



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN  
ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA DE REHABILITACIÓN

**USO DE LA TOXINA BOTULINICA TIPO A PARA EL MANEJO DEL  
DOLOR POSOPERATORIO EN PACIENTES CON PARALISIS  
CEREBRAL**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN

**MEDICINA DE REHABILITACIÓN**

**P R E S E N T A :**

**DRA. PAULINA IÑIGUEZ FRANCO**

**PROFESOR TITULAR  
DR. LUIS GUILLERMO IBARRA**

**ASESORES**

**DRA. MARIA ELENA ARELLANO SALDAÑA  
DR. SERGIO PERALTA CRUZ  
ING. IVETT QUIÑONES URIÓSTEGUI  
ING. GERARDO RODRÍGUEZ REYES  
DR. SAÚL RENAN LEÓN**



MÉXICO, D.F.,

AGOSTO 2013



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.

---

**DRA. MATILDE L. ENRÍQUEZ SANDOVAL**  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

---

**DRA. XOCHIQETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ**  
SUBDIRECTORA DE POSTGRADO  
Y EDUCACIÓN CONTINUA

---

**DRA. ALBERTO UGALDE REYES RETANA**  
JEFE DE ENSEÑANZA MEDICA

---

**DR. LUIS GUILLERMO IBARRA IBARRA**  
PROFESOR TITULAR

---

**DRA. MARÍA ELENA ARELLANO SALDAÑA**  
ASESOR CLINICO

---

**DR. SERGIO PERALTA CRUZ**  
ASESOR CLINICO

---

**ING. IVETT QUIÑONES URIÓSTEGUI**  
ASESOR METODOLÓGICO

---

**ING. GERARDO RODRÍGUEZ REYES**  
ASESOR METODOLÓGICO

---

**DR. SAÚL RENAN LEÓN**  
ASESOR METODOLÓGICO

## **AGRADECIMIENTOS**

Vivo eternamente agradecida con Dios, porque me ha dado un camino que seguir, me ha dado fuerzas para levantarme en mis tropiezos, luz para brillar en la decadencia y amor para ofrecer a los demás.

A mis padres que con tanta paciencia, amor y dedicación han forjado en mi una persona de bien. Que sin importar las distancias han estado cerca en cada uno de mis desafíos. Me han otorgado el carácter, el valor y la precisión de mis actos, que sin dudar, me han ayudado a estar en donde ahora me encuentro.

A mi hermana, amiga y compañera, a la que admiro y quiero; a ella que me dio alegría y entusiasmo para emprender un nuevo reto e hizo de mi una persona de calidad.

A mis hermanos porque en ellos veo a los mejores amigos que alguien puede tener, gracias por la paciencia, alegría y amor que me han otorgado.

A mi esposo, por decidir iniciar y enfrentar conmigo nuevos sueños, que sin duda nos harán crecer como personas y profesionistas.

A mis maestros, y sobre todo a mis asesores, por enseñarme cada día con dedicación y paciencia, el buen arte de la Rehabilitación.

# ÍNDICE

|      |  |    |
|------|--|----|
| I.   | RESUMEN.....   | 8  |
| II.  | ANTECEDENTES .....   | 11 |
|      | TOXINA BOTULINICA TIPO A .....   | 13 |
|      | Uso de la toxina botulínica para el dolor .....                              | 14 |
|      | 1) Dolor relacionado a proceso inflamatorio periférico .....                 | 16 |
|      | 2) Dolor neuropático .....   | 19 |
|      | 3) Otros tipos de Dolor .....  | 20 |
|      | Panorama más amplio de la acción analgésica de la toxina Botulínica.....     | 21 |
|      | VALORACIONES DEL DOLOR.....  | 23 |
| III. | JUSTIFICACIÓN.....   | 26 |
| IV.  | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....  | 27 |
| V.   | HIPÓTESIS .....  | 27 |
| VI.  | OBJETIVO GENERAL.....  | 28 |
| VII. | METODOLOGIA .....  | 28 |
|      | 7.1.- Diseño del estudio.....  | 28 |
|      | 7.2.- Descripción del universo de trabajo .....                              | 28 |
|      | 7.3.- Criterios de inclusión.....  | 29 |
|      | 7.4.- Criterios de exclusión.....  | 29 |
|      | 7.5.- Criterios de eliminación.....  | 30 |
|      | 7.6.- Formación de los grupos .....  | 30 |
|      | 7.7.- Seguimiento de los pacientes .....                                     | 32 |
|      | 7.8.- Tamaño de muestra.....   | 33 |
|      | 7.9.- Descripción de las variables de estudio y sus escalas de medición..... | 34 |

|   |    |
|---|----|
| VIII. RESULTADOS.....                             | 36 |
| Valoración del dolor por médico .....             | 37 |
| Valoración del dolor medido por el familiar ..... | 38 |
| Valoración del dolor por paciente .....           | 40 |
| Dosis utilizada de analgésico.....                | 42 |
| IX. DISCUSIÓN .....                               | 44 |
| X. CONCLUSIÓN .....                               | 48 |
| XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....             | 50 |
| XI. ANEXOS.....                                   | 54 |

## I. RESUMEN

El dolor es un síntoma muy común en niños con Parálisis Cerebral debido a la presencia de varios factores tales como el aumento de espasticidad, síndrome por sobreuso, atrapamientos nerviosos, radiculopatías, mielopatías y deformidades musculoesqueléticas, mismas que afectan el patrón de marcha de manera variable en estos pacientes. Lo que provoca que en la mayoría de los casos, los haga candidatos para la realización de algún procedimiento quirúrgico, lo que añade una causa más de dolor, disminuyendo su participación en las actividades de la vida diaria y por lo tanto propicia una menor calidad de vida.

Existen diversos métodos utilizados para la disminución del dolor postoperatorio, los cuales en la mayoría de los casos se limitan a la prescripción de medicamentos, que en cierta medida son contraproducentes en éste grupo de pacientes. La toxina botulínica tipo A , medicamento neuromodulador con gran afinidad en la unión neuromuscular, utilizado para la disminución de la espasticidad en niños con parálisis cerebral, es investigado hoy en día porque se han encontrado en estudios *in vitro*, nuevas características relacionadas con la disminución del dolor en diversas patologías, tales como cefaleas, síndromes neuropáticos, blefarospasmos, distonias y posterior a algunas intervenciones quirúrgicas, sin embargo las investigaciones realizadas aún no son concluyentes ya que no se ha establecido como línea de tratamiento para el dolor en este tipo de pacientes. **Objetivo:** Demostrar los beneficios de la aplicación de la toxina botulínica para disminuir el dolor posterior a un procedimiento quirúrgico de partes blandas de miembros pélvicos, y con ello iniciar oportunamente los procedimientos

de rehabilitación. **Diseño:** Estudio piloto experimental, comparativo, aleatorizado, doble ciego. **Metodología:** El estudio se realizará en pacientes con diagnóstico de parálisis cerebral espástica entre 4-16 años de edad y con necesidad de procedimiento quirúrgico. Se realizará en el Servicio de Rehabilitación Pediátrica del Instituto Nacional de Rehabilitación en colaboración con el Servicio de Ortopedia Pediátrica y el Laboratorio de Análisis de Movimiento. La aplicación de toxina botulínica tipo A será en el momento transquirúrgico, y la evaluación del dolor se hará después de la cirugía durante 4 días de estancia intrahospitalaria y durante una semana en casa, posteriormente al retiro del yeso, al inicio del apoyo y al finalizar dos semanas de programa rehabilitatorio intensivo dentro del Instituto. Las valoraciones se realizarán utilizando la Escala Facial de Dolor para el paciente, lista de control del dolor en niños con problemas de comunicación—versión postoperatoria para el familiar responsable y métodos fisiológicos-conductuales para el médico.

**Resultados:** Fueron evaluados 13 casos de niños con PC espástica; 2 del sexo femenino y 11 masculino, con una edad entre 4 y 16 años; 6 tratados con toxina botulínica y 7 con placebo. Al realizar las valoraciones del dolor por parte del médico, familiar y del paciente durante su estancia intrahospitalaria postquirúrgica, en todas se observó una tendencia a la baja del dolor en los pacientes a los que se les aplicó toxina botulínica, no obstante sólo se encontraron resultados significativos en las valoraciones hechas por los pacientes, en donde se encontró una disminución del dolor en el grupo de toxina botulínica en el tercer día por la mañana ( $p=0.01$ ) y al cuarto día por la noche ( $p=0.01$ ). Por otra parte en todas las

valoraciones se encontró una correlación positiva entre edad – dolor en el tercer y cuarto día.

**Conclusión:** Existen beneficios en la aplicación de la toxina botulínica tipo A, en el momento transquirúrgico de partes blandas de miembros pélvicos, para disminuir el dolor en el postoperatorio mediato, lo que favorece disminuir la administración de analgésicos en pacientes con PC. Aunado a éstos beneficios, con el ya conocido efecto miorrelejante de la toxina botulínica, esto nos puede ayudar a facilitar el iniciar prontamente el tratamiento rehabilitatorio en éstos pacientes y así mejorar su calidad de vida.

## II. ANTECEDENTES

Se define como dolor a la experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con daño tisular real o potencial o descrita en términos de tal daño o ambos [1].

Se sabe que el dolor constituye un problema común en niños y adolescentes [2]. La confirmación de éstos hechos y el impacto que tiene la experiencia dolorosa en la vida del niño, han hecho que aumente el interés por el dolor pediátrico. El estudio del dolor en niños es un área de investigación relativamente nueva, las primeras investigaciones datan del año 1970 [2, 3].

En niños con Parálisis Cerebral (PC), el dolor es un síntoma muy común, sobre todo en aquellos con un daño moderado a severo, siendo éste causante de disminución de su participación en las actividades de la vida diaria y por lo tanto de una menor calidad de vida [4]. Existen pocas investigaciones entre ellas [3]: Kibele (1989) reportó una mayor frecuencia de dolor durante la terapia de estiramiento muscular. En el 2001, Petrina en su estudio de 20 niños con PC, encontró que el 70% de éstos, reportaron dolor por una hora o más por episodio y el 64% lo describen como un problema; Chalkiadis (2001), describió que los niños con PC constituyen el mayor grupo de pacientes referidos a alguna clínica del dolor pediátrica en Australia por referir dolor en cadera y/o espalda asociado con espasticidad, subluxación y osteoartritis; Liptak, et al, en el mismo año utilizaron el cuestionario de Salud Infantil (CHQ) encontrando que los niños con PC moderada a severa son la población que presenta mayor severidad del dolor; Hodgkinson (2001) [3], et al, reportaron que el 47% de los pacientes con PC de su muestra (adolescentes y adultos jóvenes) con incapacidad para la marcha presentaban

dolor en cadera. Por último en el año 2002 Hadden y von Baeyer realizaron encuestas a los padres de la presencia de dolor en sus hijos durante el último mes, observando su positividad en el 67% de los niños, el dolor reportado estaba relacionado con mayor frecuencia con las intervenciones terapéuticas, tales como: estiramiento, amplitud del rango de movimiento y la aplicación de medicamentos inyectados (93%, 58% y 40%, respectivamente); Kennes (2002), et al, con una muestra de población de 408 niños, utilizando la encuesta de CHQ y, el Sistema de Clasificación de la Función Motora Gruesa (GMFCS, siglas en ingles), demostraron que la severidad de la PC no se relaciona directamente con la experiencia del dolor.

Las lesiones de las áreas motoras del cerebro en asociación con una lesión o alteración en el tracto corticoespinal ocasionan espasticidad en el niño con parálisis cerebral, pero la causa de dolor aún no esta bien establecida pues se cree que puede estar asociada a un deterioro funcional y a deformidades, mismas que afectan el patrón de marcha de manera variable en estos pacientes. Existen otras causas de dolor bien establecidas, como son:

- a) El desarrollo de un síndrome por sobreuso, atrapamientos nerviosos, radiculopatías y mielopatías, causados por un rango limitado de movimiento funcional.
- b) La subluxación y luxación de la cadera, pueden ocasionar artritis degenerativa, dolor y disminución del movimiento.
- c) Deformidades ortopédicas que producen alteraciones biomecánicas, como el desplazamiento de la rótula, pie equino, valgo del tobillo, varo y valgo del pie, escoliosis, oblicuidad pélvica, cifosis, lordosis, contracturas, entre otros.

Para poder disminuir las deformidades antes mencionadas y mejorar la funcionalidad del paciente, son necesarias las intervenciones quirúrgicas, como por ejemplo: la liberación de tejidos blandos, alargamiento de tendones, capsulotomías, fasciotomías, osteotomías, tenotomías, y la fusión espinal; que además de éste factor causante de dolor, se agregan los factores relacionados con el tratamiento postoperatorio como la colocación de yeso e inmovilizadores (riesgo de lesión en piel) y el inicio de los protocolos de rehabilitación, así como la presencia de náusea, espasmos musculares y estreñimiento, propios de la PC, del procedimiento quirúrgico o de la analgesia [3].

### **TOXINA BOTULINICA TIPO A**

La toxina botulínica Tipo A es una proteína neuromoduladora sintetizada por la bacteria anaerobia gram positiva, *Clostridium botulinum*. Su mecanismo de acción, está dado por la alta afinidad a la unión neuromuscular, al inhibir la liberación de la acetilcolina de las terminaciones nerviosas periféricas. Su efecto inicia a los pocos días de su administración local, con un pico dentro de la segunda semana, para luego presentar una meseta (efecto clínico deseable) antes de volver a los valores basales. Los efectos clínicos pueden durar de 2 a 4 meses [1, 5].

Para su aplicación, se presenta en viales con el producto liofilizado y congelado en seco que contienen 100 UI en el caso de Botox® y 500 UI en el de Dysport®. Se requiere mantener estos viales a -5° C y se reconstituyen en el momento de su empleo con solución fisiológica salina, debiendo ser utilizados en las siguientes cuatro horas. Es un procedimiento que no requiere hospitalización y no requiere de anestesia.

Los puntos de inyección están predeterminados para cada músculo e intentan aproximarse a la zona de mayor densidad de uniones neuromusculares. Las dosis empleadas varían en función del músculo así como el número de puntos de inyección por músculo, los cuales suelen oscilar de uno a cuatro, siendo por lo general mayor en los músculos de las extremidades inferiores. Se suele calcular la dosis por peso y repartirla en distintos puntos. En el caso de Dysport® la dosis máxima recomendada por músculo oscila entre 3 a 12 UI/kg de peso, de los cuales la dosis máxima por punto debe de ser 150 UI, con una dosis total por sesión de 20 a 40 U/Kg (sin pasar 750 U) [6].

### **Uso de la toxina botulínica para el dolor [1, 7]**

Diversos estudios sugieren un papel analgésico importante de la toxina botulínica tipo A en el control de:

- a) Cefaleas crónicas: migraña, cefalea tensional, cefalea cervicogénica y la cefalea en racimos.
- b) Síndromes neuropático: neuralgia trigeminal, neuralgia postherpética y síndrome doloroso complejo regional tipo I.
- c) Hiperhidrosis axilar primaria, estrabismo y blefarospasmos.
- d) Problemas músculos-esqueléticos dolorosos: síndrome de dolor miofascial, las lumbalgias, la disfunción temporomandibular y el dolor cervicotorácico.

Es importante señalar que la mayoría de los problemas en los cuales se produce control del dolor con la toxina botulínica, son padecimientos con espasmo muscular importante, debido a su efecto relajante, al disminuye la compresión de los vasos sanguíneos, mejorando así la isquemia muscular local, efecto mencionado en el 2000 por Barwood S, et al, en donde por estudio controlado a

grupo de niños con parálisis cerebral tipo cuadriparesia, aplicó toxina botulínica 5 a 10 días antes del procedimiento quirúrgico de tenotomías de aductores, demostrando diferencia del consumo de analgésico a partir de las primeras 24 hrs del postoperado [8]; por otra parte en el 2009 Lundy C, et al, reporto un grupo de 26 pacientes con parálisis cerebral a los que aplicó toxina botulínica a los músculo iliopsoas, aductor mayor, semimembranoso y semitendinoso demostró una importante disminución del dolor [9].

Otro posible mecanismo es la activación de nociceptores aferentes ocasionada por la compresión de un nervio, que al liberarse puede aliviar el dolor. Además, se menciona que al reducir el espasmo muscular mejoran los efectos sobre los husos musculares aferentes.

A pesar de que la toxina botulínica actúa preferentemente en la unión entre las neuronas motoras y las fibras musculares, ésta también puede bloquear la transmisión neuronal en otras sinapsis periféricas, ya sean colinérgicos o no colinérgicos [10]. Esto demostrado indirectamente por los síntomas observados en la parálisis botulínica donde existe tanto disfunción del sistema nervioso autónomo (parasimpático, colinérgico y simpático) como alteraciones neuromotores [11].

Existen estudios extensos tanto *in vitro*, como *in vivo* que han demostrado que la toxina botulínica tipo A, es capaz de bloquear la liberación de  $Ca^{2+}$  de los neurotransmisores no Anticolinérgicos (ACh) [12]. Estudios *in vitro* han demostrado que la toxina botulínica tipo A inhibe la liberación de varios neurotransmisores, tales como, glutamato, GABA, aspartato, catecolaminas y noradrenalina, de los sinaptosomas cerebrales, células cromafines y neuronas centrales [13-21]. En estudios *in vivo*, utilizando principalmente técnicas de

microdiálisis, han demostrado bloqueo de la dopamina y la liberación de monoaminas en diversas condiciones [22-25]. Por otra parte existe evidencia en la literatura que la toxina botulínica es capaz no sólo de bloquear la liberación de los neurotransmisores clásicos, sino también neuropéptidos, como la sustancia P (SP) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), los cuales son neuropéptidos cuyo papel en la modulación del dolor ya es conocido [26-30].

La Toxina botulínica tipo A es eficaz en el alivio del dolor en patologías con o sin espasticidad muscular en el humano. Se evidencia en la literatura alivio del dolor poco después de la aplicación de la toxina, es decir, antes de su acción miorelajante y posterior a que la potencia muscular vuelva a la normalidad. Por lo que se sugieren que la analgesia atribuido a la toxina botulínica tipo A puede ser debido a mecanismos más complejos que la relajación muscular [31-34].

Algunos tipos de dolor en los que la toxina a demostrado su beneficio son:

### **1) Dolor relacionado a proceso inflamatorio periférico**

- Cui *et al*, fueron los primeros que describieron un efecto directo de la toxina botulínica tipo A en la modulación del dolor, en el que analizaron los efectos de ésta para la disminución del dolor provocado de la inflamación inducida por formalina en modelos animales. Estos ensayos se realizaron mediante la inyección de una solución de formalina en la pata trasera de ratas o ratones, midiendo posteriormente el comportamiento que ésta ocasionaba en el roedor, como el lamido de la pata inyectada. Ésta respuesta presenta una fase temprana con un lamido constante debido a la sensibilización de los nociceptores periféricos, seguida por una interfase con casi ausencia del lamido por la

activación de vías descendentes inhibitorias, y finalmente se presenta una segunda fase de lamido constante, que refleja la progresión de la inflamación periférica junto con la activación de los procesos de sensibilización central. Cui *et al.* Encontraron que una sola inyección periférica subcutánea de toxina botulínica tipo A, es capaz de reducir la actividad del lamido de la segunda fase con la ausencia de cualquier debilidad muscular. Se observó que la toxina botulínica tipo A, administrada en momentos distintos antes de la prueba de formalina, provoca efectos analgésico duraderos comenzando en las primeras 24 horas y durando al menos 12 días. Se comprobó también que la inhibición del lamido de la pata se acompaña por la inhibición de la liberación de glutamato y por la reducción del edema de la pata, que se observa generalmente como consecuencia de los procesos inflamatorios neurogénicos. Este último efecto sugiere que la toxina botulínica puede reducir no sólo la liberación de glutamato, sino también de SP y CGRP (no medidos directamente por los autores), que participan en la extravasación de plasma (mediada por SP) y la vasodilatación (mediada por CGRP). Con éste estudio se llegó a la conclusión que la actividad analgésica de la toxina botulínica ha sido considerada como una consecuencia de la inhibición de la sensibilización periférica resultando posteriormente una reducción indirecta de los procesos de sensibilización central [35, 36].

- Luvisetto *et al.* Confirmaron los resultado de Cui *et al* en ratones. Estos autores ampliaron el análisis consideración los efectos centrales (intracerebroventricular) contra los efectos periféricos (región subcutánea de la pata inyectada). Los autores demostraron que el pre-tratamiento (3 días) con toxina botulínica es capaz de reducir la segunda fase de formalina independientemente de la vía de

administración, lo que demuestra que la toxina puede actuar no sólo de forma periférica, sino también en el nivel central [37].

- Otros estudios de dolor inflamatorio inducido por la carragenina o la capsaicina. La aplicación periférica de la carragenina o capsaicina produce hipersensibilidad a los estímulos térmicos y mecánicos, por la inflamación inducida por irritantes químicos inyectados. La Carragenina promueve la inflamación mediante la activación de células proinflamatorias y el edema inflamatorio es más extenso que el inducido por la formalina. Esto causa la hiperalgesia mediante la promoción de la liberación periférica de mediadores como SP, glutamato, prostaglandinas, histamina y serotonina, así como la liberación de glutamato, aspartato, SP, CGRP, óxido nítrico, y la prostaglandina E2 (PGE2) en el cuerno dorsal la medula espinal lumbar. Por otro lado, la capsaicina excita las neuronas sensoriales directamente actuando sobre receptores tipo vainilloide 1 (VR-1), principalmente expresado en las fibras C, las cuales contienen SP y el CGRP. Algunos estudios enfocados a lo anterior son:

- Bach-Rojecky y Lacković, encontraron que el tratamiento previo (6 días) con Toxina Botulínica tipo A reduce o quita significativamente el aumento de la sensibilidad a estímulos mecánicos y térmicos provocados por carragenina periférica o inyecciones de capsaicina en ratas, lo que demuestra la eficacia periférica de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento previo del dolor de procesos inflamatorios [38, 39].
- Favre-Guilhard, reportó que la toxina botulínica tipo A no es capaz de reducir el edema ocasionado por la carragenina, lo que indica que los efectos antihiperalgésicos de la toxina son independientes de una actividad

antiinflamatoria relacionada con aumento de la permeabilidad vascular e infiltración de células inflamatorias [40].

## 2) Dolor neuropático

La evidencia de la utilidad de la toxina botulínica tipo A en el alivio de los síntomas de dolor neuropático en humanos fue reportado por primera vez por Klein quien demostró su eficacia en casos clínicos de dolor neuropático en la esclerosis múltiple tipo recaída-remisión, neuralgia postherpética, neuropatía periférica, y dolor causado por la herniación discales de C8 [41].

Algunos de los estudios realizados hoy en día son:

- Neuropatía periférica inducida por transección parcial del nervio ciático en ratas. En este estudio, una sola inyección periférica de la toxina fue suficiente para reducir tanto la hiperalgesia térmica y mecánica sin ningún dato de debilidad muscular.
- Park *et al.* Ligando el nervio espinal L5/L6, en donde consideraron la alodinia en lugar de hiperalgesia como un parámetro para evaluar la neuropatía periférica. Encontraron que una sola administración en la piel plantar de la pata del ratón de toxina botulínica reducía la anodinia mecánica y térmica [42].
- Dolor por compresión crónica de nervio ciático. En estos estudios, encontraron que una sola inyección de la toxina botulínica después de 5 o 12 días de la compresión en la superficie plantar de la pata lesionada de los ratones, ésta antagonizaba la alodinia mecánica, siendo evidente éste

efecto 24 horas después de la inyección, prolongándose durante al menos tres semanas [43,44].

- Marinelli *et al.* observaron que la toxina botulínica mejoró significativamente la recuperación funcional de la pata lesionada del roedor, evaluando el índice estático ciático de la recuperación funcional, examinado a través de las huellas de ambas patas ipsilateral y contralateral al caminar posterior a la aplicación de toxina botulínica [44].
- Los efectos en la neuropatía diabética de la toxina botulínica también se han demostrado tras investigación en ratas. En este estudio, las ratas se hicieron diabéticas mediante una sola inyección intraperitoneal de estreptozotocina, desarrollando hiperalgésia a estímulos nocivos mecánicos, térmicos y químicos. La toxina botulínica fue eficaz para la reducción de los síntomas al 5 día de la inyección periférica y 24 hrs después de la inyección intratecal [45].

### **3) Otros tipos de Dolor**

#### *a. Dolor en la artritis inflamatoria.*

Se realizó un estudio con dos modelos murinos en los que: la artritis inflamatoria aguda fue producida por una inyección intraarticular de la carragenina y la artritis inflamatoria crónica fue producida por la inyección intraarticular del complejo adyuvante de Freund (CFA). En estos modelos, el alivio del dolor fue evaluado por las molestias evocadas al tacto en la zona afectada. Con la inyección intraarticular de toxina botulínica el dolor a la palpación se redujo significativamente tanto en la

artritis inflamatoria aguda como en la crónica, aunque teniendo más beneficios en ésta última [46, 47].

#### *b. El dolor post-quirúrgico*

Como con otros tipos de dolor el dolor post-quirúrgico se trata con fármacos opioides y no opioides, pero a menudo persiste y da lugar a hiperalgesia primaria y secundaria. El enfoque experimental más común para estudiar la hiperalgesia postquirúrgica es el modelo incisional del dolor. Diversos fármacos reducen ésta hiperalgesia, pero sólo la morfina se ha demostrado ser eficaz al 100%, aunque con efectos de pocas horas. Filipovic *et al.* reportaron que una sola inyección subcutánea de toxina botulínica tipo A en la superficie plantar de la pata trasera lesionado, abolía completamente la hiperalgesia secundaria después de la incisión de los gastrocnemios. Con una sola inyección fue suficiente para inducir efectos antihiperalgésicos, con una duración de al menos 10 días a partir de 5 días después de la inyección [48, 49].

### **Panorama más amplio de la acción analgésica de la toxina Botulínica**

En los últimos años han surgido dos puntos principales sobre los efectos de la toxina botulínicas: en primer lugar es eficaz no sólo en la periferia del lugar de aplicación, sino también en el sistema nervioso central; en segundo lugar sus efectos analgésicos son observables en sitios distantes al punto de inyección:

1. Antonucci *et al.* demostraron que la toxina botulínica puede ser transportada retrógradamente por las neuronas centrales y mononeuronas, para luego llegar a las sinapsis aferentes. Los autores presentan tres piezas de evidencia a favor de la migración axonal de la toxina botulínica. En primer

lugar, se demuestran que después de una inyección unilateral intrahipocampal de toxina botulínica, existe SNAP-25 dividido también en el hemisferio contralateral no tratado. En segundo lugar, después de la inyección de toxina botulínica tipo A en el techo óptico, también aparece divisiones de SNAP-25 en las terminaciones sinápticas dentro de la retina. Y en tercer lugar los autores al probar la difusión de la toxina en las motoneuronas faciales, después de la inyección alrededor de la boca de los roedores, detectaron restos de SNAP-25 en el núcleo facial, lo que confirmó una posible migración de la toxina también a lo largo de las motoneuronas. [50-53].

De acuerdo a todos los resultados de los estudios realizados, la toxina botulínica se puede administrar de manera periférica por inyección subcutánea o central por inyección intratecal o intracerebroventricular; y dependiendo del sitio de la inyección es el efecto de la misma. Mediante la inhibición de la liberación de neurotransmisores y/o neuropéptidos de las terminaciones nociceptivas, periféricamente puede reducir directamente la sensibilización periférica e indirectamente la sensibilización central. Por inyección intratecal reduce la sensibilización central inhibiendo la liberación de neurotransmisores y/o neuropéptidos de las terminaciones centrales de nociceptores aferentes. Así pues, la inyección de toxina botulínica a nivel periférica puede ser transportada retrógradamente a lo largo de los axones de los nervios periféricos, actuando también en los procesos de sensibilización central. Este transporte retrógrado puede ser responsable del desplazamiento periférico de la inyección de toxina

botulínica a nivel de la espina dorsal en donde ejerce una posible inhibición de la liberación de neurotransmisores espinales.

## **VALORACIONES DEL DOLOR**

Para la valoración de la intensidad del dolor se pueden utilizar escalas apropiadas para la edad del niño, sin embargo, esto puede ser difícil en pacientes con PC, ya que pueden presentar problemas del habla o tener deficiencias cognitivas severas [4]. Por ello, se debe tener la máxima información sobre las distintas variables y dimensiones de la percepción del dolor por el niño, como la localización, intensidad, duración, frecuencia, y sus cogniciones y reacciones emocionales ante la situación dolorosa. Estas variables son muy difíciles de obtener a través de los padres e incluso del cuidador primario, por lo que de una manera u otra se hace imprescindible conseguir la información a través del niño, mediante varios métodos, de los que podemos mencionar:

- Datos fisiológicos: frecuencia cardíaca, tensión arterial, frecuencia respiratoria o la saturación de oxígeno y síntomas neurovegetativos como el aumento de la sudoración
- Modificaciones del comportamiento: expresión facial, movimientos corporales, llanto o gritos.
- Intensidad del dolor: Métodos autoevaluativos, autovalorativos, psicológicos o cognitivos.
- Factores influyentes: edad, sexo, nivel cognitivo, experiencias dolorosas anteriores.
- Factores del entorno [2].

La medición ideal del dolor debe ser sensible, libre de sesgos, válida, simple, exacta, fiable y barata, características muy difícil de conseguir, por lo que se debe buscar el instrumento que reúna todas esas cualidades. Dependiendo de la metodología utilizada y de las posibilidades de aplicarlas, se puede disponer de tres grupos de métodos.

- A) *Métodos comportamentales o conductuales*: basados en la observación del comportamiento del niño ante el dolor. Útiles en niños de 1 mes a 3-4 años [2, 54, 55].
- B) *Métodos fisiológicos o biológicos*: valoración de los cambios funcionales producidos en el organismo. Útiles para cualquier edad [2].
- C) *Métodos autoevaluativos, autovalorativos, psicológicos o cognitivos*: son los que más aceptación tienen y los más utilizados en niños entre 4 y 7. Éstos a su vez se dividen en:
  - a) *Métodos proyectivos*: Son valoraciones por auto-representación, son poco usados en la práctica, y se requiere que el niño presente un nivel cognitivo adecuado
  - b) *Entrevistas estructuradas*: En pacientes mayores o adolescentes.
  - c) *Métodos de escalas*: Escalas numéricas verbales y escalas visuales analógicas [2, 55].

La Escala Facial de Dolor de Wong-Baker, ha sido la base fundamental para la realización de distintas escalas (Escala de las nueve caras, escala de seis escalas, Escala Facial de Dolor Revisada), con adaptaciones de la forma de expresión de los dibujos y número de caras. Está indicada en pacientes de 3 años en adelante. Consta de seis caras que suelen acompañarse cada una de una

graduación numérica para convertir la cara que elige el niño en un número; la puntuación de las seis caras es 0, 2, 4, 6, 8, 10, donde 0 es sin presencia de dolor, 2 dolor leve, 4-6 dolor moderado y 8-10 dolor intenso (Ver Anexo II.3) [2, 56, 57].

La Encuesta de control del dolor en niños con problemas de comunicación – versión postoperatoria (NCCPC-PV) es una herramienta validada, utilizada para niños entre 3 a 18 años, que presentan alguna deficiencia cognitiva o incapacidad que les dificulte expresar la intensidad del dolor posterior a un procedimiento quirúrgico u otro procedimiento intrahospitalario. Contiene seis subescalas en la que el médico o familiar indican la frecuencia de cada elemento (0=nunca, 1=solo un poco, 2=con frecuencia, 3=muy a menudo) dependiendo lo observado durante 10 min. Las valoraciones de todos los elementos se suman para crear las puntuaciones totales (un valor  $\geq 11$  significa dolor moderado a severo, mientras valores entre 6-10 es un dolor leve). Ésta herramienta es de gran utilidad, ya que valora de manera amplia el grado de dolor del paciente, con la observación del movimiento corporal, expresión facial y estado fisiológicos (Ver Anexo II.4) [58, 59]

.

### **III. JUSTIFICACIÓN**

Algunos pacientes con parálisis cerebral presentan un pronóstico favorable para la marcha, que a consecuencia de la espasticidad propia de la patología se desarrollan deformidades musculoesqueléticas importantes causantes de dolor; lo que hace a estos pacientes en un momento dado ser candidatos para la realización de algún procedimiento quirúrgico, agregando otro factor desencadenante de dolor.

Existen diversos métodos utilizados para la disminución del dolor postoperatorio, los cuales se limitan a la prescripción de medicamentos, que en cierta medida pudieran ser contraproducentes en éste grupo de pacientes, por sus diversos efectos secundarios.

En el año 2012 en el Instituto Nacional de Rehabilitación dentro de la clínica de PC en donde toman parte el servicio de rehabilitación y ortopedia pediátrica, se intervinieron quirúrgicamente de partes blandas a 22 pacientes. No se cuenta hasta el momento con algún registro del control y seguimiento del dolor postoperatorio en el área de ortopedia específico para éste tipo de pacientes, por lo que es difícil valorar si las dosis de analgesia son realmente efectivas. Sin embargo tras la valoración posterior al retiro del inmovilizador de fibra de vidrio por el servicio de rehabilitación pediátrica para establecer un programa rehabilitatorio mediato, éste se ha visto un tanto retrasado por el grado de dolor que presenta el paciente a la movilización de la extremidad operada, lo que aplaza el periodo del inicio de la deambulaci3n.

Aprovechando las características analgésicas de la toxina botulínica tipo A encontradas recientemente se pretende aplicarla en el momento transquirúrgico para reducir el dolor postoperatorio y la ingesta de medicamentos; así como también su efecto ya conocido para la reducción de la espasticidad muscular. De ésta forma se permitirá iniciar una rehabilitación más oportuna, buscando el lapso óptimo en el que la toxina botulínica tiene su efecto en la placa neuromuscular, por lo tanto favoreciendo con éste tratamiento, la integración del paciente a sus actividades de la vida diaria y mejorando su calidad de vida.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿La aplicación de toxina botulínica en el periodo transquirúrgico será eficaz para reducir el dolor postoperatorio con mejores resultados en la rehabilitación de la marcha y con ello mejorar la calidad de vida de estos pacientes?

#### **V. HIPÓTESIS**

La aplicación de la toxina botulínica durante el momento transquirúrgico de partes blandas en pacientes con PC disminuye la intensidad del dolor en el postoperatorio y por lo tanto disminuye la ingesta de analgésicos, otorgando una mejor recuperación.

## **VI.OBJETIVO GENERAL**

Demostrar los beneficios de la aplicación de la toxina botulínica tipo A para disminuir el dolor posterior a un procedimiento quirúrgico de partes blandas de miembros pélvicos, y con esto disminuir la administración de analgésicos en pacientes vulnerables, utilizando las propiedades analgésica de la toxina botulínica, además de aprovechar su efecto mio-relajante para iniciar prontamente su tratamiento rehabilitatorio, lo que otorgaría al paciente una mejor recuperación en el postoperatorio y por lo tanto una mejor calidad de vida.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Disminuir el dolor en pacientes con parálisis cerebral en los que se les haya realizado procedimiento quirúrgico de partes blandas y con esto mejorar su calidad de vida.
2. Disminuir el tiempo de inicio del tratamiento rehabilitatorio para coincidir con el momento en que la toxina botulínica presenta sus efectos en la placa neuromuscular.

## **VII. METODOLOGIA**

### **7.1.- Diseño del estudio**

Estudio experimental, comparativo, aleatorizado, doble ciego.

### **7.2.- Descripción del universo de trabajo**

Pacientes del servicio de rehabilitación pediátrica con el diagnóstico de parálisis cerebral espástica entre 4 a 16 años de edad presentados en la

clínica conjunta con el servicio de ortopedia pediátrica y en los que solo se les vaya a realizar procedimientos quirúrgicos de partes blandas.

### **7.3.- Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de parálisis cerebral
- Pacientes con edad entre 4 a 16 años de edad
- Pacientes con GMFCS. Palisano I, II y III
- Pacientes con coeficiente intelectual  $\geq$  de 70 valorados mediante la escala de WISC-R
- Pacientes en los que se haya establecido por el servicio de ortopedia pediátrica la realización de cirugía de partes blandas
- Pacientes y/o representante legal acepten participar en el estudio
- Pacientes y/o representante legal firmen el consentimiento informado

### **7.4.- Criterios de exclusión**

- Pacientes con PC cuadriparesia espástica
- Pacientes y/o representante legal que no acepten participar en el estudio
- Pacientes que requieran intervención quirúrgica en partes óseas
- Pacientes con problemas conductuales
- Pacientes en tratamiento con amino glucósidos, penicilamina, quinina y bloqueantes de los canales de calcio.

## 7.5.- Criterios de eliminación

- Pacientes que abandonen el tratamiento o no acudan a valoraciones subsecuentes

## 7.6.- Formación de los grupos

Del total de pacientes accesibles que hayan cumplido los criterios de inclusión se formarán:

a) **Un grupo experimental.** En este, a través de una tabla de números aleatorios que será realizada por un auxiliar ajeno al grupo de investigación y que, por tanto en sobres cerrados la mantendrá oculta al grupo de investigadores, serán asignados el 50% ( $q1 = 0.50$ ) conforme se vayan abriendo consecutivamente los sobres, y serán tratados con las cirugías de partes blanda programadas y el programa de rehabilitación correspondiente más la aplicación de toxina botulínica tipo A (*Dysport*,<sup>®</sup> Laboratorio Ipsen), de la siguiente forma:

- *Momento de aplicación:* Transquirúrgico, con los cuidados antisépticos ya establecidos en el área quirúrgica.
- *Vía de administración:* Intramuscular. A músculos involucrados durante el procedimiento quirúrgico. Con aguja de 25-G y jeringa de insulina, ambos estériles.
- *Dosis:* Se calculará dependiendo al peso del paciente, entre 2-3 UI/Kg de peso por músculo, con dosis máxima total de 600UI.
- *Frecuencia:* En una sola ocasión

•*Efectos secundarios previsibles:* Existe una tasa del 7-17% de efectos indeseables, que cuando aparecen suelen ser leves y transitorios. Los efectos adversos más comúnmente reportados incluyen dolor en el sitio de inyección y en el músculo inyectado. En algunos casos la inyección intramuscular de toxina botulínica puede producir una sensación de frío o calor en la zona de la inyección, que desaparece al término de la aplicación de la toxina. En algunos pacientes ocurre un período de debilidad muscular mayor a lo esperado, aunque éste es transitorio y de corta duración. Otros efectos adversos publicados son: rash cutáneo, dificultad para la deglución, incontinencia, calambres musculares y atrofia muscular, cefalea, parestesias, convulsiones, fiebre, complicaciones locales (hematoma, infección), estreñimiento, cuadro pseudogripal, Síndrome Botulinum like. No existen reportes de efectos secundarios que ocasionen secuelas permanentes en el paciente [5, 6].

•*Medidas de seguridad que se aplicarán en casos de efectos secundarios:* Vigilancia estrecha del paciente durante el periodo postoperatorio en el área intrahospitalaria del servicio de ortopedia pediátrica por un mínimo de 4 días, tiempo en el que los efectos secundarios desaparecen. Éstos se tratarán por parte de nuestro servicio y por el médico tratante conforme a lo establecido de acuerdo a los síntomas presentados.

b) **Un grupo control.** En este, a través de una tabla de números aleatorios obtenidos y ocultos de la misma forma antedicha, serán asignados el 50% conforme se vayan abriendo los sobres ( $q_2 = 0.50$ ) que serán tratados de manera similar a los del grupo experimental, pero con la

aplicación de cloruro de sodio al 0.9% a la misma dosis de la toxina botulínica tipo A, sin ocasionar efectos secundarios.

### **7.7.- Seguimiento de los pacientes**

- *Previo al procedimiento quirúrgico:* se realizará a los paciente el análisis de los parámetros espaciotemporales de la marcha a través del analizador clínico de marcha GaitRite® (CIR Industries, Clifton, NJ, USA) en el Laboratorio de Análisis de Movimiento de éste Instituto, además de la escala de Guillette Children´s para la valoración de calidad de vida [8].

- *Durante el postoperatorio mediato:* se le entregara a los padres la encuesta de control del dolor en niños con problemas de comunicación—versión postoperatoria; al paciente la Escala Facial de Dolor; y el médico lo evaluará con métodos fisiológicos-conductuales. Las cuales tendrán que contestar periódicamente y serán entregadas al médico durante las valoraciones subsecuentes con el servicio de ortopedia pediátrica.

A ambos grupos se les indicará la ingesta de medicamentos analgésicos ya establecidos por el servicio de ortopedia pediátrica, por razón necesaria.

- *Al retiro de la fibra de vidrio y de los puntos de sutura por parte del servicio de ortopedia pediátrica (4- 6 semanas en promedio):* el paciente se ingresará al servicio de rehabilitación pediátrica, en donde se le realizará un programa de rehabilitación intensiva y se le otorgará a los padres el cuestionario de la Escala de Gillette Children´s para evaluar la calidad de vida del paciente postoperatorio. Además se valorará la intensidad del dolor durante el apoyo previo y posterior a éste internamiento mediante la Escala Facial del Dolor.

- A los 3 meses posteriores al tratamiento quirúrgico: se realizará un segundo análisis de la marcha y se valorarán los resultados pre y postquirúrgicos.

### 7.8.- Tamaño de muestra

Aun cuando no hay estudios previos del uso de la toxina en la condición experimental que se propone de acuerdo con Eibach et al (2012), se estima que, en general, en el 80% de los pacientes con PC tratados con la toxina se logra disminuir el dolor eficazmente contra sólo un 35% en aquellos sin la toxina.

Partiendo de este referente, entonces:

$$a) N = [Z\alpha \sqrt{P(1-P)(1/q_1 + 1/q_2)} + Z\beta \sqrt{p_1(1-p_1)(1/q_1) + p_2(1-p_2)(1/q_2)}]^2 / (P_1 - P_2)^2$$

*Donde:*

$Z\alpha = 1.96$  para un nivel de confianza del 95%

$Z\beta = 0.58$  para una potencia estadística del 80%

$q_1 =$  proporción de pacientes que serán asignados al grupo experimental = 0.50 o 50%

$q_2 =$  proporción de pacientes que serán asignados al grupos control = 0.50 o 50%

$p_1 =$  Efectos reportado de la toxina sobre el dolor en PCI = 0.80 u 80%

$p_2 =$  Efecto reportado sobre el dolor en PC sin la toxina = 0.35 o 35%

$$P = q_1p_1 + q_2p_2 = (0.50)(0.80) + (0.50)(0.35) = 0.575$$

$$p_1 - p_2 = \text{diferencia esperada entre los grupos} = 0.80 - 0.35 = 0.45$$

*Sustituyendo en a):*

$$N = [1.96 \sqrt{0.575(0.425)(1/0.50 + 1/0.50)} + 0.84 \sqrt{0.80(0.20)(1/0.50) + 0.35(0.65)(1/0.50)}]^2 / (0.45)^2$$

$N = 17$  pacientes por grupo; total de la muestra 34.

Si al año propuesto para el estudio no se logra reclutar la muestra mínima calculada de 17 pacientes por grupo, se hará un corte para reportar los resultados como estudio preliminar en fase I y se calculará la potencia estadística alcanzada para los contraste de las pruebas de hipótesis estadísticas, estimándose las probabilidad de errores tipo II o beta.

## 7.9.- Descripción de las variables de estudio y sus escalas de medición

### *Variables independientes*

| Variable                               | Definición Conceptual   | Definición Operacional  | Escala de Medición     | Unidad/ Valores  |
|--|---|---|------------------------|--|
| Edad del paciente                      | Edad en años del paciente al momento del tratamiento quirúrgico                   | Edad en años  | Cuantitativa discreta  | Años   |
| Sexo                                   | División del género humano en dos grupos  | Fenotipo  | Cualitativa dicotómica | - Masculino<br>-Femenino   |
| Nivel socioeconómico                   | Estatus referido al ámbito social y económico en el que se desarrolla una familia | Nivel asignado por trabajo social                                   | Cuantitativa discreta  | -I<br>-II<br>-III<br>-IV<br>-V                                     |
| Tipo de parálisis cerebral             | Extensión de afección   | Distribución topográfica de la parálisis cerebral                   | Cualitativa nominal    | -Diparesia<br>-Hemiparesia<br>-Cuadriparesia<br>-Doble hemiparesia |
| Cirugía realizada                      | Procedimiento quirúrgico de partes blandas realizada                              | Tipo de cirugía   | Cualitativa nominal    | -Tenotomías<br>-Alargamientos<br>-Transposiciones                  |
| Tipo de cirugía                        | Nivel quirúrgico realizado  | Nivel quirúrgico  | Cualitativa Nominal    | -Un nivel<br>-Multinivel   |
| Aplicación de toxina botulínica tipo A | Aplicación de toxina botulínica tipo A durante el transquirurgico                 | Aplicación de toxina botulínica tipo A según las dosis establecidas |                        | -Con aplicación<br>-Sin aplicación                                 |

### *Variables Dependientes*

| Variable  | Definición Conceptual  | Definición Operacional | Escala de Medición    | Unidad/ Valores                     |
|---|--|------------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| Sistema de clasificación de la función motora gruesa (Palisano) | Evalúa el nivel de desempeño de la función motora gruesa de cada uno de los pacientes) | Automotilidad          | Cuantitativa discreta | -I<br>-II<br>-III<br>-IV<br>-V      |
| Dolor   | Experiencia sensorial y emocional desagradable   | Presencia de dolor     | Cualitativa ordinal   | -Medición según la escala utilizada |

## 7.8.- Análisis estadístico

- Para la medición de intensidad de dolor se utilizaron medidas de dispersión (mediana)
- Para valorar las diferencias de los grupos a lo largo de las valoraciones se utilizó la prueba de Kruskal- Wallis
- Para determinar asociación entre variables se utilizó la prueba de correlación rho de Spearman.
- Se considero un nivel de significancia  $\alpha \geq 0.05$  e intervalo de confianza de 95%
- Se utilizó para realizar el análisis estadístico el programa SPSS 15 (Chicago II)

## VIII. RESULTADOS

En el Instituto Nacional de Rehabilitación en el periodo comprendido entre enero a mayo del 2013 fueron evaluados 13 casos de niños con PC espástica que cumplieron con los criterios de inclusión al estudio; 2 del sexo femenino y 11 masculino, con una edad mínima de 4 y máxima de 16 años (media de 8.0 y 3.7 años de desviación estándar). Con fines del estudio éstos se dividieron de manera aleatorizada 6 tratados con toxina botulínica y 7 con placebo.

Las características sociodemográficas y clínico-quirúrgicas de los grupos de tratamiento no difirieron significativamente (Tabla 1).

**Tabla 1. Características sociodemográficas y clínico-quirúrgicas**

| Características  | Grupo de tratamiento      |                 | Valor p |
|--|---------------------------|-----------------|---------|
|  | Toxina Botulínica (n = 6) | Placebo (n = 7) |         |
| Edad   | 9.3 +/- 3.5               | 7.0 +/- 3.9     | 0.28    |
| Género masculino                                       | 5                         | 6               | 0.73    |
| <b>Diagnóstico</b>                                     |                           |                 |         |
| Hemiparesia derecha                                    | 1                         | 2               | 0.85    |
| Hemiparesia izquierda                                  | 3                         | 2               |         |
| Doble hemiparesia                                      | 1                         | 1               |         |
| Diparesia  | 1                         | 2               |         |
| <b>Tratamiento</b>                                     |                           |                 |         |
| ATA derecho  | 3                         | 6               | 0.21    |
| ATA izquierdo  | 3                         | 2               | 0.41    |
| Transferencia tibial anterior al centro de pie derecho | 1                         | 0               | 0.46    |
| Revisión recto anterior, aductor y psoas derecho       | 1                         | 0               | 0.46    |
| Tenotomía isquiotibial derecha                         | 0                         | 1               | 0.53    |
| Tenotomía isquiotibial bilateral                       | 1                         | 1               | 0.73    |
| Tenotomía psoas derecho                                | 0                         | 1               | 0.53    |
| Tenotomía aductor derecho                              | 0                         | 1               | 0.53    |
| SPOTT izquierdo  | 0                         | 1               | 0.53    |
| Tenotomía recto anterior izquierdo                     | 1                         | 0               | 0.46    |
| Fasciotomía medial izquierda                           | 1                         | 0               | 0.46    |
| Liberación proximal de gastrocnemio medio izquierdo    | 1                         | 0               | 0.46    |
| Un nivel de quirúrgico                                 | 5                         | 5               | 0.56    |

Fuente: Base de recolección de datos 2013

## Valoración del dolor por médico

Con la valoración del médico con el método fisiológico-conductual, se compararon los grupos de tratamiento. Globalmente no hubo una diferencia significativa entre el efecto de la toxina y el placebo, a pesar de que, con la toxina el efecto hacia la baja fue más sistemático. Sin embargo, se debe hacer notar que en el tercer día de seguimiento, sobre todo en la mañana ( $p = 0.08$ ), el efecto placebo tendió a ser más efectivo aunque, hacia el cuarto, el dolor había desaparecido por completo en el grupo con toxina, mientras que con bajos niveles se mantuvo en el grupo con placebo (Tabla 2, Figura 1).

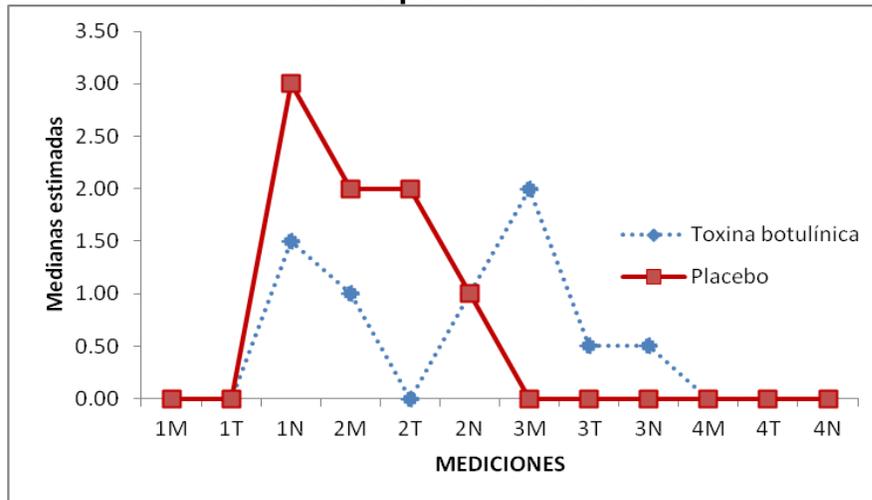
**Tabla 2. Evolución de dolor medido por el médico**

| Día/Horario/dolor | Grupo de tratamiento      |                 | Valor de p |
|-------------------|---------------------------|-----------------|------------|
|                   | Toxina Botulínica (n = 6) | Placebo (n = 7) |            |
| 1 Mañana          | 0 (0,0)                   | 0 (0,0)         | 1          |
| Tarde             | 0 (0,0)                   | 0 (0,0)         | 1          |
| Noche             | 1.5 (0,4)                 | 3 (0,6)         | 0.27       |
| 2 Mañana          | 1 (0,5)                   | 2 (0,5)         | 0.71       |
| Tarde             | 0 (0,4)                   | 2 (0,6)         | 0.63       |
| Noche             | 1 (0,5)                   | 1 (1,4)         | 0.55       |
| 3 Mañana          | 2 (0,4)                   | 0 (0,2)         | 0.08       |
| Tarde             | 0.5 (0,4)                 | 0 (0,3)         | 0.51       |
| Noche             | 0.5 (0,4)                 | 0 (0,3)         | 0.63       |
| 4 Mañana          | 0 (0,0)                   | 0 (0,4)         | 0.17       |
| Tarde             | 0 (0,0)                   | 0 (0,2)         | 0.35       |
| Noche             | 0 (0,0)                   | 0 (0,5)         | 0.17       |

Fuente: Base de recolección de datos 2013

Se debe destacar que al tercer día por la tarde se observó una correlación positiva entre edad-dolor ( $r=0.55$ ,  $p=0.02$ ).

**Figura 1. Gráfica de la evolución de las medianas estimadas del dolor, medido por el médico.**



Fuente: Base de recolección de datos 2013. M: Mañana, T: Tarde, N: Noche

### **Valoración del dolor medido por el familiar**

Posterior a la realización por parte del familiar responsable de la lista de control del dolor en niños con problemas de comunicación—versión postoperatoria, se realizó comparación en ambos grupos de tratamiento, no observando diferencias significativas en ningún día de la evaluación ( $p > 0.05$ ), aunque el efecto de la toxina botulínica tendió a la baja en comparación con el placebo, teniendo un pico de aumento al tercer día por la noche para posteriormente mantenerse a la baja. (Tabla 3, Figura 2).

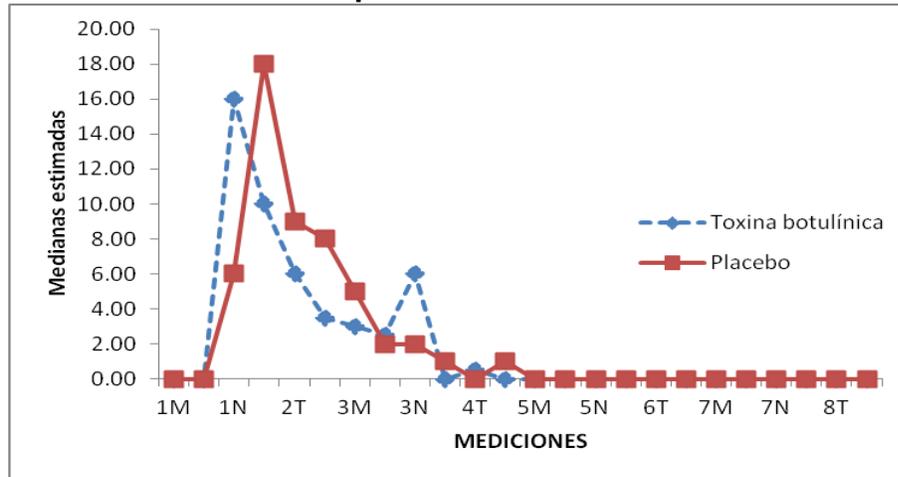
Al realizar una correlación edad-dolor se observa una correlación positiva en el tercer día por la noche ( $r = .0532$ ,  $p = 0.018$ ) y al quinto día en el mismo horario ( $r = 0.682$ ,  $p = 0.005$ ).

**Tabla 3. Evolución de dolor medido por el familiar**

| Día/Horario/dolor | Grupo de tratamiento      |                 | Valor de p |
|-------------------|---------------------------|-----------------|------------|
|                   | Toxina Botulínica (n = 6) | Placebo (n = 7) |            |
| 1 Mañana          | 0 (0,0)                   | 0 (0,0)         | 1          |
| Tarde             | 0 (0,0)                   | 0 (0,0)         | 1          |
| Noche             | 16 (2,42)                 | 6 (2,50)        | 0.31       |
| 2 Mañana          | 10 (2,32)                 | 18 (0,27)       | 0.83       |
| Tarde             | 6 (1,56)                  | 9 (1,18)        | 0.56       |
| Noche             | 3.5 (0,50)                | 8 (3,13)        | 0.25       |
| 3 Mañana          | 3 (0,8)                   | 5 (0,30)        | 0.38       |
| Tarde             | 2.5 (0,8)                 | 2 (0,10)        | 0.94       |
| Noche             | 6 (1,14)                  | 3 (0,12)        | 0.17       |
| 4 Mañana          | 0 (0,2)                   | 1 (0,4)         | 0.34       |
| Tarde             | 0.5 (0,4)                 | 0 (0,4)         | 0.93       |
| Noche             | 0 (0,6)                   | 1 (0,14)        | 0.22       |
| 5 Mañana          | 0 (0,0)                   | 0 (0,4)         | 0.35       |
| Tarde             | 0 (0,0)                   | 0 (0,4)         | 0.35       |
| Noche             | 0 (0,3)                   | 0 (0,3)         | 0.49       |
| 6 Mañana          | 0 (0,0)                   | 0 (0,3)         | 0.35       |
| Tarde             | 0 (0,0)                   | 0 (0,3)         | 0.35       |
| Noche             | 0 (0,0)                   | 0 (0,3)         | 0.35       |
| 7 Mañana          | 0 (0,0)                   | 0 (0,3)         | 0.35       |
| Tarde             | 0 (0,0)                   | 0 (0,3)         | 0.35       |
| Noche             | 0 (0,0)                   | 0 (0,3)         | 0.35       |
| 8 Mañana          | 0 (0,0)                   | 0 (0,2)         | 0.35       |
| Tarde             | 0 (0,0)                   | 0 (0,0)         | 1          |
| Noche             | 0 (0,5)                   | 0 (0,0)         | 0.28       |

Fuente: Base de recolección de datos 2013

**Figura 2. Gráfica de evolución de las medianas estimadas del dolor, medido por el familiar**



Fuente: Base de recolección de datos 2013. M: Mañana, T: Tarde, N: Noche

### Valoración del dolor por paciente

De acuerdo a las valoraciones de los pacientes utilizando la escala facial del dolor, al compararse de acuerdo al tipo de tratamiento, se encontró una disminución del dolor significativa en el grupo de toxina botulínica en el tercer día por la mañana ( $p=0.01$ ) y al cuarto día por la noche ( $p=0.01$ ), con ausencia del dolor al sexto día, aunque sin resultados significativos. (Tabla 4, Figura 3).

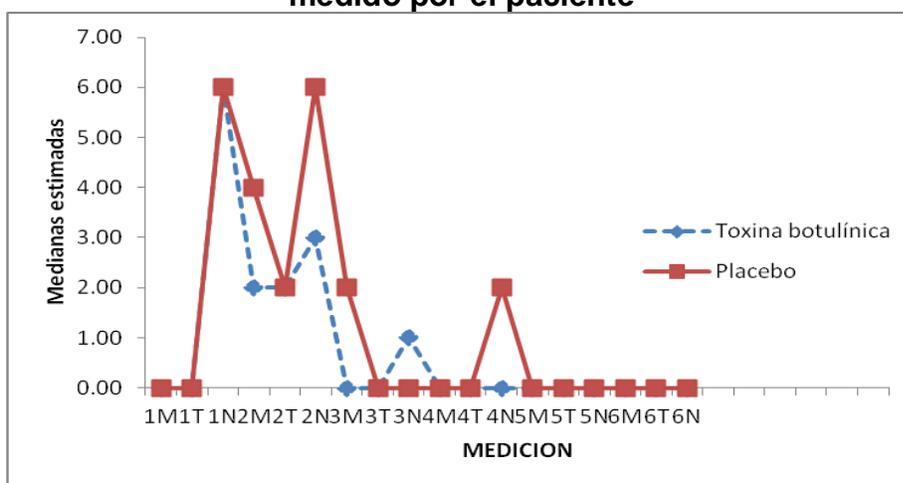
Al correlacionar edad-dolor se observó una correlación positiva en el tercer día por la tarde ( $r=0.51$ ,  $p=0.03$ ) y en el quinto día por la noche ( $r=0.51$ ,  $p=0.03$ ).

**Tabla 4. Evolución de dolor medido por el paciente**

| Día/Horario/dolor | Grupo de tratamiento      |                 | Valor de p  |
|-------------------|---------------------------|-----------------|-------------|
|                   | Toxina Botulínica (n = 6) | Placebo (n = 7) |             |
| 1 Mañana          | 0 (0,0)                   | 0 (0,0)         | 1           |
| Tarde             | 0 (0,2)                   | 0 (0,10)        | 0.22        |
| Noche             | 6 (0,8)                   | 2 (4,10)        | 0.31        |
| 2 Mañana          | 2 (0,6)                   | 4 (0,8)         | 0.65        |
| Tarde             | 2 (0,6)                   | 2 (0,4)         | 0.88        |
| Noche             | 3 (0,6)                   | 6 (2,10)        | 0.26        |
| 3 Mañana          | 0 (0,2)                   | 2 (0,6)         | <b>0.01</b> |
| Tarde             | 0 (0,2)                   | 0 (0,2)         | 0.85        |
| Noche             | 1 (0,6)                   | 0 (0,6)         | 0.93        |
| 4 Mañana          | 0, (0,0)                  | 0 (0,2)         | 0.17        |
| Tarde             | 0 (0,2)                   | 0 (0,2)         | 0.32        |
| Noche             | 0 (0,0)                   | 2 (0,6)         | <b>0.01</b> |
| 5 Mañana          | 0 (0,0)                   | 0 (0,0)         | 1           |
| Tarde             | 0 (0,0)                   | 0 (0,3)         | 0.35        |
| Noche             | 0 (0,2)                   | 0 (0,2)         | 0.85        |
| 6 Mañana          | 0 (0,0)                   | 0 (0,2)         | 0.35        |
| Tarde             | 0 (0,0)                   | 0 (0,3)         | 0.35        |
| Noche             | 0 (0,0)                   | 0 (0,0)         | 1           |

Fuente: Base de recolección de datos 2013

**Figura 3. Gráfico de la evolución de las medianas estimadas del dolor, medido por el paciente**

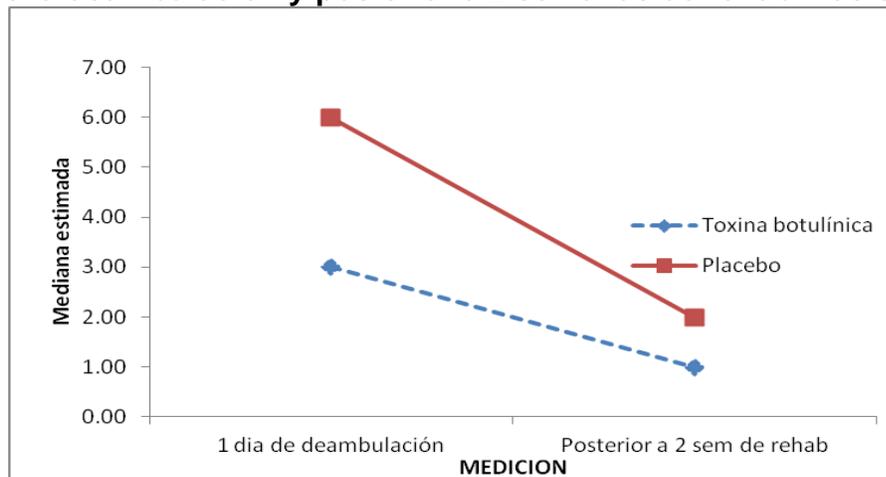


Fuente: Base de recolección de datos 2013. M: Mañana, T: Tarde, N: Noche

### Valoración del dolor en el primer día de deambulaci3n y posterior a 2 semanas de rehabilitaci3n.

Se valor3 el dolor utilizando la escala facial del dolor al inicio del apoyo del miembro operado y al finalizar la segunda semana de rehabilitaci3n intensiva intrahospitalaria, observ3ndose que el dolor en los pacientes con aplicaci3n de toxina botul3nica tendi3 a ser m3s baja en comparaci3n a los que se le aplico placebo, sin embargo no lleg3 a ser significativa ( $p=0.9$ ). (Figura 3)

**Figura 3. Gr3fica de evoluci3n de las medianas estimadas del dolor, y inicio de la deambulaci3n y posterior a 2 semanas de rehabilitaci3n.**

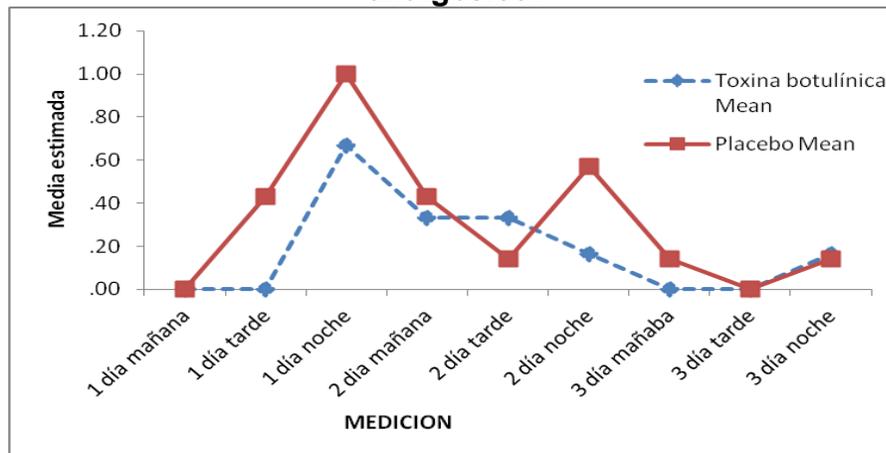


Fuente: Base de recolecci3n de datos 2013. M: Mañana, T: Tarde, N: Noche

### Dosis utilizada de analg3sico

Al comparar entre los dos grupos las medias de analg3sico administrado a cada paciente, se observa una disminuci3n de 3sta en el grupo de toxina botul3nica, pero al calcular la chi cuadrada no se muestra diferencia en el uso de analg3sicos por d3a y horario ( $p= >0.05$ ) (Figura 4).

**Figura 4. Gráfica de evolución de las medias estimadas de dosis de analgésico.**



Fuente: Base de recolección de datos 2013. M: Mañana, T: Tarde, N: Noche

## IX.DISCUSIÓN

En los últimos años se han descrito nuevas propiedades terapéuticas de la toxina botulínica tipo A, lo que ha llevado a clínicos e investigadores a la realización de un gran número de estudios tanto *in vitro*, como *in vivo* para establecer y comprobar entre muchas, las distintas vías por las que la toxina actúa para disminuir el dolor, y así abrir nuevas opciones terapéuticas para éste padecimiento.

En éste estudio se realizó un corte de 13 pacientes con PC que cumplieran todos los parámetros de inclusión, con el objetivo de analizar el comportamiento y la existencia de disminución del dolor en los pacientes con aplicación de toxina botulínica vs placebo en el periodo postoperatorio mediato. Existen diferencias metodológica en la aplicación de toxina botulínica en los pocos estudios publicados hasta el momento: Barwood S, et al (2000), realizó un estudio con grupo control en pacientes con PC tipo cuadriparesia espástica a los que aplicó toxina botulínica 5 a 10 días prequirúrgicos; por otro lado Lundy C, et al (2009), realizó un estudio sin grupo control en pacientes con parálisis cerebral tipo diparesia espástica severa, sin procedimiento quirúrgico. Sólo se encontró en la literatura el estudio de Hamdy R, et al (2009) quien aplicó al igual que en nuestro estudio la toxina botulínica en el momento quirúrgico, aunque su universo fueron pacientes con acortamiento de miembro pélvico en los que se les realizó alargamiento óseo. [8, 9, 60]

Para valorar el grado del dolor, en nuestro estudio se realizaron diferentes cuestionarios aplicados a paciente, familiar y medico, 3 veces al día como mínimo,

con mayor aplicación para la escala de caras para el paciente; esto con el motivo de disminuir el sesgo de la percepción del dolor, ya que según la literatura, se sabe que el dolor puede estar influenciado por diferentes factores, tales como: sexo, edad, nivel cognitivo, aspectos emocionales, experiencias dolorosas anteriores, estilo para hacer frente o tolerar el dolor, entorno, cultura, conducta de los padres o tutores, actitud de los profesionales que le asisten. En los estudios existentes y ya mencionados, Barwood S, et al (2000), realizaron valoraciones a éstos tres grupos (enfermería cada hora, paciente y familiar cada 8 hrs), que posteriormente unificó, sin reportar resultados de cada uno de ellos; Hamdy R, et al (2009) aplicó periódicamente la escala del dolor de caras y la escala de valoración numérica según la edad del paciente [2, 8, 60].

En nuestro estudio se observó que en las tres valoraciones (medico, familiar y paciente) hubo una tendencia del dolor hacia la baja de manera sistemática en los pacientes a los que se le aplicó toxina botulínica, sin embargo existe un aumento del dolor en el tercer día por la noche que favorece al grupo placebo; tanto en la valoración médica como familiar no se encontrando diferencias significativas, no obstante a partir del cuarto día el grupo de toxina no reportó datos de dolor, permaneciendo asintomáticos hasta el retiro de yeso. En las valoraciones realizadas por el paciente se encontró una disminución del dolor significativa en el grupo de toxina botulínica en el tercer día por la mañana ( $p=0.01$ ) y al cuarto día por la noche ( $p= 0.01$ ), con ausencia del dolor al sexto día, sin resultados significativos en ésta última. Comparando nuestros resultados en el postoperatorio mediato con los estudios realizados hasta el momento, Barwood S, et al (2000) mostró a las 24 hrs postoperatorio  $p <0.002$ , a las 48 hrs  $p <0.001$  y al egreso con

$p < 0.0003$  a favor del grupo de toxina; Hamdy R, et al (2009) no mostró diferencias significativas entre ambos grupos. El comportamiento de nuestros resultados, sobre todo con las valoraciones en pacientes han mostrado resultados significativos, probablemente si se aumente el número de pacientes se pudieran encontrar resultados importantes. [8, 60]

En comparación con otros estudios se valoró el dolor al inicio del apoyo del miembro operado y al finalizar la segunda semana de rehabilitación intensiva intrahospitalaria, en donde se observó que el dolor en los pacientes con aplicación de toxina botulínica tendió a ser más baja en comparación a los que se le aplicó placebo, sin embargo en éste reporte preliminar no son significativos, con una  $p = 0.9$ .

Es importante mencionar que existe una correlación positiva encontrada en las tres valoraciones entre la edad del paciente y la intensidad del dolor (entre mayor edad, mayor dolor), no así, entre el nivel quirúrgico y el dolor. Lo que podría ser sustentado por lo mencionado en el artículo escrito por Malmierca F, et al [2]. en el que enfatizan que el dolor puede ser influenciado por experiencias previas del dolor: entre mayor edad mayor exposición a valoraciones y procedimientos médicos; y por el entorno familiar: a mayor edad, mayor temor de los padres a cualquier procedimiento, ésta última corroborado también con los resultados de éste estudio, encontrando resultados con mayor significancia en valoraciones hechas por familiares ( $r = 0.682$ ,  $p = 0.005$ ). La edad del paciente no influyó en los resultados expuestos ya que no hubo diferencias significativas de ésta variable entre ambos grupos.

Por último comparando la cantidad de analgésico administrado a los dos grupos de estudios, se encontró una disminución en el grupo de toxina botulínica, aunque sin diferencias significativas. Resultado diferente encontrado en el estudio de Barwood S, et al (2000) a partir de las 48 hrs ( $p < 0.05$ ) postquirúrgico; y similar al estudio Hamdy R, et al (2009), en el que no se encontró diferencias significativas. [14, 60]. Es importante por otra parte mencionar que en ambos grupos no se presentó ingesta de analgésicos posterior al alta en el servicio de ortopedia pediátrica, ni efectos secundarios debida a la aplicación de la toxina botulínica tipo A, ni transquirúrgico, ni postquirúrgica, lo que podría sugerir un cambio en el protocolo de indicación de toma de analgésico en éste tipo de procedimientos quirúrgicos.

## X. CONCLUSIÓN

Existen beneficios en la aplicación de la toxina botulínica tipo A, en el momento transquirúrgico de partes blandas de miembros pélvicos, para disminuir el dolor en el postoperatorio mediato, lo que favorece disminuir la administración de analgésicos en pacientes con PC. Ya que se encontró en el estudio una disminución del dolor en las tres valoraciones (medico, familiar y paciente) en los pacientes en los que se les aplicó toxina botulínica vs placebo, obteniendo datos significativos en la valoraciones realizadas a los pacientes. No obstante no se encontraron resultados significativos en la disminución de la dosis de analgésicos en los dos grupos, aunque éstos tendieron a la baja.

Se concluye que utilizando las propiedades analgésica y miorrrelajante de la toxina botulínica tipo A, nos ayuda a facilitar el iniciar prontamente el tratamiento rehabilitatorio en pacientes con PC en el momento en el que éstos dos efectos están presentes.

Hay una relación importante que muestra, que entre mayor edad del paciente, mayor dolor; siendo más significativos éstos resultados en las valoraciones realizadas por los padres, lo que podría sugerir una relación entre la percepción del dolor de los padres y la del paciente.

### **Limitantes del Estudio**

Es conveniente incrementar el número de pacientes para establecer si existen diferencias significativas entre los grupos estudiados.

Ya que los resultados presentes en éste trabajo es un reporte preliminar, queda pendiente, para cubrir con el objetivo general, el seguimiento de los pacientes a largo plazo para obtener una correlación entre dolor, marcha y calidad de vida. Estableciendo de ésta manera una mayor perspectiva de la existencia de beneficios de la aplicación de la toxina botulínica tipo A durante el transquirúrgico.

### **Perspectivas del estudio:**

Con los resultados obtenidos hasta el momento, no queda claro si la toxina botulínica puede indicarse para disminuir el dolor en el postoperatorio en este grupo de pacientes; más sin embargo se ha observado una tendencia a la disminución del dolor, que probablemente será más significativa al aumentar el número de pacientes..

Además es importante, como se ha visto en otros estudios, tomar en cuenta el aspecto integral del paciente, evaluando la calidad de vida y el patrón de marcha a corto y a mediano plazo en ambos grupos de tratamiento, lo que otorga a éste estudio un seguimiento y aumento de la población de pacientes.

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Torres J. Toxina botulínica A: mecanismo de acción en el manejo del dolor. *Rev. Iberoamericana del Dolor*. 2007;4.
- 2) Malmierca F, Pellegrini J, Malmierca A. Valoración del dolor en Pediatría. *Revista de educación integral del pediatra extrahospitalario*. 2008.
- 3) McKearnan K. Pain in Children with Cerebral Palsy: A review. *J Neurosci Nurs*. 2004;36(5).
- 4) Parkinson KN, Gibson L, Dicckinson HO, Colver AF. Pain in children with cerebral palsy: a cross-sectional multicentre European study. *Acta Paediatr*. 2010;99(3):446-51
- 5) Lew M. Review of the FDA-Approved Uses of Botulinum Toxins, Including Data Suggesting Efficacy in Pain Reduction. *The Clinical Journal of Pain*. 2002.
- 6) García A. Aplicación de toxina botulínica tipo A en la parálisis cerebral infantil espástica. *Bol. S Vasco-Nav Pediatr*. 2004; 37: 38-43.
- 7) Pavone F, Luvisetto S. Botulinum Neurotoxin for Pain Management: Insights from Animal Models. *Toxins* 2010, 2: 2890-291.
- 8) Barwood S, Baillieu C, Boyd R, Brereton K, et al. Analgesic effects of botulinum toxin A: a randomized, placebocontrolled clinical trial. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2000, 42:116-121.
- 9) Lundy C, Doherty G, Fairhurst C. Botulinum toxin type A injections can be an effective treatment for pain in children with hip spasms and cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2009, 51: 705–710.
- 10) Montecucco C, Molgò J. Botulinum neurotoxins: Revival of an old killer. *Curr. Opin. Pharmacol*. 2005, 5: 274–279.
- 11) Hatheway C. Botulism: The present status of the disease. *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 1995, 195: 55–75.
- 12) Popoff M, Poulain B. Bacterial toxins and the nervous system: Neurotoxins and multipotential toxins interacting with neuronal cells. *Toxins* 2010, 2: 683–737.
- 13) Sanchez J, Sihra T, Evans D, Ashton A, Dolly J, et al. Botulinum toxin A blocks glutamate exocytosis from guinea-pig cerebral cortical synaptosomes. *Eur. J. Biochem*. 1987, 165: 675–681.
- 14) Ashton A, Dolly J. Characterization of the inhibitory action of botulinum neurotoxin type A on the release of several transmitters from rat cerebrocortical synaptosomes. *J. Neurochem*. 1988, 50: 1808–1816.
- 15) McMahon H, Foran P, Dolly J, Verhage M, Wiegant V, et al. Tetanus toxin and botulinum toxins type A and B inhibit glutamate, gamma-aminobutyric acid, aspartate, and met-enkephalin release from synaptosomes. Clues to the locus of action. *J. Biol. Chem*. 1992, 267: 21338–21343.
- 16) Blasi J, Binz T, Yamasaki S, Link E, Niemann H, et al. Inhibition of neurotransmitter release by clostridial neurotoxins correlates with specific proteolysis of synaptosomal proteins. *J. Physiol. Paris* 1994, 88: 235–241.
- 17) Hausinger A, Volkhardt W, Zimmermann H, Habermann E. Inhibition by clostridial neurotoxins of calcium-independent [<sup>3</sup>H] noradrenaline outflow from freeze-thawed synaptosomes: Comparison with synaptobrevin hydrolysis. *Toxicon* 1995, 33: 1519–1530.

- 18) Williamson L, Halpern J, Montecucco C, Brown J, Neale E.A. Clostridial neurotoxins and substrate proteolysis in intact neurons. Botulinum neurotoxin C acts on synaptosomal-associated protein of 25 kDa. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 7694–7699.
- 19) Horton N, Quick M. Syntaxin 1-A up-regulates GABA transporter expression by subcellular redistribution. *Mol. Membr. Biol.* 2001, 18: 39–44.
- 20) Foran P, Lawrence G, Dolly J. Blockade by botulinum neurotoxin B of catecholamine release from adrenochromaffin cells correlates with its cleavage of synaptobrevin and a homologue present on the granules. *Biochemistry* 1995, 34: 5494–5503.
- 21) Capogna M, McKinney R, O'Connor V, Gähwiler B, Thompson S. Ca<sup>2+</sup> or Sr<sup>2+</sup> partially rescues synaptic transmission in hippocampal cultures treated with botulinum toxin A and C, but not tetanus toxin. *J. Neurosci.* 1997, 17: 7190–7202.
- 22) Bergquist F, Niazi H, Nissbrandt H. Evidence for different exocytosis pathways in dendritic and terminal dopamine release in vivo. *Brain Res.* 2002, 950: 245–253.
- 23) Zhu G, Okada M, Yoshida S, Hirose S, Kaneko S. Determination of exocytosis mechanisms of DOPA in rat striatum using in vivo microdialysis. *Neurosci. Lett.* 2004, 367: 241–245.
- 24) Fortin G, Desrosiers C, Yamaguchi N, Trudeau L, Basal somatodendritic dopamine release requires snare proteins. *J. Neurochem.* 2006, 96: 1740–1749.
- 25) Murakami T, Okada M, Kawata Y, Zhu G, Kamata A, et al. Determination of effects of antiepileptic drugs on SNAREs-mediated hippocampal monoamine release using in vivo microdialysis. *Br. J. Pharmacol.* 2001, 134: 507–520.
- 26) Purkiss J, Welch M, Doward S, Foster K. Capsaicin-stimulated release of substance P from cultured dorsal root ganglion neurons: involvement of two distinct mechanisms. *Biochem. Pharmacol.* 2000, 59: 1403–1406.
- 27) Hou Y, Zhang Y, Song Y, Zhu C, Wang Y, et al. Botulinum toxin type A inhibits rat pyloric myoelectrical activity and substance P release in vivo. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2007, 85: 209–214.
- 28) Durham P, Cady R, Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: Implications for migraine therapy. *Headache.* 2004, 44: 35–43.
- 29) Meng J, Wang J, Lawrence G, Dolly J. Synaptobrevin I mediates exocytosis of CGRP from sensory neurons and inhibition by botulinum toxins reflects their anti-nociceptive potential. *J. Cell. Sci.* 2007, 120: 2864–2874.
- 30) Meng J, Ovsepian S, Wang J, Pickering M, Sasse A. Activation of TRPV1 mediates calcitonin gene-related peptide release, which excites trigeminal sensory neurons and is attenuated by a retargeted botulinum toxin with anti-nociceptive potential. *J. Neurosci.* 2009, 29: 4981–4992.
- 31) Brin M, Fahn S, Moskowitz C, Friedman A, Shale H, et al. Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Adv. Neurol.* 1988, 50: 599–608.
- 32) Tarsy D, First E. Painful cervical dystonia: Clinical features and response to treatment with botulinum toxin. *Mov. Disord.* 1999, 14: 1043–1045.

- 33) Freund B, Schwartz M. Temporal relationship of muscle weakness and pain reduction in subjects treated with botulinum toxin A. *J. Pain.* 2003, 4: 159–165.
- 34) Mense S. Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy. *J. Neurol.* 2004, 251: 1/1–1/7.
- 35) Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki K. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain* 2004, 107: 125–133.
- 36) Aoki K. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology.* 2005, 26: 785–793.
- 37) Luvisetto S, Marinelli S, Lucchetti F, Marchi F, Cobianchi S. Botulinum neurotoxins and formalin-induced pain: central vs. peripheral effects in mice. *Brain Res.* 2006, 1082: 124–131.
- 38) Bach L, Lacković Z. Antinociceptive effect of botulinum toxin type A in rat model of carrageenan and capsaicin induced pain. *Croat. Med. J.* 2005, 46: 201–208.
- 39) Bach L, Dominis M, Lacković Z, Lack of anti-inflammatory effect of botulinum toxin type A in experimental models of inflammation. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2008, 22: 503–509.
- 40) Favre-Guilmond C, Auguet M, Chabrier P. Different antinociceptive effects of botulinum toxin type A in inflammatory and peripheral polyneuropathic rat models. *Eur. J. Pharmacol.* 2009, 617: 48–53.
- 41) Klein A. The therapeutic potential of botulinum toxin. *Dermatol. Surg.* 2004, 30: 452–455.
- 42) Luvisetto S, Marinelli S, Cobianchi S, Pavone F. Anti-allodynic efficacy of botulinum neurotoxin A in a model of neuropathic pain. *Neuroscience* 2007, 14: 1–4.
- 43) Luvisetto S, Marinelli S, Cobianchi S, Makuch W, Obara I, et al. Botulinum neurotoxin serotype A and B differently modulate neuropathic pain in animal models. *FENS. Abstr.* 2008, 4: 055.18.
- 44) Marinelli S, Luvisetto S, Cobianchi S, Makuch W, Obara I, et al. Botulinum neurotoxin type A counteracts neuropathic pain and facilitates functional recovery after peripheral nerve injury in animal models. *Neuroscience* 2010, 171: 316–328.
- 45) Bach L, Salković M, Lacković Z. Botulinum toxin type A reduces pain supersensitivity in experimental diabetic neuropathy: Bilateral effect after unilateral injection. *Eur. J. Pharmacol.* 2010, 633: 10–14.
- 46) Mahowald M, Krug H, Singh J, Dykstra D. Intra-articular botulinum toxin type A: A new approach to treat arthritis joint pain. *Toxicon* 2009, 54: 658–667.
- 47) Krug H, Frizelle S, McGarraugh P, Mahowald M. Pain behavior measures to quantitate joint pain and response to neurotoxin treatment in murine models of arthritis. *Pain Med.* 2009, 10: 1218–1228.
- 48) Pogatzki E, Niemeir J, Brennan T. Persistent secondary hyperalgesia after gastrocnemius incision in rat. *Eur. J. Pain* 2002, 6, 295–305.
- 49) Filipović B, Bach L, Lacković Z. Lasting reduction of postsurgical hyperalgesia after single injection of botulinum toxin type A in rat. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2010, 24: 43–45.
- 50) Antonucci F, Rossi C, Gianfranceschi L, Rossetto O, Caleo M. Long-distance retrograde effects of botulinum neurotoxin A. *J. Neurosci.* 2008, 28: 3689–3696.

- 51) Lampropulos M, Puigdevall M. Toxina botulínica en parálisis cerebral infantil. Rev. Argent. Neuroc. 2004, 18 (S2): 23
- 52) McKibbin A, Eady A, Marks S. Evaluación Crítica: principios y práctica. 2da ed. Barcelona: Medical Trends, SL; 2003.
- 53) Micheli F, Dressler Dirk. Toxina botulínica .Nuevas indicaciones terapéuticas. Editorial Panamericana 2010.
- 54) Herr K, Coyne P, Key T, Manworren R, McCaffery M, Merkel S. et al. Pain Assessment in the Nonverbal Patient: Position Statement with Clinical Practice Recommendations. Pain Management Nursing. 2006; 7 (2): 44-52.
- 55) VCU Pain Management Curriculum. Table: Pediatric Pain Assessment Tools. Virginia Commonwealth University. 2010.
- 56) Ministerio de Salud de Chile. Protocolo Alivio del dolor y cuidados Paliativos para en Niño con cáncer. 2005
- 57) Wong-Baker Face Foundation. Pain Rating Scale versión en español. [www.wongbakerfaces.org](http://www.wongbakerfaces.org)
- 58) Breau L, Finley A, Mcgrath P, Camfield C. Validation of the Non-communicating Children's Pain Checklist–Postoperative Version. Anesthesiology. 2002; 96:528–35
- 59) Breau L, Burkitt Ch, Assessing pain in children with intellectual disabilities. Pain res Manage 2009;14:116-120.
- 60) Hamdy C, Montpetit K, Raney E, Aiona M, et al. Botulinum toxin type a injection in alleviating postoperative pain and improving quality of life in lower extremity limb lengthening and deformity correction: a pilot study. Pediatr Orthop. 2009; 29 (5).

## XI. ANEXOS

### ANEXO I- CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO:



**INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACION  
DIVISION DE REHABILITACION PEDIATRICA**

#### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMATIVO PARA LA PARTICIPACION DEL PROTOCOLO DE INVESTICACION**

Ciudad de México. DF. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Nombre del(a) paciente: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Nombre del(a) familiar responsable: \_\_\_\_\_

No. Expediente: \_\_\_\_\_

Por el presente escrito, en el pleno uso de mis facultades y por mi libre decisión de conformidad con lo dispuesto en los artículos 13, 14, 17, 20, 25, 36 y 100 fracción VI, VII de la Ley General de Salud, incluidos en el Título Segundo, de los aspectos Éticos en la Investigación con Seres Humanos, acepto que mi hijo (a) \_\_\_\_\_ forme parte del protocolo de investigación titulado “USO DE LA TOXINA BOTULINICA TIPO A PARA EL MANEJO DEL DOLOR POSOPERATORIO EN PACIENTES CON PARALISIS CEREBRAL”.

El objetivo del presente estudio es evidenciar la eficacia de la toxina botulínica tipo A para disminuir el dolor en pacientes que son candidatos a intervención quirúrgica y así disminuir la administración de analgésicos y antiinflamatorios; además de aprovechar su efecto de relajante muscular para iniciar lo antes posible su tratamiento rehabilitatorio, lo que otorgaría al paciente una mejor recuperación en el postoperatorio y por lo tanto una mejor calidad de vida. Siendo necesario la permanencia del paciente en el protocolo de aproximadamente 1 año

Se me ha explicado que la toxina botulínica tipo A es una proteína formada por la bacteria *Clostridium botulinum* que se une fácilmente a la unión del nervio-músculo, inhibiendo la liberación de acetilcolina lo que produce una disminución de la resistencia en el músculo en el que se aplica y alivio del dolor. Su efecto inicia a los pocos días de su administración, con un efecto mayor dentro de la segunda o varias semanas pos aplicación, para luego presentar sus efectos clínicos deseados (2 a 4 meses).

Con el propósito de comprobar el beneficio que en los últimos años se ha descubierto de la toxina botulínica para disminuir el dolor, se asignará al paciente

un número al azar para establecer si es candidato a la aplicación de toxina botulínica tipo A o a la solución salina al 0.9% en los músculos intervenidos quirúrgicamente por el servicio de ortopedia pediátrica. Todo lo anterior utilizando materiales estériles y desechables como se establece en el reglamento del área de quirófano.

Manifiesto que se me ha explicado de los riesgos de efectos secundarios a los que mi hijo (a) está expuesto por la aplicación de toxina botulínica tipo A y que éstos al presentarse son leves y transitorios. Entre ellos, los más comúnmente reportados en la literatura, son: dolor, sensación de frío o calor en el sitio de inyección, período de debilidad muscular mayor a lo esperado, irritación en la piel, dificultad para pasar alimentos, disminución del tamaño muscular, dolor de cabeza, sensación de hormigueo, fiebre, complicaciones locales (cambio de color), estreñimiento y cuadros similares a la gripa.

Todos ellos sin ocasionar secuelas permanentes en el paciente. Sin embargo para la seguridad del paciente se mantendrá en estrecha vigilancia, por el médico tratante del servicio de rehabilitación pediátrica, posterior a la cirugía en el área hospitalaria del la División de Rehabilitación pediátrica por un mínimo de 3 días para vigilancia y dar manejo a los posibles efectos secundarios.

Se me informa que la Toxina botulínica tipo A será otorgada por la institución y no tendrá cuota de recuperación y los días cama de hospitalización les será otorgado el nivel 1 en la Unidad Hospitalaria para la Rehabilitación Infantil.

Otorgó además la autorización al personal médico de la División de Rehabilitación Pediátrica del Instituto Nacional de Rehabilitación el que se realice:

Análisis de la marcha en el Laboratorio de Movimiento de éste Instituto, el cual consiste en caminar sobre un tapete de marcha, previa colocación de sensores y electrodos sobre el cuerpo, lo cual no presenta riesgos, molestias o dolor, todo esto con el fin de capturar imágenes especializadas de la marcha del paciente; útil en el protocolo para la evaluación precisa de deformidades previo a la cirugía programada, así como también proporciona datos exactos sobre los resultados del procedimiento realizado y del tratamiento rehabilitatorio.

Por último mi médico ha contestado de forma satisfactoria a mis preguntas e inquietudes, en relación a los procedimientos realizados dentro del protocolo de investigación, así como de sus posibles complicaciones, por lo que otorgo la presente autorización, solicitando desde éste momento que se lleven a cabo, con la libertad de que en cualquier momento se puede abandonar el estudio sin perder los derechos como paciente del Instituto y la participación de mi hijo (a) será anónima y confidencial

Es responsabilidad del la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto sufra algún daño, si estuviese relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda.

Estoy enterado (a) también que en cualquier situación que se presente durante la investigación el médico tratante a cargo es la Dra. María Elena Arellano Saldaña, con la que podre comunicarme en los siguientes teléfonos 59 99 1000 extensión 13 504, 13 502, 13 501, teléfono celular 044 55 21 29 54 67, y correo electrónico [marellano@inr.gob.mx](mailto:marellano@inr.gob.mx), también podré estar en contacto con la Dra. Paulina Iñiguez Franco a su teléfono celular 04455 20963739 o en [paif@hotmail.com](mailto:paif@hotmail.com).

Además autorizo la toma de fotografías y/o video, en el transcurso del tratamiento con el propósito de utilizarlos en la enseñanza y/o investigación de tipo médico conservando la confidencialidad del paciente.

Firma del padre o tutor del paciente \_\_\_\_\_ Teléfono\_\_\_\_\_

Nombre y Firma del testigo 1 \_\_\_\_\_ Teléfono\_\_\_\_\_

Nombre y Firma del testigo 2 \_\_\_\_\_ Teléfono\_\_\_\_\_

## **ANEXO II: ESCALAS DE VALORACIÓN**

### **1) Sistema de Clasificación de la Función Motora Gruesa para Parálisis Cerebral.**

#### ***Entre cuatro y seis años***

- Nivel I: El niño se sube, se baja, y se sienta en una silla sin la necesidad de apoyarse con - las manos. Se levanta del piso o de la silla sin la ayuda de objetos que lo sostengan. Camina adentro, afuera, y sube las escaleras. Se hace evidente la habilidad para correr y para brincar.
- Nivel II: El niño se sienta en una silla con ambas manos libres para manipular los objetos. Se levanta del piso y se pone de pie, y se sienta en una silla y se pone de pie pero generalmente requiere una superficie estable para empujarse con los brazos. Camina sin necesidad de aparatos de ayuda en espacios interiores o distancias cortas en superficies niveladas al aire libre. Sube escaleras sujetándose del pasamanos pero no puede correr o brincar.
- Nivel III: El niño se sienta en una silla común y corriente pero puede necesitar soporte de la pelvis o del tronco para hacer más eficiente el uso de las manos. Se sienta y se para de la silla apoyándose en una superficie estable y se empuja con los brazos. Camina en superficies niveladas valiéndose de un aparato modificado y sube las escaleras con ayuda de un adulto. Con frecuencia, el niño tiene que ser transportado en largas distancias o en terreno desnivelado al aire libre.
- Nivel IV: El niño se sienta en una silla pero necesita soporte apropiado para el control del tronco y para el uso eficiente de las manos. Necesita de la ayuda de un adulto para sentarse o levantarse de una silla, o de una superficie estable ayudándose con sus brazos para subirse o bajarse. Puede, cuando mucho, caminar distancias cortas con un caminador y con supervisión de un adulto, pero tiene dificultad al dar la vuelta y mantener el equilibrio en superficies irregulares. En la comunidad se le transporta. Puede lograr su movilidad propia usando una silla de ruedas eléctrica.
- Nivel V: Los impedimentos físicos limitan el control voluntario de movimiento y la habilidad para mantener la cabeza y el tronco en posturas antigravitatorias. Todas las áreas de la función motora son limitadas. Las limitaciones funcionales para sentarse y pararse no se compensan completamente con el uso de equipo de adaptación ni con ayuda tecnológica adecuada. En el Nivel V el niño no tiene medios propios para su movilidad independiente y tiene que ser transportado. Algunos niños logran moverse por si solos usando una silla de ruedas con adaptaciones especiales.

#### ***Entre seis y doce años***

- Nivel I: El niño camina sin limitaciones en espacios interiores, afuera, y sube escaleras. Muestra destreza en funciones motoras gruesas tales como correr y brincar pero la velocidad, el equilibrio, y la coordinación son reducidas.
- Nivel II: El niño camina en espacios interiores y exteriores, y sube las escaleras sosteniéndose del pasamanos pero muestra limitaciones cuando camina en superficies irregulares o inclinadas lo mismo que cuando camina entre mucha gente o en espacios reducidos. El niño tiene, cuando mucho,

solamente habilidad mínima para llevar a cabo funciones motoras gruesas como correr y brincar.

- Nivel III: El niño camina en espacios interiores y exteriores en superficies niveladas con ayuda de un aparato para moverse. Puede subir escaleras sosteniéndose del pasamanos. Puede hacer rodar la silla de ruedas manualmente dependiendo de la habilidad de movimiento de los brazos. Es transportado en viajes largos o en campo abierto sobre terreno desnivelado.
- Nivel IV: El niño puede conservar los niveles de funcionamiento que haya adquirido antes de los 6 años, o depender más de la silla de ruedas cuando se encuentra en el hogar, en la escuela, y en la comunidad. Puede lograr movilidad por si mismo cuando usa una silla de ruedas eléctrica.
- Nivel V: Los impedimentos físicos limitan el control voluntario de movimiento y la habilidad de mantener la cabeza y el tronco en posturas antigravitatorias. Todas las áreas de la función motora son limitadas. Las limitaciones funcionales para sentarse y pararse no se compensan completamente con el uso de equipo adecuado y ayuda tecnológica modificada. En el Nivel V el niño no tiene medios propios para su movilidad independiente y tiene que ser transportado. Algunos niños logran moverse por si solos usando una silla de ruedas eléctrica con adaptaciones especiales.

### 1) Escala de medición para calidad de vida [8]

Escala de Gillette Children's

### 2) Escala Facial de Dolor [2,56,67]



| <i>Homologación a escala EVA</i> | <i>Descripción</i>               |
|----------------------------------|----------------------------------|
| 0                                | Muy Feliz, sin dolor             |
| 1-2                              | Duele sólo un poco               |
| 3-4                              | Duele un poco más                |
| 5-6                              | Duele aún más                    |
| 7-8                              | Duele bastante                   |
| 9-10                             | Duele tanto como puedas imaginar |

### 3) LISTA DE CONTROL DEL DOLOR EN NIÑOS CON PROBLEMAS DE COMUNICACIÓN – VERSIÓN POSTOPERATORIA

NON-COMMUNICATING CHILDREN'S PAIN CHECKLIST – POSTOPERATIVE VERSION (NCCPC-PV)

|               |                     |              |
|---------------|---------------------|--------------|
| NOMBRE: _____ | No. PACIENTE: _____ | FECHA: _____ |
|---------------|---------------------|--------------|

Que tan frecuente el niño presenta los datos siguientes en los últimos 10 minutos? Porfavor circule el número de cada opción. Si la opción no aplica para el paciente, indique “no aplica”

|          |                |                   |                  |               |
|----------|----------------|-------------------|------------------|---------------|
| 0= NUNCA | 1=SOLO UN POCO | 2= CON FRECUENCIA | 3= MUY FRECUENTE | NA= NO APLICA |
|----------|----------------|-------------------|------------------|---------------|

**I. Verbal**

|  |   |   |   |   |    |
|--|---|---|---|---|----|
| 1. Gime, realiza quejidos o sonidos suaves ..... | 0 | 1 | 2 | 3 | NA |
| 2. Lloro moderadamente fuerte .....              | 0 | 1 | 2 | 3 | NA |
| 3. Grita o se queja muy fuerte .....             | 0 | 1 | 2 | 3 | NA |

**II. Estado social**

|   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|----|
| 5. No coopera, esta intranquilo, irritable, triste.....     | 0 | 1 | 2 | 3 | NA |
| 6. Tiene menor interacción con los demás, está aislado..... | 0 | 1 | 2 | 3 | NA |

**III. Características facial**

|  |   |   |   |   |    |
|--|---|---|---|---|----|
| 9. Permanece con el seño fruncido .....  | 0 | 1 | 2 | 3 | NA |
| 10. Presenta cambios en los ojos: parpadeo, frunce los ojos,<br>o los tiene muy abiertos ..... | 0 | 1 | 2 | 3 | NA |
| 11. La boca tiene un aspecto de tristeza, no sonrío .....                                      | 0 | 1 | 2 | 3 | NA |

**IV. Actividad**

|   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|----|
| 14. No se mueve, tiene poca actividad o está quieto ..... | 0 | 1 | 2 | 3 | NA |
|---|---|---|---|---|----|

**V. Cuerpo y brazos**

|  |   |   |   |   |    |
|--|---|---|---|---|----|
| 16. Están sin resistencia .....                            | 0 | 1 | 2 | 3 | NA |
| 17. Está rígido, espástico, tenso .....                    | 0 | 1 | 2 | 3 | NA |
| 18. Señala o toca la parte del cuerpo que le duele .....   | 0 | 1 | 2 | 3 | NA |
| 19. Protege o cuida la parte del cuerpo que le duele ..... | 0 | 1 | 2 | 3 | NA |
| 22. Esta con temblor .....                                 | 0 | 1 | 2 | 3 | NA |
| 23. Tiene cambio en la coloración o ésta con palidez ..... | 0 | 1 | 2 | 3 | NA |
| 24. Esta sudoroso .....                                    | 0 | 1 | 2 | 3 | NA |

**PUNTUACION:**

| Categoría    | I | II | III | IV | V | VI | TOTAL |
|--------------|---|----|-----|----|---|----|-------|
| Calificación |   |    |     |    |   |    |       |

Version 01.2004 © 2004 Lynn Breau, Patrick McGrath, Allen Finley, Carol Camfield

#### 4) METODO FISIOLÓGICO - CONDUCTUAL

| PARÁMETRO                  | VALORACIÓN                      | PUNTOS |
|----------------------------|---------------------------------|--------|
| <b>Frecuencia cardiaca</b> | Aumenta >20%                    | 0      |
|                            | Aumenta >30%                    | 1      |
|                            | Aumenta >40%                    | 2      |
| <b>Presión arterial</b>    | Aumenta >10%                    | 0      |
|                            | Aumenta >20%                    | 1      |
|                            | Aumenta >40%                    | 2      |
| <b>Llanto</b>              | Sin llanto                      | 0      |
|                            | Llora pero responde a los mimos | 1      |
|                            | Llora y no responde a los mimos | 2      |
| <b>Movimientos</b>         | Sin movimientos no habituales   | 0      |
|                            | Está inquieto                   | 1      |
|                            | Está muy exaltado               | 2      |
| <b>Agitación</b>           | Permanece dormido               | 0      |
|                            | Agitación leve                  | 1      |
|                            | Está histérico                  | 2      |
| <b>Postura</b>             | Impasible                       | 0      |
|                            | Flexiona piernas y muslos       | 1      |
|                            | Se agarra el sitio del dolor    | 2      |
| <b>Verbaliza el dolor</b>  | Permanece dormido               | 0      |
|                            | No puede localizarlo            | 1      |
|                            | Puede localizarlo               | 2      |
| <b>TOTAL</b>               |                                 |        |

|          |      |          |         |              |
|----------|------|----------|---------|--------------|
| 0        | 1-3  | 4-7      | 8-11    | 12-14        |
| No dolor | Leve | Moderado | Intenso | Insoportable |

Fuente: Adaptada de Hannallag et al.: *Comparison of caudal and ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks for control of postorchiopexy pain in pediatric ambulatory surgery. Anesthesiology* 1987; 66: 832-4(11,20).