratamientos paliativos. ^(6,7,8,9)

La aplicación de toxina botulínica A en el tratamiento de espasticidad aumenta el intervalo de movimiento articular pasivo y activo, previene o mejora la contractura muscular y las deformaciones articulares, previene la subluxación de la cadera y la escoliosis, disminuye el dolor durante los movimientos pasivos y activos, facilita la terapia física, favorece la aplicación y acción de las ortosis, evita o pospone un procedimiento quirúrgico para un momento más oportuno, en relación con el desarrollo, disminuye la demanda de energía y, por lo tanto, la fatiga, facilita la atención de higiene, mejora la apariencia estética y la calidad de vida del paciente así como de sus familiares. ⁽⁴⁾

Se ha reportado que con la utilización de toxina botulínica tipo A en pacientes con encefalopatía motora fija con espasticidad hay una mejoría de la calidad de vida de los menores entre 6 y 12 años. ⁽¹²⁾

En México existen muy pocos reportes del uso de la toxina botulínica en pacientes pediátricos, ^(4,12,19) por lo que nos propusimos cuantificar a través de goniometría de Kruzen la disminución de la espasticidad con el uso de toxina botulínica tipo A en pacientes pediátricos del Centro Médico Hospital 20 de Noviembre ISSSTE.

OBJETIVO: Disminuir la espasticidad con el uso de toxina botulínica tipo A en pacientes pediátricos.

La American Academy of Neurology, así como la Australian Asociation of Neurologist y la Australasian Faculty of Rehabilitative Medicine han confirmado la eficacia terapéutica y seguridad de la aplicación de la toxina botulínica tipo A en varias condiciones clínicas. La toxina botulínica tipo A fue aprobada por la FDA para el tratamiento de distonias y espasticidad al igual que en Europa. ⁽¹¹⁾

DISEÑO: Se trata de un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, descriptivo, abierto.

GRUPO DE ESTUDIO: Pacientes mayores de 18 meses de edad y menores de 14 años 11 meses con espasticidad que acudieron a la consulta externa de Neurología pediátrica en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE desde Marzo del 2002 a Agosto del 2003.

GRUPO TESTIGO: No hay grupo testigo. El mismo paciente se considera su propio testigo, ya que se compara el grado de espasticidad antes de la aplicación de la toxina botulínica y posteriormente.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

TAMAÑO DE LA MUESTRA: El tamaño de la muestra se constituyo por 34 pacientes con espasticidad, 8 con cuadriplejia por encefalopatía motora fija y 26 con diplejia, de los cuales 2 por paraplejia espástica familiar y 24 con encefalopatía motora fija.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: En una primera etapa se realizó un análisis descriptivo del grupo de estudio; después se midió la significancia estadística con prueba no paramétrica de Friedman, así como distribución por frecuencias y Chi².

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes con diagnóstico de espasticidad, no importando el origen de la misma, de ambos sexos, de 18 meses de edad a 14 años 11 meses.

Los pacientes deben encontrarse sin contracturas fijas.

Contar con un programa de rehabilitación física.

Disposición del paciente y su familia a cooperar con los investigadores.

Contar con expediente clínico.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes con enfermedad sistémica grave,

Pacientes con dermatosis crónica en el sitio de aplicación de la toxina botulínica

Pacientes con diagnóstico de espasticidad que se hayan tratado quirúrgicamente.

Proceso infeccioso y/o utilización de aminoglucósidos.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

No hubo seguimiento a la terapia de rehabilitación física.

Reacción adversa intolerable

Falta de cumplimiento de asistencia para aplicación de la toxina

Pérdida del seguimiento o incapacidad para permanecer bajo observación médica durante la duración completa del estudio.

Cualquier situación en la que, según la opinión de los investigadores, la continuación de la participación en el estudio no fue lo mejor para el paciente.

Solicitud de los padres o tutores.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

Se aplicó la toxina botulínica tipo A en pacientes con espasticidad. Los parámetros del tratamiento con toxina fueron disminución de los ángulos de estiramiento muscular a nivel de cualquier articulación y persistencia del atrapamiento del pulgar o pulgar en aducción, un pie equino dinámico persistente, rodillas en flexión con ángulo de 20 grados durante la marcha e interferencia para la misma con posturas anómalas.

Se seleccionaron pacientes con espasticidad que contaran con programa de rehabilitación física, se realizó goniometría de Kruzen, antes, a los tres y seis meses posterior a la aplicación de la toxina botulínica tipo A. ⁽¹⁹⁾

Goniometría: Se realizó medición del ángulo de movilidad de las articulaciones, considerándose el ángulo de movilidad máximo de la articulación en estudio como punto de referencia.

Se midió el ángulo en forma pasiva, en la posición más compatible para el paciente, considerando que en el momento en que se produce dolor o se llega a un tope, fue el límite para la evaluación del ángulo.

Se informó a los padres y se solicitó firma de la carta de consentimiento para la aplicación de toxina botulínica tipo A, conociendo los efectos indeseables del medicamento y probables complicaciones.

Se descartó la presencia de infección en el paciente o utilización de aminoglucósidos (en caso de ser así se dio nueva cita).

Se utilizó toxina botulínica tipo A del laboratorio Allergan. El vial contiene 100 Unidades de toxina, la cual debe estar congelada en seco a -4°C y reconstituirse con solución salina al 0.9% (pH 7.6) a una dilución de 10U/ml, utilizando jeringa estéril de plástico para insulina con aguja de 13mm y calibre 27 G. Una vez reconstituido el vial puede ser utilizado inmediatamente y hasta 4 horas después de su preparación.

Las dosis utilizadas fueron las siguientes:

*Dosis máxima total a utilizar por consulta: hasta 15 U/Kg o 400U

*Numero de sitios inyectados por músculo: dependió del tamaño del músculo.

*Dosis por músculo largo: 3 a 6 U/kg.

*Dosis por músculo pequeño: 1 a 3 U/Kg.

Sin exceder de 50 U por sitio de inyección.

*Nueva aplicación de toxina botulínica se evaluó después de 6 meses de la aplicación inicial. ^(13,14)

La localización anatómica del sitio de inyección se realizó por exploración neurológica.

RECURSOS:

HUMANOS: Investigadores.

FISICOS: Toxina botulínica tipo A (BOTOX, laboratorio Allergan), jeringa estéril de plástico para insulina con aguja calibre 27G y longitud de 13 mm, material antiseptico, goniómetro de círculo completo y regla doble, cinta métrica. Computadora, impresora para computadora, una caja de discos blandos de alta densidad de 3.5", 100 hojas para impresora de computadora, una cinta para impresora.

FINANCIEROS: La toxina botulínica se encuentra dentro del cuadro básico de medicamentos del Centro Medico 20 de Noviembre.

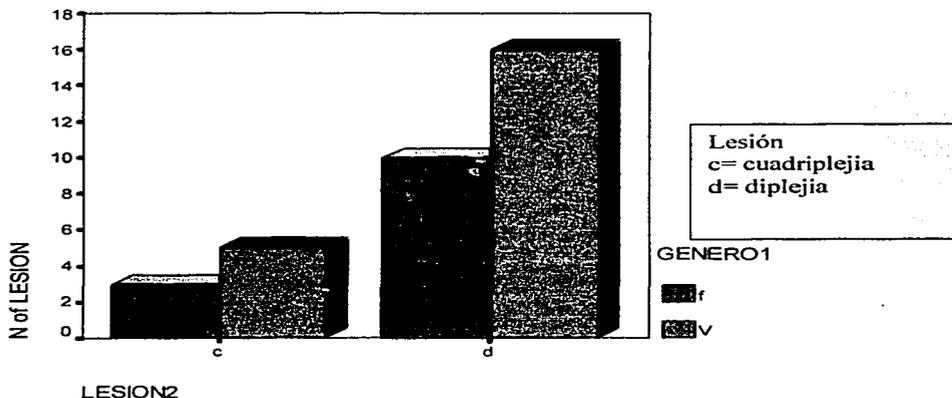
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

La edad al momento de aplicación de la toxina botulínica de los pacientes variaba entre 1 año 1 mes y 14 años 9 meses, siendo la mediana de edad de 5 años 7 meses con rango de 1 año 7/12.

Nuestros pacientes fueron varones (61.8%) y mujeres (38.2%). Se aplicó toxina botulínica a 8 pacientes con cuadriplejía (37.5% femeninos y 62.5% masculinos) y 26 pacientes con diplejía (38.5% femeninos y 61.5% varones), observándose significancia estadística con una $p=0.004$ con χ^2 en la distribución por género de acuerdo al tipo de espasticidad. (Gráfica 1)

Distribución de género de acuerdo a la lesión



Gráfica 1.- Distribución de género de acuerdo a la edad, con $p=0.004$ con prueba de Chi 2

Se realizó prueba no paramétrica de Friedman, para comparar diferencia de medias de edad de acuerdo al tipo de espasticidad, que demuestra diferencia significativa con una $p = 0.000$.

El promedio de dosis total inyectada fue de 139 U y el promedio de dosis por unidad por kilo fue de 7.6U/kg.

Por medio de medición goniométrica de la amplitud de los arcos de movimiento en el grupo de pacientes con diplejía que se les aplicó toxina botulínica, se observó en la distancia intercondilea mejoría con significancia estadística ($p = >0.001$) a los tres y a los seis meses posterior a la aplicación de la toxina botulínica. (Gráfica 2)

En la medición goniométrica de la abducción de cadera izquierda se registró mejoría estadística por prueba no paramétrica de Friedman ($p = <0.001$) a los tres y seis meses posterior a la aplicación de la toxina botulínica. (Gráfica 3)

A la medición de la abducción de cadera derecha hubo mejoría con significancia estadística ($p = 0.005$) a los tres meses y ($p = 0.000$) a los seis meses. (Gráfica 4)

En la flexión del tobillo izquierdo se registró mejoría con significancia estadística ($p = 0.008$) a los tres y seis meses.

A la flexión del tobillo derecho se obtuvo una mejoría con significancia estadística ($p = 0.014$) a los seis meses.

En el grupo de pacientes con cuadriplejia espastica se observó en la medición de la amplitud de los arcos de movimiento con goniometría en extensión de codo izquierdo a los tres meses, mejoría con significancia estadística ($p = 0.009$) y a los seis meses persistió la mejoría ($p = 0.025$).

En extensión del codo derecho se observó mejoría clínica pero no estadísticamente significativa por menor afección de dicha extremidad.

En cuanto a la extensión del carpo se observó una mejoría clínica importante pero no estadísticamente significativa por ser sólo dos pacientes a los que se les aplicó la toxina botulínica a dicho nivel.

En la pronación izquierda y derecha de carpo, se observó mejoría con significancia estadística a los tres meses ($p = 0.025$), que se mantuvo a los seis meses.

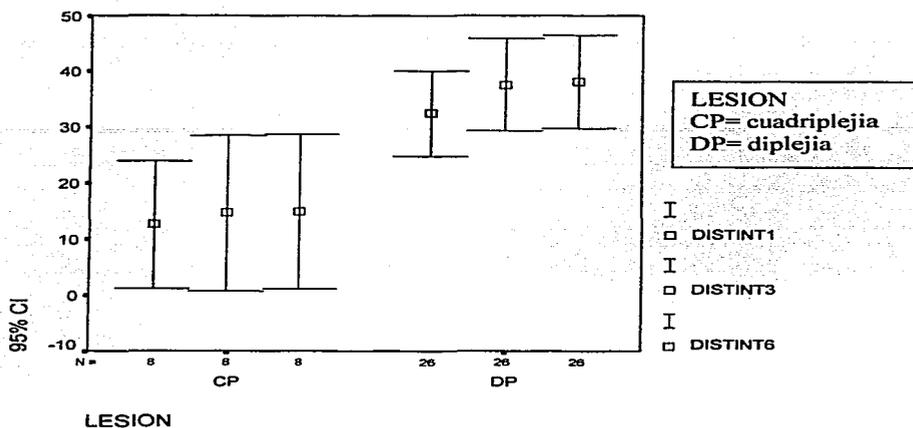
A la abducción de cadera izquierda se observó mejoría significativa a los seis meses ($p = 0.025$), en cuanto a la derecha hubo mejoría desde el punto de vista clínico pero no estadístico, pues en un paciente se encontró luxación de cadera y no recibió toxina a dicho nivel. (Gráfica 3 y 4)

En cuanto a extensión de rodilla izquierda se registro mejoría a los seis meses con significancia estadística ($p = 0.025$).

En cuanto a la extensión de rodilla derecha se observó mejoría con significancia estadística a los seis meses ($p = 0.046$).

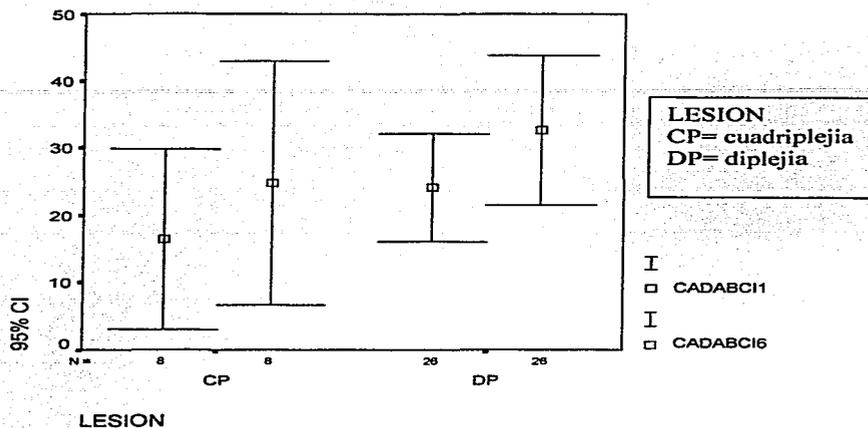
En cuanto a la extensión de tobillos se encontró mejoría clínica pero no estadística.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



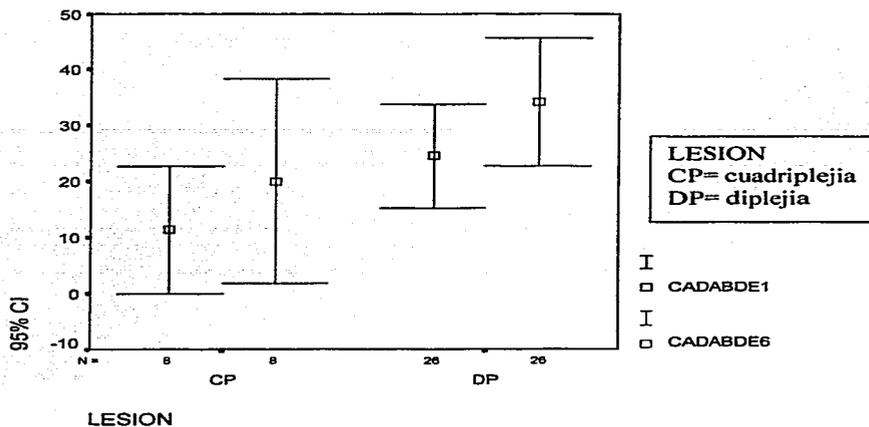
Grafica 2.-Distancia intercondilea de acuerdo al tipo de espasticidad al momento de la aplicación de la toxina botulínica, a los tres y seis meses posterior a la aplicación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Grafica 3.- Abducción de cadera izquierda por tipo de espasticidad, al tiempo de aplicación de la toxina botulínica y 6 meses después.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Grafica 4.- Abducción de cadera derecha por tipo de espasticidad, en el momento de la aplicación de la toxina botulinica y seis meses después (p=0.000)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

En este estudio los pacientes con espasticidad presentan un claro predominio de varones (61.8%) sobre mujeres (38.2%), similar al estudio realizado por Barbero-Aguirre y col. en el año 2000. ⁽²⁾

En este estudio se hizo mediana para la edad ya que la distribución estaba cargada a la izquierda.

Los pacientes con espasticidad a los cuales se les trato con toxina botulínica tipo A tuvieron mejoría estadísticamente significativa en varias de las mediciones.

En los pacientes con diplegia se observó mejoría con significancia estadística en la distancia intercondilea y en la abducción de caderas y flexión de ambos tobillos a los seis meses.

En cuanto al grupo de pacientes con cuadriplejia se encontró mejoría estadísticamente significativa en extensión del codo izquierdo a los tres y seis meses, abducción de cadera izquierda y extensión de ambas rodillas a los seis meses.

Los resultados son similares a los reportados a otros autores, los cuales aplicaron escala de Ashworth modificada. Pascual y col. en 1997 reportaron mejoría al mes de aplicación de la toxina en aductores del 60% ⁽⁵⁾ y Reddihough y col. en el año 2002 reportaron mejoría con significancia estadística ($p = 0.05$) con máximo beneficio a los 3 meses posterior a la aplicación de la toxina botulínica. ⁽²⁸⁾

En cuanto a la flexión de tobillos se observó significancia estadística a los seis meses de aplicación de la toxina botulínica tipo A similar a lo reportado por Sutherland y col. en 1999, Boyd y col en 2000, y Fatal y col. en el año 2002. ^(25,26,29)

En este estudio se encontró en el resto de mediciones de ángulos tanto para miembros superiores como inferiores no hubo significancia estadística, por lo que se sugiere se amplie el estudio con mediciones que impliquen el estudio de la calidad de vida, impresión subjetiva de mejoría por los familiares, función por medio de video análisis y sean comparadas con la goniometría y señalar la diferencia estadística entre las escalas; ya que en todos los casos hubo mejoría clínica que tal vez si se hubieran medido por otras escalas se hubiera registrado mayor eficacia de la toxina botulínica tipo A.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

En este estudio longitudinal prospectivo se demuestra la utilidad de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de pacientes pediátricos con espasticidad en extremidades inferiores en cuanto a distancia intercondílea, abducción de caderas y flexión de tobillos medidos por goniometría; al separarse por tipo de espasticidad en los pacientes con cuadriplejía se encontró predominantemente mejoría en extremidades izquierdas.

Este estudio se obtuvo en todos los ángulos donde se aplicó la toxina botulínica significancia clínica pero no en todos estadística, tal vez debido a que solo se utilizó goniometría de Kruzen, por lo que se propone que en estudios futuros se incluyan escalas que midan la calidad de vida del paciente, desarrollo de actividades de la vida diaria, incluir la impresión subjetiva de los familiares y escalas funcionales (como videoanálisis), ya que estas escalas nos reflejarían tal vez más fidedignamente el aumento de la funcionalidad de las extremidades del paciente, así como mayor eficacia de la toxina botulínica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Simpson DM. Clinical trials of botulinum toxin in the treatment of spasticity. *Muscle & Nerve* 1997;S6:169-175.
- 2.-Barbero-Aguirre P, Moreno-Rubio JA, Smeyers-Durá P, Téllez de Meneses M, Mulas F. Experiencia del tratamiento con toxina botulínica en la espasticidad del niño. *REV NEUROL CLIN* 2000;1:125-130
- 3.-Eames NWA, Baker R, Hill N, Graham K, Taylor T, Cosgrove A. The effect of botulinum toxin A on gastrocnemius length: magnitude and duration of response. *Developmental Medicine & Child Neurology* 1999;41:226-232.
- 4.- Calderón-González R, Calderón-Sepúlveda RF. Tratamiento de la espasticidad en parálisis cerebral con toxina botulínica. *REV NEUROL* 2002;34:52-59.
- 5.-Krach LE. Pharmacotherapy of spasticity: oral medications and intrathecal baclofen. *Journal of Child Neurology* 2001;10:31-36.
- 6.-Russman BS, Tilton A, Gormley ME. Cerebral palsy: a rational approach to a treatment protocol, and the role of botulinum toxin in treatment. *Muscle & Nerve* 1997;S6:181-193.
- 7.-Pascual-Pascual SI, Sánchez de Muniain P, Roche MC, Pascual-Castroviejo. La toxina botulínica como tratamiento de la parálisis cerebral infantil. *REV NEUROL* 1997;25 (145):1369-1375.
- 8.-Koman AL, Mooney JF, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T. Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum-A toxin: Report of a preliminary, randomized, double-blind trial. *J Pediatr Orthop* 1994;14:299-303.
- 9.-Brunstrom JE. Clinical considerations in cerebral palsy and spasticity. *J Child Neurol* 2001;16:10-15.
- 10.-Jankovic J, Brin MF. Botulinum toxin: Historical perspective and potential new indications. *Muscle & Nerve* 1997;S6:129-145.
- 11.-Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle & Nerve* 1997;S6:147-168.
- 12.-Arroyave-Loaiza G, Jarillo-Soto EC, Garfias-Garnica MG, Ribera-Ibarra DB, Uribe-Zamarripa JA. Costo-Beneficio del tratamiento farmacológico de la parálisis cerebral con espasticidad en México. *Rev Esp Salud Pública* 2000;74:549-559.
- 13.-Terence SE. Clinical utility of botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy: comprehensive review. *J Child Neurol* 2001;16:37-46.
- 14.- Graham HK, Aoki KR, Autti-Rämö I, Boyd RN, Delgado MR, Gaebler-Spira DJ, Gormley ME y col. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait and Posture* 2000;11:67-79.
- 15.-Massin M, Allington N. Role of Exercise testing in the functional assessment of cerebral palsy children after botulinum A toxin injection. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 1999;19:362-365.
- 16.-O'Donnell M, Armstrong R. Pharmacologic interventions for management of spasticity in cerebral palsy. *Mental retardation and Developmental disabilities research reviews* 1997;3:204-211.
- 17.-Molenaers G, graham K, Desloovere K, Cat J. Evidence-based botulinum toxin A treatment of children with cerebral palsy: an integrated multilevel approach. *Gait Analysis Laboratory* 2001;3:1-20.
- 18.- Hallett M. How does botulinum toxin work?. *Annals of Neurology* 2000;48:7-8.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

- 19.-Calderón –Sepúlveda RF. Escalas de medición de la función motora y la espasticidad en parálisis cerebral. *Rev Mex Neuroci* 2002;3(5):285-289.
- 20.-Kim HS, Hwang JH, Jeong ST, Lee YT, Lee PK. Effect of muscle activity and botulinum toxin dilution volume on muscle paralysis. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2003;45:200-206.
- 21.-Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *The New England Journal of Medicine* 1991;324:1186-1194.
- 22.- Subcommittee of the American academy of Neurology. Assessment: The clinical usefulness of botulinum toxin-A in treating neurologic disorders. *Neurology* 1990;40:1332-1336.
- 23.-Polak F, Morton R, Ward C, Wallace WA, Doderlein L, Siebel A. Double-blind comparison study of two doses of botulinum toxin A injected into calf muscles in children with hemiplegic cerebral palsy. *Developmental Medicine & child Neurology* 2002;44:551-555.
- 24.-García-Ruiz PJ, Sánchez-Bernardos V, Urcelay V, San Martín V, Castillos F, Ferrer A y col. Tratamiento de la espasticidad asociada a parálisis infantil con toxina botulínica. *Neurología* 1996;11:34-36.
- 25.-Sutherland DH, Kaufman KE, Wyatt MP, Chambers HG, Mubarak SJ. Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait and Posture* 1999;10:1-9.
- 26.-Boyd RN, Pliatsios V, Starr R, Wolfe R, Graham HK. Biomechanical transformation of the gastroc-soleus muscle with botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & child Neurology* 2000;42:32-41.
- 27.-Gormley ME, Gaebler-Spira D, Delgado MR. Use of botulinum toxin type a in pediatric patients with cerebral palsy: A three-center retrospective chart review. *Journal of Child Neurology* 2001;16:113-118.
- 28.-Reddihough DS, King J, Coleman GH, Fosang A, McCoy AT, Thomason B P, Graham KH. Functional outcome of botulinum toxin A injections to the lower limbs in cerebral palsy. *Developmental Medicine & child Neurology* 2002;44:820-827.
- 29.-Fattal-Valevski A, Giladi N, Domanievitz D, Zuk L, Masterman R, Harel S, Wientroub S, Hayek S. Parameters for predicting favorable responses to botulinum toxin in children with cerebral palsy. *Journal of Child Neurology* 2002;17:272-276.
- 30.-Corry IS, Cosgrove AP, Walsh EG, McClean D, Graham HK. Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double-blind trial. *Developmental Medicine & Child Neurology* 1997;39:185-193.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE DEL PACIENTE: _____
DIAGNOSTICOS: _____
EDAD: _____ SEXO: _____ EXPEDIENTE: _____ PESO: _____
FECHA DE APLICACIÓN DE TOXINA
BOTULÍNICA: _____
GRUPO DE MUSCULOS AFECTADOS: _____
GONIOMETRÍA: _____
VALORACIÓN AL TERCER MES: _____
VALORACIÓN AL SEXTO MES: _____
DOSIS DE TOXINA BOTULÍNICA TOTAL: _____
DOSIS DE TOXINA BOTULÍNICA POR GRUPO MUSCULAR: _____
DOSIS DE TOXINA BOTULÍNICA POR PESO DEL PACIENTE: _____
EFECTOS INDESEABLES: _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

USO DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A EN ESPASTICIDAD EN EDAD PEDIÁTRICA.

A QUIEN CORRESPONDA:

Yo: _____ autorizo que mi
hijo (a) _____ con número de
expediente _____ sea tratado por el servicio de Neurología
Pediátrica del Centro Medico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE, con toxina
botulínica aplicada localmente en los músculos afectados con el objeto de
mejorar su espasticidad. Se me han explicado los efectos indeseables que
puede presentar (como fiebre, debilidad transitoria local, dolor local). Me
comprometo a acudir con mi hijo (a) a las consultas de revisión subsecuente
para seguimiento.

México D.F. a _____ de _____ de _____

FIRMA DEL PADRE O TUTOR QUE OTORGA EL CONSENTIMIENTO

TESTIGO 1:

TESTIGO 2:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN