



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DISTRITO FEDERAL
JEFATURA DE PRESTACIONES MEDICAS
UNIDAD DE MEDICINA FISICA Y REHABILITACION SIGLO XXI
COORDINACION CLINICA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
"UNIDAD CERTIFICADA POR EL CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL"

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA APLICACIÓN INTRAARTICULAR DE TOXINA
BOTULÍNICA CONTRA LA APLICACIÓN DE METILPREDNISOLONA INTRAARTICULAR
EN PACIENTES CON GONARTROSIS GRADO II Y III.**

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA DE
REHABILITACION

P R E S E N T A

DRA. ETHEL GABRIELA FLUCHAIRE BERNAL

ASESOR:
DRA. MARIA DEL CARMEN MORA ROJAS



MÉXICO, DF

2014



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DISTRITO FEDERAL
JEFATURA DE PRESTACIONES MEDICAS
UNIDAD DE MEDICINA FISICA Y REHABILITACION SIGLO XXI
COORDINACION CLINICA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
“UNIDAD CERTIFICADA POR EL CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL”

Título:

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA APLICACIÓN INTRAARTICULAR DE TOXINA BOTULÍNICA CONTRA LA APLICACIÓN DE METILPREDNISOLONA INTRAARTICULAR EN PACIENTES CON GONARTROSIS GRADO II Y III.

Investigador principal:

DRA. ETHEL GABRIELA FLUCHAIRE BERNAL
Residente de tercer año de la especialidad de Medicina de Rehabilitación
Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Siglo XXI

Asesor de materia:

DRA. MARIA DEL CARMEN MORA ROJAS
Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud.
Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Siglo XXI

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE MEDICINA FISICA Y REHABILITACIÓN SIGLO XXI

HOJA DE AUTORIZACIÓN

DR. JAIME ALFREDO CASTELLANOS ROMERO
Médico especialista en Medicina de Rehabilitación
Director Médico de la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Siglo XXI

DRA. ILIANA DE LA TORRE GUTIERREZ
Médico especialista en Medicina de Rehabilitación
Subdirector Médico de la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Siglo XXI

DRA. MARIA DEL CARMEN MORA ROJAS
Médico especialista en Medicina de Rehabilitación
Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud en la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación
Siglo XXI

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE ASESORES

DRA. MARIA DEL CARMEN MORA ROJAS
Médico especialista en Medicina de Rehabilitación
Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud en la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación
Siglo XXI

DEDICATORIA

A todos los que creen, los que avanzan y nunca regresan... siempre adelante.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia, mi mamá Yolanda Bernal, mi tía Alejandra Bernal el aliento y apoyo para seguir siempre adelante.

A Mario Castrejón, que ha estado y estará a mi lado en mis proyectos de vida y académicos.

A quienes por fortuna del destino se puso en mi camino como compañeros de residencia, para convertirse en mis hermanos, sin ellos esta experiencia de vida no hubiera sido “ni tantito” similar a lo que fue.

Al tío Viny, que desde su perspectiva me hizo ver el mundo como es, un espacio maravilloso para vivir y disfrutar la locura.

Dra. Carmen Mora Rojas, que apoyó mis ideas y proyectos; que me escuchó y me dejó conocer a una gran persona y me hizo crecer en varios sentidos enseñándome a ver más allá de las metas que pueda uno plantearse...gracias por todo.

A mis profesores, guías académicos, personales y amigos: Dra. Georgina Hernández Codero, Dra. Grisel Lupercio Morales, Dra. Gladys Pech Moguel, Dra. María del Rocío Juárez, Dra. Iliana de la Torre Gutiérrez. Y a todos y cada uno de los médicos con quien tuve contacto y aportaron una parte para formar al médico rehabilitador que hoy soy.

A todos los residentes, médicos, terapeutas, enfermeras, personal de la UMFR SXXI que hicieron que esta unidad pasara de ser un lugar desconocido y verlo como “mi sede” a que fuera como mi segunda casa y ahora la nostalgia llegue a dejarlo.....

INDICE

I.	RESUMEN	9
	SUMMARY	10
II.	INTRODUCCIÓN	11
III.	MARCO TEÓRICO	12.
IV.	JUSTIFICACIÓN	29
V.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30
VI.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	31
VII.	HIPÓTESIS	32
VIII.	OBJETIVO	33
	General	
	Específico	
IX.	DEFINICIONES CONCEPTUALES	34
X.	MATERIAL Y MÉTODOS	37
	TIPO DEL ESTUDIO	
	DISEÑO DEL ESTUDIO	
	TIPO DE MUESTREO	
	ALEATORIZACIÓN DE LA MUESTRA	
	AMBITO GEOGRAFICO	
	UNIVERSO DE TRABAJO	
	DURACIÓN DEL ESTUDIO	
	TAMAÑO DE LA MUESTRA	
	CALCULO DE LA MUESTRA	
XI.	CRITERIOS DE SELECCIÓN	38
	Criterios de inclusión	
	Criterios de exclusión	
	Criterios de eliminación	
XII.	PROCEDIMIENTO (Descripción general del estudio)	40

XIII.	CONSIDERACIONES ÉTICO LEGALES	43
XIV.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	45
XV.	RESULTADOS	46
XVI.	DISCUSIÓN.....	54
XVII.	CONCLUSIONES	55
XVIII.	RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS.....	56
XIX.	ANEXOS	57
XX.	BIBLIOGRAFÍA	66

I. RESUMEN

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA APLICACIÓN INTRAARTICULAR DE TOXINA BOTULÍNICA CONTRA LA APLICACIÓN DE METILPREDNISOLONA INTRAARTICULAR EN PACIENTES CON GONARTROSIS GRADO II Y III.

Fluchaire E⁽¹⁾, *Mora M*⁽²⁾.

Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Siglo XXI.^(1,2)

La osteoartritis es una entidad clínica con gran impacto en la sociedad, siendo una causa importante de limitación funcional, así como de disminución en funcionalidad y calidad de vida; junto con la presencia de dolor son objetivos primordiales al iniciar un tratamiento. En la gonartrosis el dolor tiende a tener una larga evolución, con respuestas variables a los diversos tratamientos y muchos de ellos con efectos adversos secundarios a su uso. Esto genera la necesidad de nuevas opciones terapéuticas para el dolor articular crónico que tengan una larga duración del efecto, mejoren la funcionalidad y eviten los efectos sistémicos de otros tratamientos. La toxina botulínica se ha presentado como otra opción de tratamiento, por su aplicación local, baja incidencia de efectos adversos así como con una larga duración en su efecto.

OBJETIVO: Determinar si la aplicación intraarticular de toxina botulínica tipo A en pacientes con gonartrosis es más efectiva y segura que la aplicación de metilprednisolona intraarticular para disminuir el dolor y mejorar la funcionalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio ensayo clínico abierto, aleatorizado simple, longitudinal, experimental, comparativo, prospectivo y prolectivo. Se incluyeron 33 pacientes (49 rodillas), se realizó una aleatorización simple para dividirlos en dos grupos de tratamiento, 19 pacientes recibieron la aplicación intraarticular de 100U de toxina botulínica (Grupo A) y 18 pacientes con metilprednisolona (Grupo B) en la (s) rodilla (s) afectada (s). Se realizó a todos los pacientes valoración mediante la escala visual análoga para la intensidad del dolor, el cuestionario Western Ontario and Mc Master Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) para la funcionalidad, y los efectos adversos fueron reportados por los pacientes en caso de presentarlos. Se realizó la valoración mediante estos instrumentos al ingreso de los pacientes al estudio, y posteriormente en los meses 1,2,3,5 y 6 posteriores a la aplicación del tratamiento.

RESULTADOS:

En análisis

CONCLUSIONES:

En análisis

PALABRAS CLAVE: Toxina botulínica tipo A libre de complejo proteico (TBA), Metilprednisolona (MT), Cuestionario Western Ontario and Mc Master Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Escala visual análoga (EVA), efectos adversos (EA), eficacia, Gonartrosis.

SUMMARY

EFFICACY AND SAFETY OF INTRAARTICULAR INJECTION OF BOTULINUM TOXIN AGAINST METHYLPREDNISOLONE INTRAARTICULAR INJECTION IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS GRADE II AND III.

Fluchaire E⁽¹⁾, Mora M⁽²⁾.

Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Siglo XXI.^(1,2)

Osteoarthrosis is a clinical entity with great impact in society, being a major cause of functional limitation, as well as decrease in function and quality of life; together with the presence of pain are primary objectives of treatment. In knee osteoarthrosis pain tends to have a long evolution, with varying responses to different treatments and many of them with adverse side effects. This creates the need for new therapeutic options for chronic joint pain with a long duration of effect, that improve the functionality and evade the systemic effects of other treatments. Botulinum toxin has been introduced as another treatment option for local application, with low incidence of adverse effects as well as a long lasting effect.

OBJECTIVE: To determine whether intraarticular application of botulinum toxin type A free of protein complex in patients with knee osteoarthritis is more effective and safer than the application of intraarticular methylprednisolone to reduce pain and improve function.

MATERIAL AND METHODS: An open clinical trial, randomized simple, longitudinal, experimental, comparative, prospective and prolective was performed. 33 patients (49 knees) were included; they was divided with simply randomization into two treatment groups; 19 patients received intra-articular application of 100U of botulinum toxin free protein complex (Group A) and 18 patients received intra-articular application of 20mg of methylprednisolone (group B) in the knee (s) affected. Monitoring patients was performed using the visual analogue scale (EVA) for pain intensity, the questionnaire Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) for functionality, and adverse effects were reported by patients if present. Assessment was performed using these instruments on admission of patients to the study, and later in the 1,2,3,5 and 6 months after treatment application.

RESULTS:

In process

CONCLUSIONS:

In process

KEY WORDS: Toxina botulínica tipo A libre de complejo proteico (TBA), Metilprednisolona (MT), Cuestionario Western Ontario and Mc Master Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Escala visual análoga (EVA), efectos adversos (EA), eficacia, Gonartrosis.

II. INTRODUCCION

La osteoartrosis es una entidad clínica con gran impacto en la sociedad, siendo una causa de limitación funcional, así como disminución en la calidad de vida de las personas.

Dentro de las principales características clínicas encontramos el dolor y la limitación funcional, por lo cual son un objetivo importante dentro del tratamiento que se oferta a los pacientes.

Existen diferentes opciones terapéuticas que van desde medidas preventivas, tratamiento farmacológico , infiltraciones articulares, suplementación articular, terapia física e incluso quirúrgico, sin embargo debido a los efectos adversos que pueden presentarse por su uso, la presencia de otras comorbilidades, en contar con otras limitaciones funcionales e incluso la edad pueden limitar el uso de cualquiera de estas opciones. Siendo una entidad crónica, de difícil tratamiento y con impacto en la funcionalidad y calidad de vida es de importancia encontrar otras opciones terapéuticas que sean seguras, efectivas y que su efecto dure en el tiempo.

Existen diversos estudios que apoyan el uso de sustancias como la toxina botulínica en espasticidad, cefalea, espasmo hemifacial, blefaroespasma e incluso con uso cosmético, sin embargo son pocas y recientes las publicaciones que se ha hecho con respecto a su uso como un agente antinociceptivo y específicamente para el dolor osteoarticular.

III. MARCO TEÓRICO

El dolor es un síntoma subjetivo que es considerado como una de las principales causas que originan una consulta a cualquier nivel de salud, siendo un síntoma cardinal en diversas patologías, constituyendo en ocasiones un desafío al tratamiento. Dentro de las entidades clínicas que presentan al dolor como un componente principal se encuentra la gonartrosis (artrosis localizada en rodilla) (12)

La artrosis u osteoartrosis es la afección músculo-esquelética más prevalente entre la población (9); se trata de un desorden degenerativo del cartílago articular, progresivo, asociado con cambios hipertróficos en el hueso así como esclerosis subcondral (10, 15).

La osteoartritis en general se desarrolla progresivamente a través de los años, aunque los síntomas pueden permanecer estables a lo largo de este periodo. Alrededor de la mitad de pacientes con datos radiológicos de osteoartritis no tienen síntomas (21). Se estima que un 25-30% de los individuos de entre 45 y 63 años y más del 85% de los mayores de 65 años muestran signos radiológicos de artrosis (9). Afecta a un 33.6% de las personas mayores de 65 años (15). La prevalencia de osteoartritis incrementa con la edad, siendo mayor en mujeres que en hombres (11).

Alrededor de 80% de los pacientes con osteoartritis de rodilla tienen alguna limitación de movimiento y un 25% no pueden realizar actividades de la vida diaria. Aproximadamente un 11% de los adultos con osteoartritis de rodilla necesitan ayuda con el cuidado personal (15).

Se realizó en México una muestra de 2500 individuos en donde se encontró una prevalencia de artrosis de 2.3% en la población adulta. La osteoartritis en el Instituto Mexicano del Seguro Social ocupa uno de los 10 primeros motivos de consulta (11).

Las articulaciones más afectadas son las manos, rodillas, cadera, columna aunque casi cualquier articulación puede estar afectada (10).

FACTORES DE RIESGO

Dentro de los factores de riesgo podemos mencionar: predisposición genética, postraumáticos, sexo femenino, edad avanzada, ocupación con requerimiento de rodillas, trauma, factores relacionados con la ocupación, lesión y/o cirugía previa de estructuras de rodilla (Ej. Meniscos) y obesidad (9,11)

FISIOPATOLOGIA

Este padecimiento es consecuencia del catabolismo progresivo de los componentes de la matriz del cartílago articular, debido a un desequilibrio entre la síntesis y degradación de los mismos. Anatómicamente se distingue por erosión del cartílago articular, hipertrofia del hueso subcondral, formación de osteofitos, remodelación ósea y bajo grado de inflamación sinovial, estos datos son cruciales para el diagnóstico radiológico (9,21).

Se involucra también una falla en el proceso de reparación de cartílago dañado secundario a cambios biomecánicos y bioquímicos en el cartílago. En un estadio temprano, en un intento por reparar, grupos de condrocitos forman en las áreas se acumulan en las áreas dañadas ocasionando una concentración de factores de crecimiento en la matriz extracelular, lo cual genera un imbalance a favor de la degradación. La síntesis incrementada de proteinasas (metaloproteinasas de matriz y agrecanasas) incrementa la muerte apoptótica de los condrocitos e inducen una síntesis inadecuada de matriz extracelular, llevando a la formación de una matriz que no es capaz de soportar el estrés mecánico normal. Consecuentemente el tejido entra en un ciclo vicioso de alteración de la síntesis de matriz celular. Debido a que el cartílago no tiene inervación estos cambios no producen signos clínicos a menos que se involucren estructuras inervadas, lo cual lleva a un diagnóstico tardío de la gonartrosis (21).

Aunque la fisiopatología de la osteoartritis ha sido atribuida a un origen en el cartílago, evidencia reciente muestra un rol del hueso y del tejido sinovial. La inflamación sinovial corresponde a los síntomas clínicos como inflamación articular y dolor inflamatorio, y se piensa que es secundario a la debridación del cartílago y mediadores catabólicos que entran a la cavidad sinovial; los macrófagos a nivel sinovial producen mediadores proinflamatorios y afectan negativamente el balance de degradación/reparación de la matriz cartilaginosa (21).

La artrosis primaria es más frecuente que la secundaria y en ella no se reconoce ninguna alteración que predisponga a su aparición (10).

CUADRO CLINICO

Con respecto al cuadro clínico los pacientes pueden referir dolor, hipotrofia muscular, limitación en la movilidad de la articulación, crepitación, inestabilidad, deformidad (valgo o varo)(10).

El dolor es el primer síntoma y el más predominante de la gonartrosis, siendo generalmente lo que ocasiona la búsqueda de atención médica; se describe típicamente como intermitente, empeorando posterior a actividades de carga, e incluso posterior a periodos de reposo (fenómeno de congelamiento), mejorando con el reposo (15, 21).

Es frecuente la rigidez, de predominio matutino, de duración menor a 30 minutos, presentándose también posterior a un periodo de inactividad (10,21)

Los pacientes pueden presentar síntomas de inestabilidad, genu valgo o varo. La deformidad en varo es más común, debido a que el compartimiento medial es más frecuentemente afectado (15).

Otra causa de búsqueda de atención médica es la disminución del movimiento (limitación en los arcos de movilidad), los pacientes pueden referir limitaciones en sus actividades de la vida diaria, al subir escaleras, durante la marcha y realizando tareas del hogar (21).

La exploración física es un punto clave dentro del diagnóstico, siendo de utilidad para confirmar el involucro articular y descartar otros diagnósticos diferenciales, ya que la presencia de bursitis, tendinitis, espasmo muscular, daño a meniscos pueden causar un cuadro clínico similar. Puede encontrarse una restricción en la movilidad pasiva, siendo incluso uno de los primeros signos o el único presente. En la palpación puede encontrarse crepitación durante la movilización. Un bloqueo articular puede estar presente si los fragmentos de cartílago entran al espacio articular (21).

DIAGNOSTICO

Debido a que la osteoartritis es un diagnóstico clínico, se puede basar en la historia clínica y exploración física. Los estudios de laboratorio usualmente no son requeridos, únicamente como estudios de exclusión. (10)

El uso de estudios de imagen es útil para confirmar el diagnóstico, así como para establecer la severidad del daño y monitorizar la progresión de la enfermedad. Estudios como la resonancia magnética, tomografía axial computarizada, pueden ser necesarios para descartar otros diagnósticos, sin embargo son de difícil acceso, tardados, y con mayor costo. El ultrasonido ofrece la ventaja de valorar las estructuras de tejido blando, sin uso de medios de contraste y se puede visualizar la articulación en movimiento, pero existe variación en la penetración de la señal a los diferentes tejidos a visualizar, así como requiere de experiencia y habilidades de quien lo realiza (21).

La radiografía es el estándar de oro en los estudios de imagen, además de que es una técnica poco costosa, rápida y de fácil acceso. Tiene la ventaja de obtener imágenes bajo carga de peso. Las restricciones de su uso son la exposición a la radiación, y que solo el hueso calcificado puede ser visualizado, lo cual proporciona una medición indirecta del grosor del cartílago, sin información acerca del tejido sinovial (21). La FDA (US Food and Drug Administration) recomiendan que la valoración de los fármacos modificadores de la enfermedad se haga en base a la valoración radiográfica de la disminución del espacio articular, aunado al dolor y la función.

Dentro de la valoración radiográfica se considera evidencia de osteoartritis los siguientes hallazgos: formación de osteofitos en los márgenes articulares, osteofitos periarticulares, disminución del cartílago, asociado con esclerosis del hueso subcondral y áreas pequeñas pseudoquisticas con paredes escleróticas en hueso subcondral; siendo estas las bases para realizar la clasificación de Kellgren y Lawrence (14). La clasificación de Kellgren y Lawrence se desarrolló para graduar la presencia de osteoartritis de varias articulaciones incluyendo rodilla, cadera y manos. Proporciona una escala ordinal simple y práctica en base a los hallazgos referidos anteriormente (21).

Generalmente los cambios significativos en la radiografía tardan al menos 1-2 años. Para la rodilla la diferencia mínima detectable del espacio articular es de 0.20mm con una disminución anual esperada de 0.15mm (21).

El estudio del líquido sinovial se realiza en caso de sospecha de otras enfermedades como artropatías por cristales, artritis séptica. En el caso de la gonartrosis el líquido sinovial es estéril, sin cristales, y con una cuenta de células blancas menor a 1500 cel/ μ L (21).

Existen reportes de biomarcadores de la degradación cartilaginosa como el CTX III en orina y COMP en suero, han mostrado una moderada relación con las variables clínicas y radiográficas. Los marcadores del metabolismo óseo son menos efectivos. Los marcadores del metabolismo de tejido sinovial son los menos estudiados. Ninguno de los biomarcadores disponibles son suficientemente efectivos para el diagnóstico o pronóstico de la osteoartritis (21).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Se cuenta con los criterios diagnósticos del “American College of Rheumatology radiological and clinical criteria for osteoarthritis of the knee”, que se refieren a continuación (21):

Clínico	Clínico - Radiográfico
<i>Osteoartritis (gonartrosis) si: 1,2,3,4 ó 1,2,5 ó 1,4,5 están presentes</i>	<i>Osteoartritis (gonartrosis) si: 1,2 ó 1,3,5,6 ó 1,4,5,6 están presentes</i>
<ol style="list-style-type: none">1. Dolor de rodilla por más días que el mes previo2. Crepitación en el movimiento activo3. Rigidez matutina menor a 30 minutos4. Edad mayor a 38 años5. Engrosamiento del hueso en la exploración de rodilla.	<ol style="list-style-type: none">1. Dolor de rodilla por más días que el mes previo.2. Osteofitos en los márgenes articulares en radiografías3. Líquido sinovial típico de osteoartrosis (laboratorio)4. Edad mayor de 40 años5. Crepitación en la movilidad activa6. Rigidez matutina que dura 30 minutos o menos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del dolor de rodilla involucra lo siguiente: afección de tejidos blandos de rodilla (bursitis, síndrome de banda iliotibial, inestabilidad de ligamentos, meniscopatías), otras formas de artritis (gota, pseudogota, artritis reumatoide, artritis séptica), dolor referido (neuropatía, radiculopatía), otros (necrosis avascular, síndrome patelofemoral, tumores) (15).

TRATAMIENTO

En 1995 el Colegio Americano de Reumatología (ACR) publicó las recomendaciones para el manejo médico de la osteoartritis de cadera y rodilla, indicando las modalidades no farmacológicas (incluyendo educación y terapia física y ocupacional) así como el uso de agentes farmacológicos. Posterior a esta fecha numerosos estudios han sido publicados y muchos ensayos clínicos han sido conducidos con respecto a nuevos tratamientos para la osteoartritis. Por lo que en el año 2000 se publica la actualización de las guías de manejo de la ACR (16).

La ACR establece como metas específicas de tratamiento para la osteoartritis el control de dolor y otros síntomas, mantener o mejorar la movilidad articular, minimizar la discapacidad, educación a los pacientes y sus familiares sobre la enfermedad y su terapia, mejoría en calidad de vida, evitando de ser posible los efectos tóxicos del tratamiento (16,19).

El tratamiento no farmacológico incluye: educación, soporte social, pérdida de peso, programas de ejercicio aeróbico, ejercicios para el arco de movilidad, ejercicios de fortalecimiento, auxiliares de la marcha, taping

patelar, calzado adecuado, terapia ocupacional, técnicas de ahorro de energía, protección articular, auxiliares para las actividades de la vida diaria (15,16). Se ha observado que un programa de tai-chi tres veces por semana disminuye el dolor y mejor la función física en mujeres mayores con gonartrosis (15).

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

El tratamiento farmacológico es solo moderadamente eficaz y tiene asociado cierto grado de toxicidad. Actualmente no hay tratamientos aprobados para osteoartritis capaces de disminuir la progresión estructural o que retrasen la necesidad del reemplazo articular. Diversas compañías farmacéuticas se encuentran actualmente en pruebas de fármacos modificadores de la osteoartritis, los cuales prometen alterar la progresión y proporcionar alivio sintomático (20).

Todas las opciones farmacológicas deben ser adicionadas a las medidas no farmacológicas, no siendo la piedra angular en el manejo. La terapia farmacológica es más efectiva en combinación con estrategias no farmacológicas (16).

El manejo farmacológico inicial debe realizarse con acetaminofén, basado en sus costos, eficacia y perfil toxicológico. La dosis diaria no debe exceder los 4g. Aunque es uno de los analgésicos más seguros puede asociarse a efectos adversos, por ejemplo: prolonga la vida media de la warfarina, precaución en pacientes con patologías hepáticas, o con consumo crónico de alcohol (15,16).

El uso de antiinflamatorios no esteroideos está asociado con una morbilidad significativa y toxicidad ocasional en población adulta, más notablemente en sangrado gastrointestinal y úlcera péptica. Una alternativa en pacientes con antecedente de sangrado o afección gastrointestinal es el uso de los inhibidores de la COX 2 (22). Los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) pueden tener un rol en tratamiento farmacológico. Los resultados en control de síntomas son similares a otros AINEs. Los pacientes tienden a suspender menos el tratamiento debido a los efectos gastrointestinales (15,16).

A pesar de que el diclofenaco, misoprostol y celecoxib proveen una mayor mejoría en el dolor y en las valoraciones con el cuestionario WOMAC que el acetaminofén, este último es mejor tolerado, con menor presencia de efectos adversos a nivel gastrointestinal que los otros medicamentos (22).

Los opioides tiene también un rol benéfico en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla, de acuerdo a las guías de la ACR el uso de opioides está indicado cuando otros tratamientos son inefectivos o inapropiados. El tramadol con o sin acetaminofén reduce la intensidad del dolor y mejora la función (15,16). El tramadol es un analgésico no narcótico, frecuentemente prescrito a corto plazo, en pacientes con dolor moderado a severo, en espera de la cirugía de reemplazo articular. Dentro de sus efectos adversos se encuentran: náusea, vómito, mareo y constipación. Algunos reportes en la literatura indican que el uso crónico de opioides previos a la cirugía de reemplazo articular puede poner a los pacientes en riesgo mayor de complicaciones y dificultad para el control del dolor posoperatorio (22). El uso de medicamentos complementarios como la glucosamina tiene un éxito variable (15).

El uso de capsaicina con un analgésico tópico puede usarse como monoterapia o como terapia adjunta. Esta recomendado su uso en pacientes que no responden a analgésicos o que no son candidatos al uso de terapia sistémica (19).

INFILTRACIÓN ARTICULAR

Las inyecciones intraarticulares de corticoesteroides con suspensiones cristalinas de larga duración (fórmulas de depósito) han sido ampliamente usadas para tratar la artritis y otras condiciones de dolor músculo esquelético desde 1950. Consiste en una de las alternativas para aquellos pacientes con falla de tratamientos no farmacológicos, así como con el tratamiento a base de medicamentos orales. El 95% de los reumatólogos y el 90% de los ortopedistas emplean este tipo de intervención (18). Las guías de la ACR recomiendan el uso de corticoesteroides intraarticulares en pacientes con efusión o signos locales de inflamación (19).

La inyección de corticoesteroides intraarticulares puede proveer alivio sintomático a corto plazo en pacientes con osteoartritis de rodilla. Se ha observado una reducción en el dolor y mejoría en funcionalidad de los pacientes comparado con la inyección de placebo. El mecanismo preciso de acción es desconocido, pero se presume que los corticoesteroides inhiben la acumulación de células inflamatorias, reduciendo la síntesis de prostaglandinas, inhibición de leucocitos, y decremento en la secreción de interleucinas por la sinovía (15).

Dentro de sus efectos adversos podemos encontrar reacciones locales de manera común, generalmente moderadas como eritema posterior a la aplicación (2-6%) como resultado de la sinovitis química en respuesta a los cristales de esteroide aplicados, hasta complicaciones graves como artritis séptica o atrofia grasa o de la piel. La infección de la articulación tiene una incidencia de 1 en 3000 hasta 1 en 50000. La lipoatrofia afecta al 0.6%, esta complicación es más común con agentes menos solubles (18).

Otro efecto importante que involucra la aplicación intraarticular de corticoesteroides es la degradación articular, estudios realizados han encontrado que puede generar degeneración en la maduración de los condrocitos; efectos transitorios en la formación de hueso han sido observados en humanos, pero sin efectos en la resorción ósea. Otros efectos comprenden: debilidad en tendones o su ruptura, cambios en la pigmentación de la piel o sinovitis (18).

Sus efectos sistémicos son poco comunes, aunque existe evidencia de absorción en la circulación que puede variar con la dosis de esteroide administrada por lo que efectos sistémicos no pueden ser descartados. Estos efectos deben ser tomados en cuenta cuando se aplica a pacientes diabéticos (22). La osteoporosis no representa un problema cuando se aplica un número razonado de inyecciones de corticoesteroides (18).

Enfocado a la presencia de osteoartritis generalmente se utilizan los corticoides intraarticulares como coadyuvantes a terapia analgésica sistémica y medidas físicas, sin embargo se considera también un medio adecuado para monoterapia; en el caso de la gonartrosis sus efectos se han visto durante 1 a 33-4 semanas. (18)

Varios estudios han demostrado disminución de dolor y algún grado de mejoría en función después de la infiltración, sin embargo la magnitud y la duración de estos beneficios es muy variable (22). Pyne y cols, examinaron la duración del efecto de la aplicación intraarticular de acetato de metilprednisolona comparado con acetato de triamcinolona, encontrando que ambos redujeron el dolor comparado con el inicial a la tercera semana de aplicación, con mayor reducción en el grupo de triamcinolona. A las 8 semanas solo los pacientes con acetato de metilprednisolona continuaron reportando disminución en el dolor (18).

VISCOSUPLEMENTACIÓN

El ácido hialurónico es un polisacárido lineal que está compuesto de unidades repetidas de disacáridos de ácido glucorónico y N-acetil glucosamina unido por puentes glucosídicos. El ácido hialurónico está presente en la matriz extracelular de los mamíferos, juega un papel fundamental en las articulaciones, en donde se puede encontrar en la matriz del cartílago y el fluido sinovial. El decremento en la elasticidad y la viscosidad del líquido sinovial en las articulaciones con osteoartrosis parece el resultado de la reducción en el tamaño molecular y concentración del ácido hialurónico, esto aunado a la asociación a efectos antiinflamatorios justifica la aplicación de ácido hialurónico externo. Generalmente el ácido hialurónico es bien tolerado, con efectos adversos a nivel local (19).

A pesar de ser promovidos como agentes potencialmente modificadores de la enfermedad, ningún estudio ha demostrado que esa droga afecte el curso de la enfermedad. La suplementación exógena de ácido hialurónico por infiltración se piensa que puede restaurar las propiedades elastoviscosas del líquido sinovial (15).

Estas preparaciones generalmente requieren de una a cinco aplicaciones para el tratamiento simple. Una gran variedad de estudios clínicos han demostrado un grado variable de mejoría. En general sus efectos son mayores en grados leves o moderados, no se recomienda su uso en graves. El riesgo relacionado a su aplicación es bajo, sin embargo la incidencia de dolor transitorio, sinovitis y derrame parece ser más alto que el visto con el seguimiento de pacientes a quienes se infiltra con corticoides (22).

El reemplazo total de rodilla debe ser considerado como la última opción, en aquellos pacientes con artrosis sintomática severa, cuyo dolor no ha respondido al tratamiento médico (15).

DOLOR REFRACTARIO

El dolor articular persistente de larga evolución es difícil debido al alto riesgo de efectos adversos del tratamiento disponible (7). Se cuenta con pocos tratamientos para el tratamiento del dolor refractario osteoarticular y la limitación funcional; el uso de medicamentos como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), fármacos opioides y analgésicos pueden asociarse a eventos adversos en los pacientes. La aplicación de corticoesteroides intraarticular o viscosuplementación intraarticular también están disponibles, pero con eficacia limitada. La terapia física es efectiva, sin embargo el apego es difícil de lograr, y algunos pacientes ya sea por razones personales, comorbilidades o la distancia al sitio de tratamiento hacen difícil el apego terapéutico (3).

Los pacientes que son muy jóvenes o de mayor edad y no son candidatos a cirugía de reemplazo generan la necesidad de nuevas opciones terapéuticas (7). Es necesario encontrar un tratamiento para pacientes con dolor articular crónico o refractario, que mejore la función articular, evite los efectos tóxicos por la terapia sintomática, así como pueda realizar cualquier paciente independientemente de comorbilidad u otras limitaciones asociadas, lo que pudiera ser una limitante para la terapia física (3,8). La denervación química de las fibras articulares de dolor usando aplicación intraarticular de neurotoxina es un abordaje de reciente aparición para el manejo de dolor articular; siendo la toxina botulínica tipo A una opción para ello (8).

TOXINA BOTULÍNICA

La aplicación de toxina botulínica tiene grandes ventajas sobre el uso de fármacos y terapias quirúrgicas en el manejo de enfermedades de difícil manejo. Los efectos farmacológicos sistémicos son raros para la toxina botulínica tipo A. Varios grados de efecto terapéutico pueden ser alcanzados variando la dosis aplicación y la mayoría de los efectos adversos son transitorios. La aceptación por parte de los pacientes es alta, y en la mayoría de los casos la aplicación de toxina botulínica es preferida a farmacoterapia alternativa, aunque el uso de fármacos puede agregarse en caso necesario (1).

Aunque el efecto primario de la toxina botulínica es a nivel de la unión neuromuscular, existen otros dos efectos de la toxina actuando en la parte eferente del sistema motor y efectos analgésicos en sistema sensorial; estos efectos han sido demostrados en modelos experimentales solo para toxina botulínica tipo A(1).

La historia de la toxina botulínica comienza en Alemania por Justinus Kerner entre 1817 y 1822 quién llamó a la toxina el “veneno de la salchicha” y observó que la toxina tiende a desarrollarse en productos de carne, particularmente en los enlatados. Medio siglo después su compatriota Müller cambio el término a “botulus”, para nombrar la enfermedad que producía; el botulismo. La bacteria causal, Clostridium botulinum, fue aislada por primera vez por Van Ermengem en 1897 y el establecimiento del bloqueo neuromuscular como mecanismo de acción fue establecido en 1949 (5).

Alan Scott, considerado el padre de la toxina botulínica tipo A con fines médicos, realizó la primera inyección de dicha toxina en humanos con estrabismo, así como en blefaroespasmos en 1985. En 1989 se aprueba el uso de la toxina botulínica tipo A por la FDA (Food and Drug Administration) para el estrabismo, blefaroespasmos y espasmo hemifacial; en posteriores fechas se realizó la aprobación por la FDA para otras entidades clínicas, así como aprobación de diferentes presentaciones de la toxina por diferentes laboratorios (5).

Aprobación de uso de la toxina botulínica tipo A (5).	
1989 (Diciembre)	Estrabismo, blefaroespasmos y espasmo hemifacial. (Botox Medical)
2000 (Diciembre)	Distonía cervical (Botox Medical)
2002 (Abril)	Línea glabellar moderada/severa ≤65 años (Botox Cosmetic)
2004 (Julio)	Hiperhidrosis axilar (Botox Medical)
2006 (Marzo)	Línea glabellar moderada/severa ≤65 años con existencia de impacto psicológico (Allergan)
2009 (Marzo)	Azzalure (Dysport)
2009 (Julio)	Dysport
2009 (Julio)	Xeomin
2010 (Octubre)	Migraña (Botox)

Taxonomía y fisiología de la toxina botulínica

Clostridium botulinum, es un bacilo esporulado anaerobio gram positivo, que produce una potente exotoxina neurológica. Se conocen ocho serotipos (A, B, C1, C2, D, E, F y G), basados en la especificidad de la exotoxina. Comparten secuencias de aminoácidos, así como también tienen en común características estructurales y funcionales y todas actúan en diferentes partes del mismo receptor blanco, excepto la tipo C2 que no es una neurotoxina. Los serotipos A y B son las únicas formas comercialmente disponibles y aunque comparten funciones similares, son antigénicamente diferentes, lo que permite que aquellos que han desarrollado anticuerpos puedan aún beneficiarse del tratamiento con la otra neurotoxina (5).

Características de los serotipos de toxina botulínica y sus moléculas blanco (5)					
Serotipo	Potencia	Duración	Nombre comercial	Identificada en	Molécula blanco
A	La más alta	4-6 meses	Dysport, Botox, Xeomin	Humano	SNAP 25
B	1/200th A	6 semanas	Neuroblob, Myobloc	Humano	VAMP1 Cellubrevina
C α	1/10th A			Pollo	Sintaxina 1-3 SNAP 25
C β	1/10th A			Pollo	Sintaxina 1-3 SNAP 25
D				Ganado	VAMP1,2 Cellubrevina
E				Humano	SNAP 25
F		4-5 semanas		Humano	VAMP1,2 Cellubrevina
G				Suelo	VAMP1,2 Cellubrevina

Proteínas blanco de la toxina botulínica (1)		
Tipo de toxina	Substrato celular	Sitio específico de escisión
BTX A	SNAP 25	Gln197-Arg198
BTX B	VAMP / Sinaptobrevina	Gln76-Ph77
BTX C	Sintaxina 1 a , 1B SNAP 25	Lys253-Ala254, lys252-Ala253 Arg198-Ala199
BTX D	VAMP / Sinaptobrevina Celubrevina	Lys-Leu60 Ala67-Asp-68 Desconocido
BTX E	SNAP 25	Arg180-Ile181
BTX F	VAMP / Sinaptobrevina Celubrevina	Gln58-Lys-59 Desconocido
BTX G	VAMP / Sinaptobrevina	Ala81-Ala82

Bioquímicamente la toxina botulínica es una estructura compleja con la fórmula química: C₆₇₆₀ H₁₀₄₄₇ N₁₇₄₃ O₂₀₁₀ S₃₂ y con un peso molecular de 150 kDa. El polipéptido tiene dos cadenas: una ligera con peso molecular de 50 kDa y una pesada con peso molecular de 100 kDa unidas por un puente disulfuro que se rompe con la activación de la toxina (1,5).

Tipos de toxina y nombres comerciales

Las preparaciones comerciales más utilizadas de toxina botulínica tipo A comprenden Botox (Allergan), Dysport (Ipsen), Xeomin (Merz), mientras que de la toxina botulínica tipo B se cuenta con MyoBloc y NeuroBloc (Solstice) disponibles en Estados Unidos de América y Europa respectivamente. Se cuenta también con otras preparaciones de toxina botulínica tipo A como BTXA (Lanzhou), Neuronox (MedyTox), Azzalure (Merz), Bocouture (Merz)(6). En la tabla se muestra las características de las principales preparaciones.

Características de la neurotoxinas actualmente disponibles (5)								
Manufactura	Químico	Propietario	Peso mol.	pH	Transportador	Unidades / vial	Almacenaje	Comentarios
Allergan	Onabotulinumtoxin A	Botox	900	7.2	0.5mg albumina humana	100U	4h	Disociación inmediata
Ipsen	Abobotulinumtoxin A	Dysport	750	7.2	0.125mg albumina humana	500U	4h	Dispersión más amplia Más duración
Merz	Incobotulinumtoxin A	Azzalure	150		2.5mg lactosa 1mg albumina humana 4.7mg sucrosa	125U	Temperatura ambiente 36 meses	Sin proteínas. Sin refrigeración
		Xeomin				100U		
		Bocouture				50U		
Solstice	Rimabotulinumtoxin A	Neurobloc (UK) Myobloc (US)	500-700	5.6	0.05% albumina humana 0.1M cloruro sodio	5000/ml	2 años (4-8°C)	Menor duración de toxina tipo A

Mecanismo de acción

La toxina botulínica interfiere a nivel intracelular con el proceso de exocitosis de vesículas sinápticas regulado por calcio, siendo un paso crítico en la fusión de la vesícula a la membrana plasmática presináptica. Los diferentes tipos de toxina botulínica interfieren específicamente con diferentes proteínas involucradas en la unión y fusión de las vesículas sinápticas en la membrana plasmática, todas pertenecientes al mismo receptor blanco (1,5).

La toxina botulínica realiza su efecto en la unión neuromuscular por la inhibición de la liberación de acetilcolina, que finalmente causa relajación muscular. Existen tres pasos involucrados en la relajación mediada por la toxina: unión, internalización e inhibición de la liberación de neurotransmisores (1,12).

Posterior a la aplicación la toxina botulínica difunde y a través de la cadena pesada se une a la superficie del axón terminal, lo cual toma alrededor de 30 minutos. La cadena pesada es la encargada de la unión neuronal específica, y la internalización de la toxina es mediada por endocitosis mediada por receptor (1). Una vez que la toxina se internaliza en una vesícula la cadena pesada forma un canal a través del cual la cadena ligera pasa

hacia el citoplasma neuronal, conforme se rompe el puente disulfuro. La cadena ligera es una proteasa dependiente de zinc, cuyo sustrato es una de las proteínas responsables de la exocitosis de las vesículas de acetilcolina, el complejo SNARE, que está compuesto de la sinaptobrevina-2, syntaxina 1 y SNAP 25. Cada serotipo de la cadena ligera se une a una proteína específica, impidiendo la formación del complejo SNARE inhibiendo de esta manera la exocitosis de vesículas de acetilcolina hacia la terminal presináptica de la unión neuromuscular. (1,5)

Efectos del uso de toxina botulínica

El efecto paralítico de la toxina botulínica tipo A es dosis dependiente, y el efecto pico ocurre entre los 5 a 8 días. La razón de la pérdida del efecto después de 3 a 6 meses ha mostrado ser debido a la conmutación sináptica y al brote de axones (ramificaciones). La duración del efecto es variable, en promedio de 3-5 meses. Es de importancia considerar la diferente difusión de cada una de las presentaciones de la toxina botulínica A, ya que por ejemplo Dysport tiene una mejor difusión que Botox. Además se debe poner atención en la concentración de la toxina al momento de su preparación, la dilución en 1ml reporta beneficios como aplicación menos molesta y menor difusión a áreas cercanas; mientras que a mayor volumen de dilución existe una mayor difusión y una menor duración del efecto (5).

Para aquellos casos en los que los pacientes sean “no respondedores secundarios”, una respuesta mediada por anticuerpos, la práctica usual es el uso de un serotipo diferente, usualmente el B, que ha sido probado en distonía y la línea glabellar, la toxina botulínica tipo B ha demostrado una eficacia y una seguridad comparable a la tipo A, sin embargo su duración es mucho menor a las 8 semanas y su aplicación es menos confortable, además su velocidad de inicio de acción es de 2- 3 días el doble de la tipo A (5).

EL DOLOR Y EL USO DE TOXINA BOTULINICA

El dolor es una experiencia sensorial no satisfactoria producida por un estímulo nocivo, inflamación o daño al sistema nervioso, siendo una experiencia poco placentera con una sensación desagradable es una necesidad encontrar tratamientos efectivos y de larga duración para aliviar los síntomas de los diferentes tipos de dolor (2). Otra definición es la que plantea la International Association for the Study of Pain (IASP) la cual define al dolor como: “Una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada con un daño tisular real o potencial, o descrito en términos de daño o ambos”. El control del dolor y sus consecuencias es o debería ser el motivo principal para proporcionar una analgesia adecuada a todos los pacientes con dolor crónico o agudo, cualquiera que sea su origen (12).

Para comprender mejor el manejo de dolor, debe entenderse su fisiopatología. La nocicepción es la percepción de señales eléctricas en el sistema nervioso central que son originadas por la estimulación y activación de receptores sensoriales que se encuentran en la periferia y que nos informan del daño a algún tejido y comprende los procesos de: transducción, transmisión, modulación y percepción. (12)

*Transducción: Es la conversión de los estímulos nocivos en señales eléctricas por las terminaciones nerviosas periféricas.

*Transmisión: Es la propagación de las señales eléctricas a lo largo de las vías nociceptivas.

*Modulación: Es la alteración de las señales nociceptivas dentro del asta dorsal de la médula espinal, aquí se puede inhibir o amplificar la señal.

*Percepción: Proceso por el que se integran los impulsos nociceptivos con factores cognitivos y emocionales para crear la experiencia subjetiva del dolor.

Modulación del dolor a nivel espinal

La hiperalgesia primaria se desencadena posteriormente al daño o inflamación tisular dando cambios en la sensibilidad, transducción, respuesta y actividad de los nociceptores periféricos, además puede existir activación de los nociceptores C. El proceso de sensibilización y activación de las terminales aferentes periféricas es altamente complejo. Este comprende las acciones agonistas y antagonistas de una gran variedad de sustancias derivadas del mismo nociceptor, del tejido dañado, de los elementos celulares y terminaciones simpáticas. Dentro de este proceso se incluyen la bradicinina, serotonina y prostaglandinas, pero recientemente se ha descubierto nuevos mediadores como hidrogeniones, citosina y las neurotrofinas. En el proceso del dolor se incluye mecanismos como: excitación, sensibilización, alteración fenotípica y modulación indirecta. Los dos primeros son acciones directas sobre el receptor y los últimos el resultado de elementos inflamatorios. (12)

En la modulación, el estímulo doloroso viaja a través de las fibras A δ y C; al llegar a la médula espinal, estas liberan aminoácidos excitatorios como glutamato, aspartato y varios neuropéptidos como la sustancia P, colecistocinina (CCK), galanina, somatostatina entre otros, provocando la entrada de calcio en el interior de la célula para estimular los receptores excitatorios N-metil D-aspartato (NMDA), neurocininas I y fosfocitocinas, que provocan la liberación de protooncogenes (C-fos y C-jun) para posteriormente inducir la producción de adenosina, prostanoïdes, óxido nítrico, provocando estados de hiperexcitación neuronal, lo que se ha llamado fenómeno "wind-up". (12)

El C-fos está relacionado con el control de la transcripción de los genes de dinorfina y encefalina y su expresión después de una estimulación nociva es un aumento en la síntesis de dinorfinas y probablemente de encefalinas. Este conocimiento resulta útil ya que las encefalinas y otros agonistas opioides producen efectos inhibitorios o antinocicepción, disminuyendo el fenómeno de regulación positiva y reduciendo el aumento de la respuesta por estimulación repetida. Además se ha demostrado que el glutamato está presente en los procesos de las fibras C y sus terminales en las astas posteriores, así como se encuentra en mayor cantidad en las áreas sensoriales del cuerno dorsal (12).

Efectos analgésicos de la toxina botulínica

Se han presentado nuevas estrategias con potentes y específicos inhibidores de la excitación neuronal de transmisores y mediadores del dolor; la toxina botulínica tipo A cumple estas características; actuando a nivel de la membrana presináptica en la placa neuromuscular, inhibiendo la liberación de acetilcolina y como consecuencia produciendo relajación muscular y alivio del dolor, sin embargo se han investigado otros mecanismos antinociceptivos de la neurotoxina para el control del dolor (2,12).

Los efectos analgésicos de la toxina botulínica se reportaron por primera vez en 1985 en el tratamiento de la distonía cervical (1). En los estudios realizados del uso de toxina botulínica para el tratamiento de la distonía cervical se observó una acción antinociceptiva independiente, ya que el alivio del dolor muscular ocurrió antes

de la mejora en el espasmo muscular, y tuvo una duración mayor que el alivio del espasmo muscular, sugiriendo una acción nociceptiva diferente (3).

Un requisito primordial para la utilización de la Toxina botulínica A en el control del dolor es que el paciente debe tener dolor crónico secundario a un diagnóstico conocido o presumible, para el cual no hay un tratamiento curativo y que este no ha respondido exitosamente a los diferentes manejos antiálgicos conservadores y no invasivos (12).

El dolor que se relaciona con una contracción muscular excesiva o involuntaria puede ser ocasionado por una gran variedad de condiciones clínicas, algunas de las cuales se asocian a trastornos del movimiento o a padecimientos en los que el dolor y el espasmo muscular son los únicos síntomas, entre los que se encuentran problemas musculoesqueléticos dolorosos, como síndrome de dolor miofascial, lumbalgias, disfunción temporomandibular y dolor cervicotorácico. Además diversos estudios han sugerido un papel importante en control de cefaleas crónicas como migraña, tensional, cervicogénica y en racimos; además de algunos síndromes neuropáticos (neuralgia del trigémino, postherpética, síndrome doloroso complejo regional tipo I) (12).

Originalmente se pensó que la asociación entre la toxina botulínica tipo A y el dolor era solo debido a su efecto en la contracción muscular. Sin embargo varios estudios sugieren que los efectos en relajación muscular no coinciden directamente con la disminución del dolor, sugiriendo mecanismos alternativos de los efectos analgésicos de la toxina botulínica tipo A. Diversos estudios han demostrado in vitro que existe una disminución en la liberación de neuropéptidos en neuronas del ganglio dorsal en ratas o en músculos del iris del conejo o sobre los vasos sanguíneos inhibiendo un cotransmisor de la acetilcolina. También se ha discutido que la toxina botulínica puede actuar a nivel del cordón espinal. La toxina botulínica A puede reducir la inflamación neurogénica mediante la inhibición de la liberación de neuromoduladores, actuando así en el sistema nociceptor. Existe evidencia experimental de que la toxina botulínica tipo A afecta la transmisión aferente pudiendo ser un factor en la mejoría en el dolor (1,12)

Los efectos antinociceptivos asociados a la inyección de toxina botulínica son reflejo de su capacidad de inhibir la liberación de neurotransmisores como la sustancia P, bradicinina, péptido del gen relacionado con la calcitonina y glutamato de los nociceptores. Previniendo la liberación de estos neurotransmisores se atenúa la sensitización periférica y central así como la inflamación neurogénica. Así mismo se alivian los síntomas dolorosos por inhibición de la descarga del huso muscular, reduciendo la excitabilidad alfa y gama del huso muscular y reduciendo la descarga simpática que disminuye el dolor mediado simpáticamente; además la aplicación de toxina botulínica puede disminuir también la respuesta inflamatoria. (6)

Varios estudios han evidenciado la inhibición del dolor por proceso inflamatorio con la utilización de toxina botulínica tipo A, mediante modelos en ratas, induciendo este tipo de dolor con formalina. Los resultados suponen que existe un efecto antinociceptivo mediante la inhibición en la liberación de neuropéptidos de las terminaciones aferentes primarias, así como disminución en la liberación de glutamato (12).

Se propone entonces que la toxina botulínica A puede bloquear la sensibilización periférica e indirectamente reducir la sensibilización central (12).

Mecanismo de la rama aferente

La toxina botulínica puede también modificar la retroalimentación sensitiva al sistema nervioso central. Se ha propuesto que la reducción en la actividad muscular y por tanto la retroalimentación puede ser un mecanismo de acción primario de la toxina botulínica tipo A, ofreciendo la posibilidad de que la toxina pudiera tener un efecto directo en las aferencias sensoriales por bloqueo de las fibras intrafusales, resultando en la activación disminuida de los husos musculares; cambiando efectivamente las aferencias sensoriales reduciendo la transmisión por las fibras Ia. (1)

EFECTOS ADVERSOS DEL USO DE LA TOXINA BOTULINICA

Un factor importante con respecto a los probables efectos adversos que pudieran presentarse con la aplicación de toxina botulínica es su reversibilidad, cualquier efecto adverso desaparecerá con el tiempo. Los efectos adversos de su aplicación son esencialmente predecibles, pudiendo originarse de un exceso del efecto o una reacción alérgica a la estructura proteínica (derivando de esto una contraindicación relativa a la alergia al huevo) (5).

En un metaanálisis realizado en el 2004, complicaciones leves a moderadas ocurrieron en un 25%, mientras que el tratamiento con placebo lo genero en un 15%, en ambos casos involucrando debilidad focal que revirtió totalmente en el tiempo (5).

Existen dos complicaciones significativas: cefalea y ptosis. La cefalea ocurre en las primeras 24 horas de aplicación, siendo menos comunes con las aplicaciones repetidas. La ptosis en caso de aplicación en las zonas circundantes, y puede ser evitada con una técnica correcta y evitando el masaje posterior a la aplicación. Debido a que los efectos adversos incluyen hematomas, es importante utilizar la aguja más pequeña y evitar cualquier vaso sanguíneo superficial, por lo que el conocimiento de la anatomía es importante. Dentro de los efectos locales puede presentarse: dolor al momento de aplicación, sin que el uso de anestesia tópica no se ha comprobado ser de utilidad (5).

La dosis letal (DL50) refiriéndose con esto a la cantidad que causa la muerte en el 50% de los sujetos estudiados, no se ha realizado por cuestiones éticas en humanos, por lo que se ha estudiado en animales, encontrándose establecido que para un adulto de 70kg la DL50 estimada es de 40U/kg o 2800U. Siendo que para fines estéticos se utilizan en promedio 100 U y para fines médicos de 300-600U los márgenes de seguridad son amplios. (5)

DOLOR OSTEOARTICULAR

Las articulaciones están inervadas por fibras A-delta, A-beta y C, todas las estructuras articulares excepto el cartílago articular tienen estas terminaciones nerviosas (3). Las fibras A-delta se encuentran en los ligamentos articulares y periarticulares y las fibras C nociceptivas forman un entrelazado a través de la sinovia y la cápsula articular. Las fibras nerviosas que producen sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) están asociados con los vasos sanguíneos sinoviales y en las terminaciones nerviosas de la capa subsinovial, las fibras simpáticas también se localizan en los vasos sanguíneos (7).

Las sustancias producidas por lesión tisular incluyen: bradicinina, serotonina, K⁺, H⁺, histamina, prostaglandinas y el ATP puede de manera directa generar un potencial de acción en las terminaciones nerviosas de los nociceptores como señales aferentes hacia el sistema nervioso central, estimulando las células del ganglio de la raíz dorsal para producir neuropéptidos y neurotransmisores como: sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y el glutamato, que son colocados en vesículas y transportados centralmente a las astas dorsales y distalmente a los nociceptores periféricos en la articulación. Las señales eferentes antidromicas regresan de la médula espinal a los tejidos articulares y estimulan la liberación de sustancia P, glutamato y CGRP. Las señales antidromicas eferentes producen inflamación neurogénica, vasodilatación y extravasaciones de plasma en los tejidos articulares. Las fibras simpáticas eferentes pueden también contribuir a la inflamación neurogénica. (7)

En condiciones normales estos nociceptores tienen un alto umbral para la excitación en respuesta a estímulos mecánicos y térmicas, como pueden ser las actividades normales como caminar, subir escaleras, deportes y la misma palpación de la articulación, no causando normalmente dolor (3). En la presencia de lesión, trauma mecánico, infección o inflamación el umbral de excitación está disminuido, llevando a respuestas exageradas a diversos estímulos. Este fenómeno es llamado sensitización periférica. La inflamación crónica de las articulaciones está relacionada también con la hiperexcitabilidad de neuronas espinales nociceptivas por las señales aferentes desde la articulación dolorosa, lo que se conoce con sensitización central. La sensitización central y periférica amplifican el dolor articular (3,7). De manera que se ha sugerido que el uso de toxina botulínica disminuye la sensitización periférica y de manera indirecta la sensitización central (4).

El dolor articular puede ser producido por nociceptores en ligamentos, cápsula articular o vasos sanguíneos que son activados por estiramiento, aumento de la presión intraarticular con derrames, fuerzas anormales y torque por deformidades articulares, independientemente de la inflamación articular (7).

Una variedad de mediadores pueden sensitizar las terminaciones nerviosas articulares y los nociceptores como la bradicinina, prostaglandina E₂, Prostaglandina I₂, serotonina, sustancia P y neuropéptido Y. Otro factor contribuyente al dolor articular e inflamación es la inflamación neurogénica. Los nervios articulares estimulados por la inflamación liberan neuropéptidos de las terminales nerviosas con un resultado de los reflejos axonales. Los nervios simpáticos posganglionares liberan neuropéptidos por reflejos simpáticos y las células inflamatorias locales de igual manera liberan neuropéptidos por el estímulo de citosinas, así la activación de células gliales, otras células inmunes, citosinas y neuropéptidos contribuye a la generación del dolor (3). Durante la inflamación articular la síntesis de neuropéptidos en los ganglios dorsales de la médula espinal esta incrementada (7).

La toxina botulínica ha mostrado interferir con la expresión de varios neuropéptidos como la sustancia P, la proteína relacionada con el gen de la calcitonina (CGRP) y glutamato, que son mediadores clave de la inflamación neurogénica (3).

DOLOR OSTEOARTICULAR Y TOXINA BOTULINICA

La toxina botulínica tipo A puede unirse a las fibras C nociceptivas, entrando por endocitosis y bloquear la liberación de vesículas de sustancia P, CGRP y glutamato, los cuales como ya se mencionó están involucrados en la generación y transmisión hacia la médula espinal. Además estos agentes también sensibilizan los nociceptores por inflamación neurogénica. La inhibición de la liberación de neuropéptidos puede interrumpir la función nociceptora y disminuir la generación del dolor, su transmisión y la inflamación neurogénica (7)

Mahowald et al (2006) realizaron un estudio para examinar los efectos de 25-100 unidades de toxina botulínica intraarticular con 2cc de bupivacaina en 9 hombros, 3 rodillas y 3 tobillos; el dolor disminuyó en 2-14 días, el tiempo de máxima mejoría varió en 4-12 semanas y los efectos duraron de 3-13 meses, la media máxima de mejoría en el dolor fue del 71% en hombros y del 55% en miembros pélvicos, así como también se observó mejoría en la función. La aplicación intrarticular de toxina botulínica resultó segura, no hubo presencia de debilidad muscular, anomalías sensoriales, disfagia o incremento en inflamación articular. (7)

Singh y Mahowald (2009) examinaron para determinar si las inyecciones intraarticulares múltiples de toxina botulínica tipo A producen un alivio sostenido del dolor articular estudiaron 6 articulaciones con 1-3 repeticiones de tratamiento, lo que produjo de un 42-100% de reducción del dolor que permaneció hasta 12 meses en algunos pacientes, la información de este estudio observacional sugiere que las aplicaciones múltiples para analgesia sostenida son un acercamiento terapéutico prometedor, en el estudio no se presentaron efectos adversos. (7)

Dykstra et al (2007) evaluaron los efectos y seguridad de aplicación de toxina botulínica tipo A y B en sitios del esqueleto axial (articulación sacroiliacas, articulaciones facetarias cervicales y lumbares, raíces C2, articulación esternoclavicular y disco lumbar). 8 de los 11 pacientes incluidos refirió disminución del dolor y mejoría en la función asociada a disminución del dolor, sin la presencia de efectos adversos. La media de cambio en intensidad del dolor en una escala del 1-10, fue de 3 puntos. (7)

Chou et al (2010), obtuvieron una mejoría clínica significativa posterior a 3 meses de aplicación de toxina botulínica tipo intrarticular en pacientes con osteoartrosis de rodilla, mejorando la rigidez y el dolor, sin embargo el efecto de su aplicación solo tuvo significancia estadística para la gonartrosis en estadio III de la escala de Kellgren y Lawrence; en este estudio no se reportó la presencia de efectos adversos o complicaciones. (8).

WESTERN ONTARIO MC MASTER UNIVERSITIES OSTHEOARTHRITIS INDEX

El WOMAC (Western Ontario Mc Master Universities Osteoarthritis Index) es la medición más utilizada para la osteoartritis (13). Las universidades de Western Ontario y McMaster diseñaron el cuestionario WOMAC en 1988 para medir la sintomatología y la discapacidad física percibida por la población con osteoartrosis de cadera o de rodilla mediante una entrevista personal. Es un instrumento específico articular desarrollado para osteoartritis de cadera y rodilla (14).

Su adaptación al español se realizó en 1999 mientras que su validación se realizó en el 2002 (17). El índice está validado en población mexicana, mostrando una homogeneidad con alpha de Cronbach de 0.80, una repetibilidad medida con el coeficiente de correlación intraclase de 0.60-0.98 ($p < 0.05$) y una validez de convergencia en un intervalo de 0.67-0.80 (14).

Este cuestionario se ha empleado en distintas poblaciones, como la meniscopatía o la osteoartrosis, siendo esta última la más beneficiada. Su utilidad se basa en la capacidad de evaluar cambios clínicos percibidos por el paciente en su estado de salud como resultado de una intervención (17). Desde su validación inicial ha sido ampliamente usado y se ha convertido en la medición de elección para la valoración de pacientes con osteoartritis tanto en ensayos clínicos como estudios observacionales. El WOMAC está basado en el objeto de definir la dimensionalidad del dolor y discapacidad; tiene 24 ítems con tres subescalas: dolor (5 ítems), rigidez (2 ítems) y función física (17 ítems). Cada uno se contesta con una escala de 5 niveles: ninguno (0), poco (1), regular (2), mucho (3), intenso (4); el tiempo para contestar no excede los 10 minutos. El WOMAC está disponible en formato de escala visual análoga o escala categórica (13,14).

IV. JUSTIFICACIÓN

La gonartrosis cursa con dolor y limitación funcional, siendo motivo habitual de consulta médica, con elevados costos para su atención y tratamiento, además de generar un deterioro en el estilo de vida influyendo en la calidad de la misma considerándose una de las principales causas de discapacidad y/o limitación funcional. La osteoartrosis de rodilla (gonartrosis) se coloca en los principales motivos de consulta médica, ubicándose en segundo lugar de la consulta externa de la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación SXXI; generando además en pacientes laboralmente activos incapacidades, lo cual representa un alto costo a nivel institucional.

El dolor articular persistente de larga evolución aunado al déficit en funcionalidad es de difícil manejo debido al alto riesgo de efectos adversos que conlleva el uso de los diversos tratamientos sistémicos disponibles, además algunos fármacos de aplicación intraarticular no tienen resultados contundentes, siendo muy variable la respuesta en el periodo de tiempo que se mantiene el efecto, además de que no son efectivos en todos los pacientes. Otros pacientes ya sea por su corta edad o por el contrario por edad avanzada o la presencia de otras comorbilidades no son candidatos a algunos tipos de tratamiento como pudiera ser la cirugía.

Esta situación genera la necesidad de nuevas opciones terapéuticas para el dolor articular crónico con una larga duración del efecto, mejorando además la funcionalidad y evitando los efectos sistémicos de otros tratamientos, de manera que pueda aplicarse en cualquier paciente independientemente de las comorbilidades, edad u otras limitaciones funcionales asociadas que pudieran representar una limitación para el tratamiento.

Existen estudios con el uso intraarticular de Toxina Botulínica Tipo A para el manejo de dichos parámetros en pacientes con gonartrosis con buenos resultados así como baja incidencia de efectos adversos. Por lo que es de importancia en este estudio comparar dichos resultados con opciones terapéuticas convencionales, en este caso el uso de metilprednisolona en términos de eficacia y seguridad.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se desea comparar la duración del efecto en la intensidad del dolor y funcionalidad, así como la seguridad del uso de toxina botulínica intraarticular vs aplicación de metilprednisolona en pacientes con osteoartrosis de rodilla estadio II-III de la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Siglo XXI, en el periodo comprendido entre Noviembre de 2013 y Junio de 2014.

VI. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una diferencia significativa en la mejoría del dolor y funcionalidad en los pacientes que cursan con gonartrosis grado II y III tras la aplicación intraarticular de toxina botulínica tipo A comparado con la aplicación intraarticular de metilprednisolona?

¿Es la aplicación de toxina botulínica intraarticular en osteoartrosis de rodilla un procedimiento seguro con baja incidencia de efectos adversos?

VII. HIPÓTESIS

Hipótesis nula:

La aplicación intraarticular de toxina botulínica tipo A en pacientes con osteoartrosis de rodillo grado II-III de Kellgren y Lawrence no tiene una diferencia significativa en disminución del dolor, duración del efecto, mejoría en funcionalidad, ni en la aparición de efectos adversos comparado con la aplicación intraarticular de metilprednisolona.

Hipótesis alterna:

La aplicación intraarticular de toxina botulínica tipo A en pacientes con osteoartrosis de rodillo grado II-III de Kellgren y Lawrence produce una disminución en el dolor con mayor duración y por consiguiente una mayor mejoría en la funcionalidad de los pacientes comparado con la aplicación intraarticular de metilprednisolona; siendo un procedimiento con baja frecuencia de efectos adversos, evadiendo efectos sistémicos y siendo seguro para su aplicación.

VIII. OBJETIVO

GENERAL

Evaluar la eficacia y seguridad del uso de toxina botulínica intraarticular para osteoartrosis de rodilla grado II y III comparado con el uso de metilprednisolona; en pacientes de la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Siglo XXI.

ESPECÍFICOS

Valorar la disminución del dolor articular mediante la escala visual análoga.

Valorar si existe mejoría en la funcionalidad mediante el Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)

Valorar la presencia de efectos adversos que garanticen la seguridad del uso de esta opción terapéutica, mediante el reporte de dichos efectos por parte del paciente.

IX. DEFINICIONES CONCEPTUALES

Variables Independientes:

- Toxina Botulínica tipo A
- Metilprednisolona

TOXINA BOTULÍNICA TIPO A:

- Definición conceptual: La toxina botulínica tipo A es una neurotoxina producida por la bacteria anaeróbica *Clostridium botulinum*, que actúa inhibiendo la liberación del neurotransmisor acetilcolina en la unión neuromuscular a nivel presináptico, teniendo como efecto la disminución de la contracción muscular. Recientemente se ha observado que la toxina botulínica tipo A puede unirse a las fibras C nociceptivas, entrando por endocitosis y bloquear la liberación de vesículas de sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, neuropéptido Y, prostaglandina E2, prostaglandina I2, serotonina y glutamato, dichas fibras pueden encontrarse en los vasos sanguíneos sinoviales y terminaciones nerviosas de la capa subsinovial. La inhibición de la liberación de neuropéptidos puede interrumpir la función nociceptora y disminuir la generación del dolor y su transmisión, disminuyendo también la sensitización periférica y de manera indirecta la central. (3, 7, 4, 8).
- Definición operacional: El grupo A estuvo conformado por aquellos pacientes que recibieron tratamiento con infiltración intraarticular de toxina botulínica tipo A libre de complejo proteico (Xeomeen solución inyectable) en la (s) rodilla (s) sintomáticas. Se aplicó 100U reconstituida con 2ml de xilocaína al 2% (2ml equivalente a 100U), con una jeringa de 5ml y una aguja de calibre 22 intraarticular en el lado (s) afectados. La vía de entrada para la infiltración se individualizó de acuerdo al espacio articular de rodilla que tuviera el paciente, usando el lado (medial o lateral) según tuviera mayor espacio articular. Previo a la infiltración se realizó asepsia del área mediante lavado con agua y jabón y posteriormente con toallas alcoholadas (con alcohol isopropílico al 70%). Posterior a la aplicación se colocó un parche adhesivo que podía retirarse posterior a 24 horas del procedimiento.
- Indicador: 100 unidades de toxina Botulínica tipo A libre de complejo proteico.
- Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- Escala de medición: Nominal.

METILPREDNISOLONA

- Definición conceptual: La metilprednisolona es un corticoesteroide con efectos analgésicos y antiinflamatorios, su mecanismo de acción exacto es aún desconocido pero se presume que los corticoesteroides inhiben la acumulación de células inflamatorias, reduciendo la síntesis de prostaglandinas, inhibición de leucocitos, y decremento en la secreción de interleucinas por la sinovia. Las inyecciones intraarticulares de corticoesteroides con suspensiones cristalinas de larga duración han sido ampliamente usadas para tratar la artritis y otras condiciones de dolor músculo esquelético. Las guías de la ACR recomiendan el uso de corticoesteroides intraarticulares en pacientes con efusión o signos locales de inflamación. La inyección de corticoesteroides intraarticulares puede proveer alivio sintomático a corto plazo en pacientes con osteoartritis de rodilla. Se ha observado una reducción en el dolor y mejoría en funcionalidad de los pacientes. (15, 18, 19).
- Definición operacional: El grupo B estuvo conformado por aquellos pacientes que recibieron tratamiento con infiltración intraarticular de metilprednisolona (solución inyectable, 40mg/2ml) en la (s) rodilla (s) sintomáticas. Cada ampolla se preparó con 4ml de xilocaína al 2% (3ml=20mg). Se aplicó 20mg de metilprednisolona, con una jeringa de 5ml y una aguja de calibre 22 intraarticular en el lado (s) afectados. La

vía de entrada para la infiltración se individualizó de acuerdo al espacio articular de rodilla que tuviera el paciente, usando el lado (medial o lateral) según tuviera mayor espacio articular. Previo a la infiltración se realizó asepsia del área mediante lavado con agua y jabón y posteriormente con toallas alcoholadas (con alcohol isopropílico al 70%). Posterior a la aplicación se colocó un parche adhesivo que podía retirarse posterior a 24 horas del procedimiento.

- Indicador: 20mg de metilprednisolona.
- Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- Escala de medición: Nominal.

Variables Dependientes:

- Dolor
- Funcionalidad
- Efectos adversos

DOLOR

- Definición conceptual: Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), el dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada al daño real o potencial de un tejido que se describe en términos de este daño. Siendo su principal función la de alertar cuando en el entorno hay estímulos que atenten contra la integridad de nuestro cuerpo y promover conductas que nos alejen o nos hagan escapar de alguna amenaza potencial (26).
- Definición operacional: La intensidad del dolor fue interrogada en la valoración inicial y las subsecuentes al mes, 2 meses, 3 meses, 5 y 6 meses de seguimiento a cada uno de los pacientes. Se utilizó para su medición la escala visual análoga utilizando una hoja con “caras” expresando la intensidad del dolor y con numeración del 0 al 10, marcada con las frases “Sin dolor” en el número cero y la cara más feliz progresando hasta el “máximo dolor” en el número 10 y la cara con mayor expresión de dolor. En cada una de las revisiones subsecuentes se aplicó esta escala valorando la intensidad que habían tenido desde la última valoración.
- Indicador: Escala Visual Análoga (EVA).
- Tipo de variable: Cuantitativa discreta.
- Escala de medición: Numérica.

FUNCIONALIDAD

- Definición conceptual: se puede considerar como un término global, que hace referencia a todas las Funciones Corporales, Actividades y Participación. Las funciones corporales son las funciones fisiológicas de los sistemas corporales (incluyendo las funciones psicológicas). Una actividad es la realización de una tarea o acción por parte de un individuo. Y la participación es el acto de involucrarse en una situación vital. Por lo que la funcionalidad no es más, que la capacidad de cumplir o realizar determinadas acciones, actividades o tareas requeridas en el vivir diario (21).
- Definición operacional: Se valoró al momento de la valoración inicial y las subsecuentes al mes, 2 meses, 3 meses, 5 y 6 meses de seguimiento a cada uno de los pacientes; mediante la aplicación del cuestionario Western Ontario and Mc Master Universities Osteoarthritis Index. El cuestionario se otorgó al paciente de forma impresa y se el ayudó para su llenado. Este cuestionario está conformado por tres áreas; la primera acerca del dolor (cinco ítems), la segunda sobre rigidez (dos ítems) y la tercera sobre capacidad funcional (17 ítems). Cada uno de los ítems es evaluado a criterio del paciente con una escala numérica del 0 al 4, siendo el número 0 la ausencia de dolor/rigidez/limitación en capacidad de función y el 4 la máxima presencia del evento. Se hizo la cuenta total para cada apartado, así como la cuenta total. El resultado mínimo que podía obtenerse es de 0 y el máximo de 96 puntos.
- Indicador: Aplicación del cuestionario Western Ontario and Mc Master Universities Osteoarthritis Index
- Tipo de variable: Cuantitativa discreta.
- Escala de medición: Numérica.

EFFECTOS ADVERSOS

- **Definición conceptual:** Una reacción adversa a un medicamento se puede definir como “cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento...”. Por tanto, son efectos no deseados ni intencionados de un medicamento, incluidos los efectos idiosincrásicos, que se producen durante su uso adecuado. Difieren de la dosificación excesiva accidental o intencionada o de la mala administración de un fármaco. Los efectos adversos pueden estar relacionados directamente con las propiedades del fármaco administrado (Tipo A) o bien pueden no estar relacionadas con el efecto farmacológico conocido del fármaco (Tipo B).
- **Definición operacional:** Se valoró la presencia de efectos adversos al tratamiento aplicado a cada paciente, al momento de la valoración inicial y las subsecuentes al mes, 2 meses, 3 meses, 5 y 6 meses de seguimiento a cada uno de los pacientes; se interrogó a los pacientes acerca de la aparición de cualquier signo o síntoma local o sistémico que hubiera aparecido posterior a la intervención terapéutica.
- **Indicador:** Interrogatorio y reporte por parte del paciente.
- **Tipo de variable:** Cualitativa nominal.
- **Escala de medición:** Nominal.

X. MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico abierto

DISEÑO DE ESTUDIO

Longitudinal, comparativo, prolectivo, prospectivo, experimental.

TIPO DE MUESTREO

No probabilístico de casos consecutivos.

ALEATORIZACIÓN DE LA MUESTRA

Aleatorización simple 2 en 2 pacientes respectivamente para cada maniobra.

AMBITO GEOGRÁFICO

La investigación se realizó en el área de consulta externa de la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Siglo XXI. IMSS DELEGACION 4. UMFRRSSXXI. Calzada del Hueso S/N. Colonia La Floresta Delegación Coyoacán.

UNIVERSO DE TRABAJO

Previa aceptación por el comité científico local de investigación con el número de registro y firma de la carta de consentimiento informado, se tuvo como universo de trabajo a todos los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión.

DURACIÓN DEL ESTUDIO

Se realizó seguimiento al inicio y durante los 6 meses posteriores a la intervención. La captación de los pacientes y seguimiento de los mismos fue en el periodo comprendido de Noviembre 2013 - Julio 2014.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

CALCULO DE LA MUESTRA

XI. CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- *Pacientes de sexo femenino o masculino
- *Edad de 20-75 años.
- *Derechohabientes del IMSS
- *Gonartrosis grado II-III, uni, bi o tricompartmental.
- *Mala respuesta a tratamiento previo con antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos o fisioterapia.
- *Dolor articular en rodilla con un puntaje en escala visual análoga mayor de 5.
- *Que acepten la suspensión de AINES durante periodo de seguimiento
- *Firma de consentimiento informado

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- *Gonartrosis secundaria
- *Alergia conocida a toxina botulínica tipo A
- *Alergia a huevo
- *Uso de amino glucósidos al momento de la aplicación
- *Infiltración 6 meses previos a la aplicación
- *Pacientes con enfermedades que involucren la unión neuromuscular.
- *Pacientes portadores de miopatías
- *Pacientes con enfermedades articulares inflamatorias
- *Pacientes con obesidad mórbida
- *Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia

*Pacientes con enfermedades o medicamentos que alteren la coagulación

*Pacientes que no acepten ingresar a protocolo.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

*Pacientes que no concluyan las evaluaciones a 6 meses.

*Mal apego al tratamiento

*Presencia de reacciones adversas no esperadas que impidan continuar con el seguimiento.

.

XII. PROCEDIMIENTO

Variables

*INDEPENDIENTES: Aplicación de toxina botulínica tipo A libre de complejo proteico, aplicación de metilprednisolona.

*DEPENDIENTES: Dolor (EVA), funcionalidad (WOMAC), efectos adversos.

*CONFUSIÓN: Automedicación de los pacientes con analgésicos, AINES u otros tratamientos fuera de la institución.

Grupos de estudio:

Se formaron dos grupos de estudio de forma aleatorizada simple, para dos maniobras terapéuticas.

Grupo tratamiento A:

Pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se realizó la aplicación de 100U de toxina botulínica tipo A intraarticular en la (s), rodilla (s) afectadas.

Grupo tratamiento B:

Pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se realizó la aplicación 20mg de metilprednisolona intraarticular en cada una de la (s), rodilla (s) afectadas.

Procedimientos:

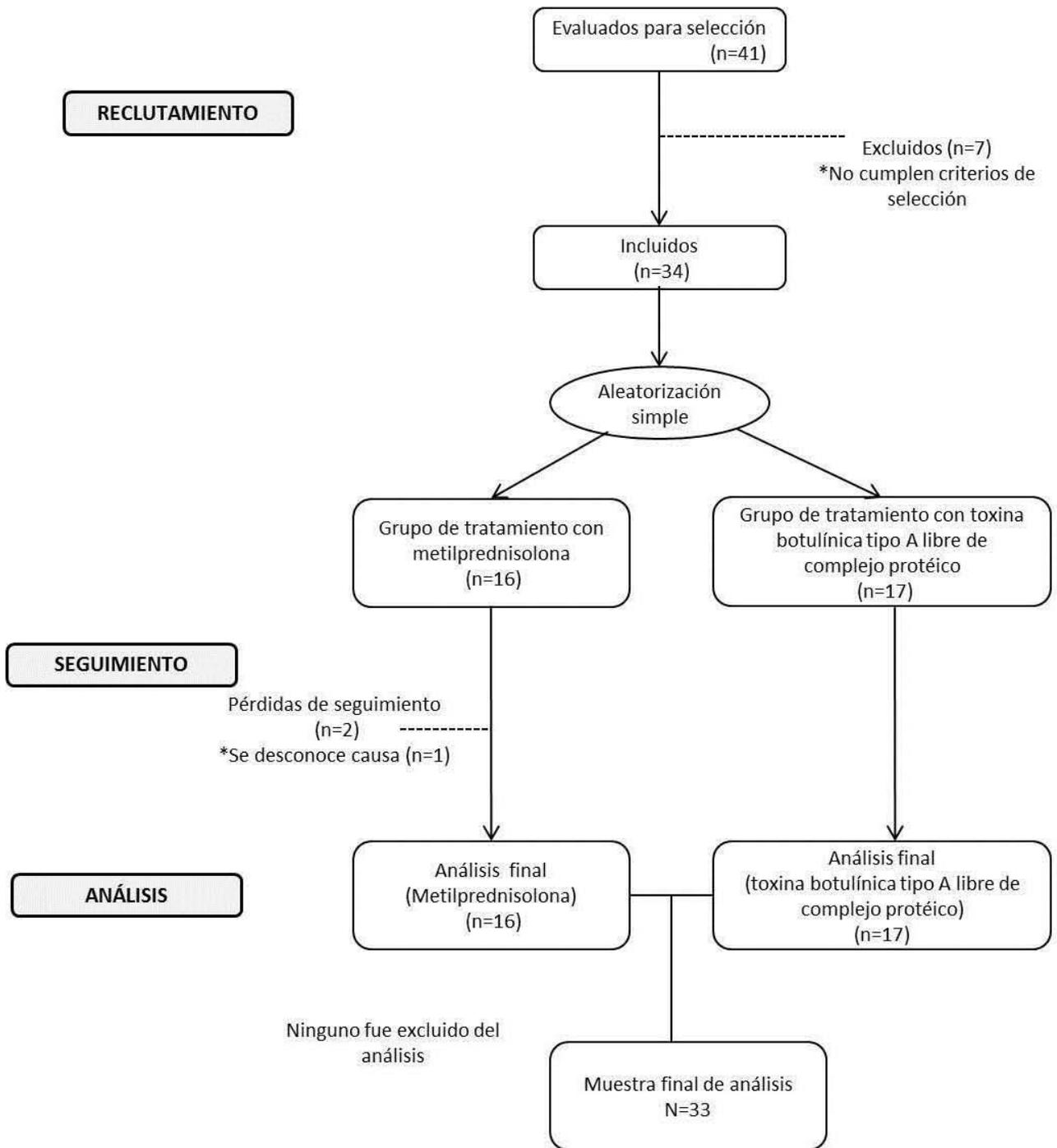
Se realizan los siguientes procedimientos e intervenciones de acuerdo al cronograma de actividades (ANEXO 1)

a. Valoración Clínica Inicial: A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que aceptaron ingresar al protocolo, se les explicó, y respondieron sus dudas, se les hizo firmar una hoja de consentimiento informado (ANEXO 2). Se explicó la forma en la cual se llevaría a cabo el protocolo así como el objetivo del mismo. Se realizó una Historia Clínica breve (ANEXO 3), y exploración física en la cual se valoró la intensidad del dolor mediante la escala visual análoga (EVA) (ANEXO 4) y la funcionalidad mediante el cuestionario Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis index (WOMAC) (ANEXO 5). El diagnóstico de gonartrosis y su estadio fueron realizados en base a la clínica y la clasificación de Kellgren y Lawrence. Posteriormente se les distribuyó en forma aleatoria simple de 2 en 2 pacientes respectivamente para cada maniobra.

b. Aplicación de toxina botulínica: A los pacientes que formaron el grupo A de tratamiento se les aplicó mediante infiltración intraarticular 100U reconstituida con 2ml de xilocaína al 2% (2ml equivalente a 100U), con una jeringa de 5ml y una aguja de calibre 22 intraarticular en la rodilla del lado (s) afectados. La vía de entrada para la infiltración se individualizó de acuerdo al espacio articular de rodilla que tuviera el paciente, usando el lado (medial o lateral) según tuviera mayor espacio articular. Previo a la infiltración se realizó asepsia del área mediante lavado con agua y jabón y posteriormente con toallas alcoholadas (con alcohol isopropílico al 70%). Posterior a la aplicación se colocó un parche adhesivo que podía retirarse posterior a 24 horas del procedimiento.

c. Aplicación de metilprednisolona: A los pacientes que formaron el grupo B de tratamiento se realizó infiltración intraarticular de metilprednisolona (solución inyectable, 40mg/2ml) en la (s) rodilla (s) sintomáticas. Cada ampolla se preparó con 4ml de xilocaína al 2% (3ml=20mg). Se aplicó 20mg de metilprednisolona, con una jeringa de 5ml y una aguja de calibre 22 intraarticular en el lado (s) afectados. La vía de entrada para la infiltración se individualizó de acuerdo al espacio articular de rodilla que tuviera el paciente, usando el lado (medial o lateral) según tuviera mayor espacio articular. Previo a la infiltración se realizó asepsia del área mediante lavado con agua y jabón y posteriormente con toallas alcoholadas (con alcohol isopropílico al 70%). Posterior a la aplicación se colocó un parche adhesivo que podía retirarse posterior a 24 horas del procedimiento.

d. Valoración clínica subsecuente: Las valoraciones subsecuentes se realizaron posterior a un mes, dos meses, tres meses, cinco y seis meses posteriores a la intervención terapéutica. En estas valoraciones subsecuentes se realizó la aplicación de las escalas para medición de las variables, para la intensidad del dolor mediante la escala visual análoga (EVA) (ANEXO 4) y la funcionalidad mediante el cuestionario Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis index (WOMAC) (ANEXO 5). El reporte de efectos adversos fue interrogado individualmente a cada paciente y fue registrado en la hoja de concentrado de datos de cada paciente (ANEXO 6)



XIII. CONSIDERACIONES ÉTICO LEGALES

En el presente estudio se tomaron en cuenta las consideraciones éticas establecidas y normas que rigen la investigación. Sometido al comité local de investigación y aprobado para ser realizado por parte del mismo.

Se obtuvo carta de consentimiento informado donde se especificó las características del estudio, siguiendo los lineamientos de acuerdo a la Declaración de Helsinki y de la Norma Oficial Mexicana así como también los lineamientos de acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud. (ANEXO 2).

En virtud del decreto por el que se adicionó el artículo 4° Constitucional, publicado en el Diario Oficial de la Federación de fecha 3 de Febrero de 1983, se consagró como garantía social el Derecho a la Protección de la Salud; el 7 de Febrero de 1984 fue publicado en el Diario Oficial de la Federación la Ley General de Salud, reglamentaria del párrafo tercero del artículo 4° de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, iniciando su vigencia el 1° de Julio del mismo año.

En la mencionada Ley se establecieron y definieron las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud, así como la distribución de competencias entre la Federación y las Entidades Federativas en materia de Salubridad General, por lo que resulta pertinente disponer de los instrumentos reglamentarios necesarios para el ejercicio eficaz de sus atribuciones; que dentro de los programas que previene el Plan Nacional de Desarrollo 1983-1988, se encuentra el de Salud, el cual como lineamientos de estrategias completa cinco grandes áreas de política, siendo la última la “Formación, capacitación e investigación” dirigida fundamentalmente al impulso de áreas biomédicas, médico-social y de los servicios de salud, de ahí que el Programa Nacional de Salud 1984-1988 desarrolla el programa de investigación para la salud, entre otros, como de apoyo a la consolidación del sistema nacional de salud en aspectos sustanciales, teniendo como objetivo específico el coadyuvar el desarrollo científico y tecnológico nacional tendiente a la búsqueda de soluciones prácticas para prevenir, atender y controlar los problemas prioritarios de salud, incrementar la productividad y eficiencia tecnológica del extranjero.

La Ley General de salud ha establecido lineamientos y principios a los cuales deberá someterse la investigación científica y tecnológica destinada a la salud, correspondientes a la Secretaría de Salud orientar su desarrollo; la investigación para la salud es un factor determinante para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general.

El desarrollo de la investigación para la salud debe atender aspectos éticos que garanticen la dignidad y el bienestar de la persona sujeta a investigación, el desarrollo de la investigación para la salud requiere del establecimiento de criterios técnicos para regular la aplicación de los procedimientos relativos a la correcta utilización de los recursos destinados a ella.

De acuerdo con el Reglamento De la Ley General de Salud en Materia para la Investigación en Salud en su Título Segundo, Capítulo I, Art 13, 14, 15, 16, 21 y 22. Esta investigación es clasificada como con riesgo mayor al mínimo de acuerdo al artículo 17 antes mencionado. Por lo que a los participantes en el estudio se les explica en forma verbal la naturaleza y origen de la investigación, así como por escrito los efectos adversos

que pudieran suscitarse. En ningún momento se obligara a los pacientes para que accedan a participar en dichas intervenciones, ni se afectará la integridad física ni moral de los mismos.

Considerando el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

ARTÍCULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este reglamento, esta investigación se clasifica como:

III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este reglamento, que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

Una vez que se identificó al sujeto como candidato para su participación en el estudio se solicitó la firma de consentimiento informado de manera libre.

CONFIDENCIALIDAD

La base informática con los datos de los participantes, solo fue accesible para el investigador principal y los asesores del estudio, de manera que se evitó la revelación de los datos personales del paciente a personal no autorizado.

XIV. ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva utilizando para las variables cualitativas porcentajes, y en las variables cuantitativas ordinales se determinaron medianas. Las variables cuantitativas continuas promedio y desviación estándar. Representadas con su respectivo cuadro o gráfica.

Se utilizó el software IBM Statistics SPSS 21.

XV. RESULTADOS

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Entre las variables demográficas para caracterizar a la población estudiada, se incluyeron 34 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio de 41 pacientes evaluados, 33 pacientes cumplieron con el seguimiento al inicio del estudio y posteriormente al mes, 2, 3, 5 y 6 meses. Los pacientes fueron referidos a la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Sur por los Hospitales Generales y Regionales de Zona correspondientes a la zonificación Sur del Distrito Federal.

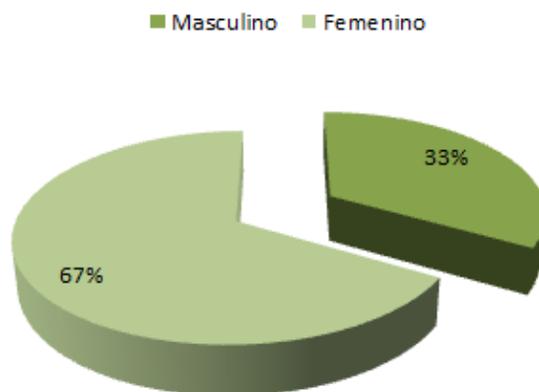
GÉNERO Y EDAD

El total de la muestra fue de 33 pacientes, con un mínimo de edad de 40 años y un máximo de 70 años. La distribución por género fue de 11 pacientes del género masculino (33.3%) y 22 pacientes del género femenino (66.6%).

Tabla 1. Grupo de edad según el sexo

Grupos de edad	¿Cuál es su sexo?		Total
	Masculino	Femenino	
40-44 años	0	1	1
45-49 años	3	1	4
50-54 años	2	3	5
55-59 años	0	4	4
60-64 años	3	8	11
65-70 años	3	5	8
Total	11 (33.3%)	22 (66.6%)	33 (100%)

Gráfico 1. Distribución por género en la población de estudio



DISTRIBUCION DE OSTEOARTROSIS DE RODILLA (GONARTROSIS) POR GÉNERO

La distribución por género para la osteoartritis de rodilla el 18.1% de los pacientes del género masculino tenían gonartrosis grado II y el 81.8% presentaron gonartrosis grado III. Para el género femenino el 27.2% tenían gonartrosis grado II y el 72.7% grado III. Presentando un total de casos de osteoartritis de rodilla grado II de 8 pacientes para ambos géneros (24.4%) y de 25 pacientes con grado III para ambos géneros (75.5%).

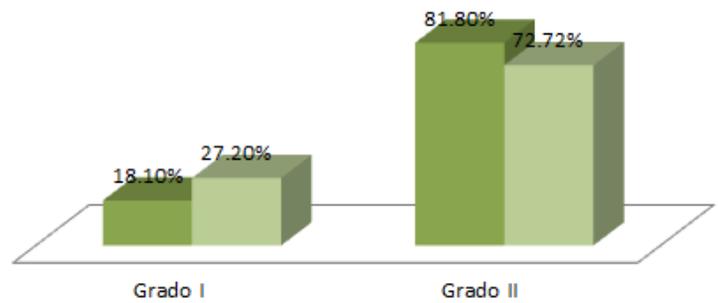
___ se encontró asociación en entre el género y gonartrosis mediante Chi Cuadrada de Pearson ($p=0.05$) (Tabla___)

Gráfico 2. Grado de gonartrosis según el género

■ Masculino ■ Femenino

Tabla 2. Distribución de osteoartrosis de rodilla por género.

Sexo	Grado de gonartrosis Kellgren y Lawrence		Total
	Grado II	Grado III	
Masculino	2 (18.1%)	9 (81.8%)	11
Femenino	6 (27.2%)	16 (72.72%)	22
Total	8 (24.4%)	25 (75.75%)	33



DISTRIBUCION DE OSTEOARTROSIS DE RODILLA (GONARTROSIS) POR LADO DE AFECCIÓN

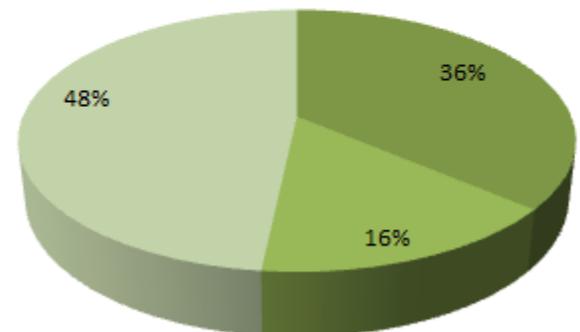
La distribución de osteoartrosis de rodilla de acuerdo al grado y lado del afección es la siguiente; de los pacientes con gonartrosis grado II la rodilla sintomática era la derecha en un 12.5%, la izquierda en un 37.5% y bilateral en un 50% de los pacientes. De los pacientes con gonartrosis grado III un 44% tenía la rodilla derecha sintomática, un 8% la izquierda y un 48% de manera bilateral. De manera global un 48.4% de la población tenía afección de ambas rodillas, un 36.3% de la rodilla derecha y un 15.5% de la rodilla izquierda.

Tabla 3. Distribución de osteoartrosis de rodilla de acuerdo al lado de la rodilla sintomática.

Rodilla afectada.	Grado de gonartrosis Kellgren y Lawrence		Total
	Grado II	Grado III	
Rodilla Derecha	1 (12.5%)	11 (44%)	12 (36.3%)
Rodilla Izquierda	3 (37.5%)	2 (8%)	5 (15.5%)
Bilateral	4 (50%)	12 (48%)	16 (48.4%)
Total	8	25	33

Gráfico 3. Rodilla afectada en los grupos de estudio

■ Rodilla Derecha ■ Rodilla Izquierda ■ Bilateral



TIEMPO DE EVOLUCIÓN

El tiempo de evolución de inicio de la sintomatología para el género masculino fue del 0% con menos de 6 meses de evolución, el 45.4% de 7 meses a un año, el 27.7% de 2 años a 3 años y el 27.7% más de cuatro años. Para el género femenino el 18.1% menos de 6 meses, el 36.3% de 7 meses a 1 año, el 31.8% de dos a tres años, el 13.6% más de cuatro años. Sin tomar en cuenta el género el 12.2% de la población tenía menos de 6 meses de evolución, el 39.3% de 7 meses a un año, y el 30.3% de dos a tres años, mientras que el 18.1% tenía más de 4 años desde que inicio la sintomatología.

Tabla 4. Tiempo de evolución del padecimiento de acuerdo a género.

Tiempo evolución	Género		Total
	Masculino	Femenino	
< 6 meses	0 (0%)	4 (18.1%)	4 (12.12%)
7 meses - 1 año	5 (45.4%)	8 (36.3%)	13 (39.3%)
2 años - 3 años	3 (27.7%)	7 (31.8%)	10 (30.3%)
> 4 años	3 (27.7%)	3 (13.6%)	6 (18.1%)
Total	11	22	33

___ se encontró asociación en entre el género y gonartosis mediante Chi Cuadrada de Pearson ($p=0.05$)

INDICE DE MASA CORPORAL

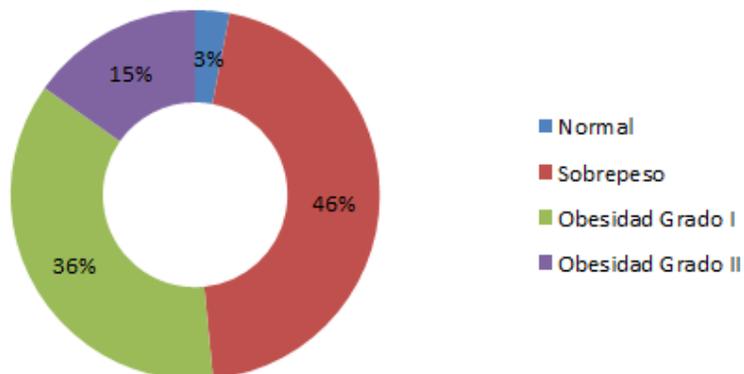
En relación al índice de masa corporal se obtuvo que el 3% presentaron IMC con un peso ideal o normal, el 45.5% sobrepeso, el 36.4% obesidad grado I y el 15.2% restante tenía obesidad grado II.

Hablando de la asociación de género e índice de masa corporal ___se encuentra significancia estadística en la población en base a la prueba de Chi-Cuadrada de Pearson ($p>0.05$)

Gráfico 4. Índice de masa corporal en la población de estudio.

Tabla 5. Índice de masa corporal en la población de estudio

IMC	Frecuencia	Porcentaje
Normal	1	3.0%
Sobrepeso	15	45.5%
Obesidad Grado I	12	36.4%
Obesidad Grado II	5	15.2%
Total	33	100.0%



ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE ACUERDO AL GRUPO DE TRATAMIENTO

En el grupo de tratamiento de toxina botulínica tipo A libre de complejo proteico un 41.1% eran del género masculino, u 58.8% del género femenino; el 23.5% de los pacientes tenían gonartrosis grado II y el otro 76.4% gonartrosis grado III; la rodilla derecha fue sintomática en un 47%, la izquierda en un 23.5% y bilateralmente en un 29.4%. Se tuvo un total de 16 pacientes en este grupo de tratamiento que representan el 48.4% de la muestra.

En el grupo de tratamiento de metilprednisolona un 25% eran del género masculino, un 75% del género femenino; el 25% de los pacientes tenían gonartrosis grado II y el otro 75% gonartrosis grado III; la rodilla derecha fue sintomática en un 25%, la izquierda en un 6.2% y bilateralmente en un 68.7%. Se tuvo un total de 16 pacientes en este grupo de tratamiento que representan el 48.4% de la muestra.

Tabla 6. Género, grado de gonartrosis y rodilla sintomática de acuerdo al grupo de tratamiento.

Grupo de Tratamiento	Género		Grado Gonartrosis		Rodilla sintomática			Total
	Masculino	Femenino	Grado II	Grado III	Rodilla Derecha	Rodilla Izquierda	Bilateral	
Metilprednisolona	4 (25%)	12 (75%)	4 (25%)	12 (75%)	4 (25%)	1 (6.2%)	11 (68.7%)	16 (48.4%)
Toxina Botulínica	7 (41.1%)	10 (58.8%)	4 (23.5%)	13 (76.4%)	8 (47%)	4 (23.5%)	5 (29.4%)	17 (51.5%)
Total	11	22	8	25	12	5	16	33

Respecto al índice de masa corporal, los pacientes del grupo de toxina botulínica tipo A libre de complejo proteico, el 5.8% tenía un índice de masa corporal normal, el 47.05% con sobrepeso, el 41.1% con obesidad grado I y el 5.8% con obesidad grado II.

En el grupo de tratamiento con metilprednisolona no hubo ningún paciente con índice de masa corporal normal, un 43.7% tuvo sobrepeso, un 31.2% obesidad grado I y un 25% obesidad grado II.

Tabla 7. Índice de masa corporal de acuerdo a grupo de tratamiento.

Grupo de tratamiento	Índice de Masa Corporal				Total
	Normal	Sobrepeso	Obesidad Grado I	Obesidad Grado III	
Metilprednisolona	0 (0%)	7 (43.7%)	5 (31.2%)	4 (25%)	16
Toxina Botulínica	1(5.8%)	8 (47.05%)	7 (41.1%)	1 (5.8%)	17
Total	1 (3.0%)	15 (45.4%)	12 (36.6%)	5 (15.1%)	33

Hablando del tiempo de evolución de los síntomas, en los pacientes de grupo de toxina botulínica tipo A libre de complejo proteico un 17.6% tenía un tiempo de evolución menor a 6 meses, un 41.1% entre 7 meses y un año, un 29.4% de 2 a 3 años y un 11.7% más de 4 años desde el inicio de los síntomas.

En los pacientes de grupo de metilprednisolona un 6.25% tenía un tiempo de evolución menor a 6 meses, un 37.5% entre 7 meses y un año, un 31.25% de 2 a 3 años y un 25% más de 4 años desde el inicio de los síntomas.

Tabla 8. Tiempo de evolución de sintomatología en los pacientes de acuerdo al grupo de tratamiento

Grupo de tratamiento	Tiempo de evolución de síntomas				Total
	< 6 meses	7m a 1 año	2 a 3 años	> 4 años	
Metilprednisolona	1 (6.25%)	6 (37.5%)	5 (31.25%)	4 (25%)	16
Toxina Botulínica	3 (17.6%)	7 (41.1%)	5 (29.4%)	2 (11.7%)	17
Total	4 (12.1%)	13 (39.3%)	10 (30.3%)	6 (18.1%)	33

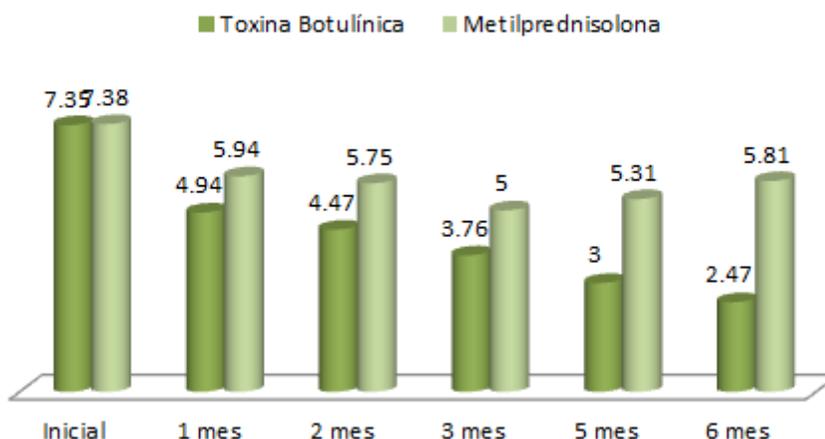
DOLOR: ESCALA VISUAL ANALOGA.

Al momento de la evaluación inicial los pacientes de ambos grupos tenían una media de la intensidad del dolor de acuerdo a la Escala Visual Análoga muy similar; con una media de 7.35 para el grupo de toxina botulínica y de 7.38 para el de metilprednisolona. Posterior a un mes de la intervención terapéutica se obtuvo una disminución del dolor con una media de 4.94 para el grupo de toxina botulínica y de 5.94 para el de metilprednisolona. Al segundo mes de seguimiento continúa una disminución en la media para el dolor con una media de 4.47 para el grupo de toxina botulínica y de 5.75 para el de metilprednisolona. En el tercer mes de seguimiento la media para el grupo de toxina botulínica fue de 3.76 y de 5 para la metilprednisolona. En el quinto mes el grupo de toxina botulínica aún presenta una disminución en la media para el dolor con un valor de 3, mientras que el grupo de metilprednisolona sube a una media de 5.31, misma situación que se repite al sexto mes con una media de 2.47 para la toxina botulínica y de 5.81 para la metilprednisolona.

Tabla 9. Media de dolor en la Escala Visual Análoga por grupo de tratamiento durante el periodo de seguimiento.

		Inicial	1 mes	2 mes	3 mes	5 mes	6 mes
Toxina Botulínica	Media	7.35	4.94	4.47	3.76	3	2.47
	Desv. típ.	1.32	1.886	1.419	1.348	1.118	1.663
Metilprednisolona	Media	7.38	5.94	5.75	5	5.31	5.81
	Desv. típ.	1.893	2.175	1.77	1.549	1.302	2.536
Total	Media	7.36	5.42	5.09	4.36	4.12	4.09
	Desv. típ.	1.597	2.062	1.702	1.558	1.673	2.697

Gráfico 5. Media de dolor en la Escala Visual Análoga por grupo de tratamiento durante el periodo de seguimiento.



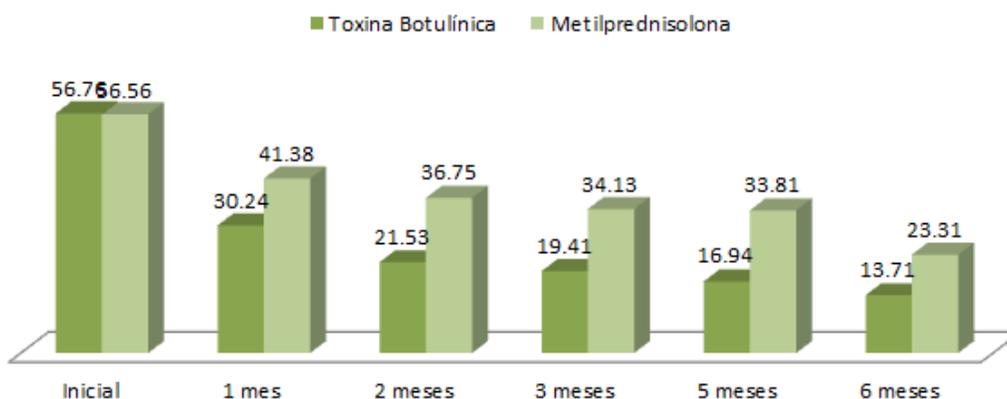
FUNCIONALIDAD: WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*)

Puntuación global: En la valoración inicial de la funcionalidad mediante el cuestionario de WOMAC se obtuvieron valores similares en ambos grupos de estudios, con una media de 56.76 para el grupo de toxina botulínica y de 56.56 para el de metilprednisolona. En ambos grupos la media de puntuación total fue disminuyendo en cada una de las valoraciones subsecuentes, con medias de puntuaciones totales para el grupo de toxina botulínica de 30.24, 21.53, 19.41, 16.94 y 13.71 y para el grupo de metilprednisolona de 41.38, 36.75, 34.13, 33.81 y 23.31; al mes, 2 meses, 3 meses, 5 meses y 6 meses de seguimiento respectivamente.

Tabla 10. Funcionalidad por grupo de tratamiento. Medias de la puntuación total del WOMAC.

Grupo de tratamiento		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	5 meses	6 meses
Toxina Botulínica	Media	56.76	30.24	21.53	19.41	16.94	13.71
	Desv. típ.	12.387	15.230	14.160	10.488	10.957	11.168
Metilprednisolona	Media	56.56	41.38	36.75	34.13	33.81	23.31
	Desv. típ.	15.314	17.511	21.362	20.179	19.412	16.851
Total	Media	56.67	35.64	28.91	26.55	25.12	18.36
	Desv. típ.	13.663	17.079	19.335	17.368	17.606	14.807

Gráfico 6. Funcionalidad por grupo de tratamiento. Medias de la puntuación total del WOMAC.

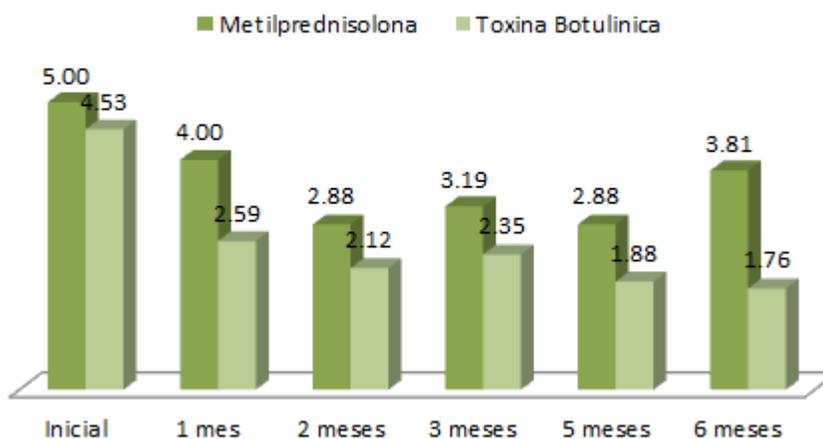


Rigidez: En la valoración inicial se obtuvo una media de puntuación para la sección de rigidez del cuestionario WOMAC de 5 para el grupo de toxina botulínica y de 4.53 para el de metilprednisolona. En las valoraciones subsecuentes en el grupo de toxina botulínica se obtuvo una media de 2.59, 2.12, 2.35, 1.88 y 1.76 y para el grupo de metilprednisolona de 4, 2.88, 3.19, 2.88 y 3.81; al mes, 2 meses, 3 meses, 5 meses y 6 meses de seguimiento respectivamente.

Tabla 11. Medias para el apartado de rigidez en el cuestionario WOMAC.

Grupo de tratamiento		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	5 meses	6 meses
Metilprednisolona	Media	5.00	4.00	2.88	3.19	2.88	3.81
	Dev. típ.	1.366	1.862	1.962	1.974	1.784	5.063
Toxina Botulinica	Media	4.53	2.59	2.12	2.35	1.88	1.76
	Dev. típ.	1.505	1.839	1.536	1.579	1.111	1.251
Total	Media	4.76	3.27	2.48	2.76	2.36	2.76
	Dev. típ.	1.437	1.957	1.770	1.803	1.537	3.725

Gráfico 7. Medias para el apartado de rigidez en el cuestionario WOMAC

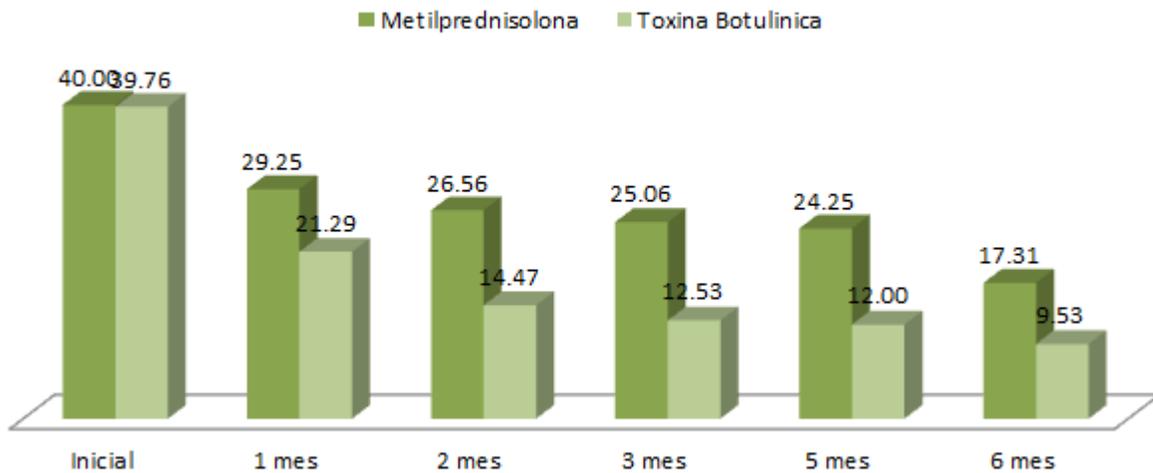


En el apartado de capacidad funcional del cuestionario WOMAC se obtuvieron medias muy similares entre ambos grupos de estudio, siendo de 40 para el de metilprednisolona y de 39.76 para el de toxina botulínica. En las valoraciones subsecuentes para el grupo de toxina botulínica se tienen las siguientes medias: 21.29, 14.47, 12.53, 12 y 9.53, mientras que en el grupo de metilprednisolona se tienen medias de 29.25, 26.56, 25.06, 24.25 y 17.31; al mes, 2 meses, 3 meses, 5 meses y 6 meses de seguimiento respectivamente.

Tabla 12. Medias para el apartado de capacidad funcional en el cuestionario WOMAC.

Grupo de tratamiento		Inicial	1 mes	2 mes	3 mes	5 mes	6 mes
Metilprednisolona	Media	40.00	29.25	26.56	25.06	24.25	17.31
	Desv. típ.	12.017	14.069	16.223	15.485	15.881	12.705
Toxina Botulinica	Media	39.76	21.29	14.47	12.53	12.00	9.53
	Desv. típ.	9.543	11.428	10.788	7.907	8.396	8.704
Total	Media	39.88	25.15	20.33	18.61	17.94	13.30
	Desv. típ.	10.641	13.205	14.806	13.569	13.861	11.365

Gráfico 8. Medias para el apartado de capacidad funcional en el cuestionario WOMAC.



Se calculó el poder estadístico de las variables para determinar la probabilidad de error tipo II, encontrándose para

XVI. DISCUSIÓN

Análisis en proceso....

XVII. CONCLUSIONES

Análisis en proceso...

XVIII. RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS

XIX. ANEXOS

ANEXO 1. Cronograma de actividades

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES												
ACTIVIDAD/MES	Ago- Oct 2013	Nov 2013	Dic 2013	Ene 2014	Feb 2014	Marzo 2014	Abril 2014	Mayo 2014	Junio 2014	Julio 2014	Agosto 2014	Sept 2014
Investigación en la literatura	X											
Integración de protocolo	X											
Presentación de protocolo a comité local	X											
Captación de pacientes en la UMFR SXXI		X	X	X	X	X	X	X	X			
Captura de variables en base de datos		X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Análisis estadístico de la base de datos										X	X	
Realización de gráficos y tablas										X	X	
Redacción de resultados											X	
Redacción de discusión y conclusiones											X	
Impresión de tesis												X

ANEXO 2. Carta de consentimiento informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Eficacia, duración del efecto y seguridad del uso de toxina botulínica intrarticular vs aplicación de metilprednisolona intraarticular en gonartrosis grado II- IV
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica.
Lugar y fecha:	Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Siglo XXI (Noviembre 2013-Noviembre 2014)
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Debido a que la gonartrosis es un padecimiento frecuente, causante de dolor y limitación funcional, se desea valorar la eficacia (dolor y funcionalidad) así como duración del efecto y seguridad de la toxina botulínica intraarticular vs infiltración con metilprednisolona en pacientes con gonartrosis grado II-IV.
Procedimientos:	Se me ha explicado que mi participación consiste en que permita la aplicación de infiltración intraarticular en la rodilla (s) afectadas con toxina botulínica o metilprednisolona. Previa asepsia de la región a infiltrar, con material esteril se aplicara 100U de toxina botulínica o 2ml de metilprednisolona+1 ml de lidocaina. Con la revisión secuencial mediante interrogatorio y exploración física
Posibles riesgos y molestias:	Se me ha informado que pueden presentarse pequeñas marcas que son transitorias, así como enrojecimiento en el sitio de aplicación, pequeños hematomas (moretones) e inflamación; además de dolor transitorio en el sitio de aplicación, siendo comunes y reversibles..
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Se obtendrá con cualquiera de los tratamientos aplicados una mejoría en el dolor así como en la funcionalidad relacionada con la articulación de la rodilla.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	EL investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee sobre los procedimientos que se llevaran a cabo, así como riesgos o beneficios o cualquier asunto en relación con la investigación.
Participación o retiro:	Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el instituto.
Privacidad y confidencialidad:	Toda información será manejada de forma privada y confidencial, serán utilizados solo datos clínicos con fines de educación y científicos, sin identificación personal.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<u>No aplica.</u>
Beneficios al término del estudio:	Disminución de dolor en rodilla(s), mejoría en funcionalidad.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dra. María del Carmen Mora Rojas.

Colaboradores:

Dra. Ethel Gabriela Fluchaire Bernal. Teléfono: 044 55 85 48 85 59

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

ANEXO 3. Hoja de recolección de datos. Historia Clínica.

	HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
--	------------------------------	---

NOMBRE: _____ EDAD: _____
 NSS: _____ UMF: _____
 DIRECCIÓN: _____ TELEFONO (S): _____

 OCUPACIÓN _____ HORARIO _____

Antecedentes de relevancia

Antecedentes heredofamiliares	
Antecedentes personales no patológicos	
Antecedentes personales patológicos	
Actividades de la vida diaria	
Barreras arquitectónicas	

Padecimiento actual

Inicio		Causa aparente	
Localización del dolor		EVA	
Características del dolor			
Factores que exacerbaban		Factores que disminuyen	
Síntomas acompañantes			
Tratamiento actual			

Exploración física

Talla		Peso		IMC	
-------	--	------	--	-----	--

MARCHA		
POSTURA		
Vista posterior	Vista lateral	Vista anterior
DIRIGO A MIEMBROS PÉLVICOS (RODILLAS)		
Inspección		
Puntos dolorosos		
Tono		
Trofismo		
Arcos de movilidad (der/izq)		
EMM (der/izq)		
REM's		
Sensibilidad por territorio		
Maniobras especiales (der/izq)		

Estudios de imagen	Grado de gonartrosis			
Radiografía	I	II	III	IV

T	M

ANEXO 4. Escala Visual Análoga



ESCALA VISUAL ANÁLOGA

Nombre: _____ NSS: _____



REGISTRO DE VALORACIONES: ESCALA VISUAL ANÁLOGA								
Valoración...	Fecha...	0	1	2	3	4	5	6
INICIAL								
SUBSECUENTE (1mes)								
SUBSECUENTE (2mes)								
SUBSECUENTE (3mes)								
SUBSECUENTE (6mes)								
SUBSECUENTE (9mes)								
SUBSECUENTE (1año)								

ANEXO 5. Cuestionario WOMAC

CUESTIONARIO WOMAC <i>Western Ontario and McMaster (WOMAC) Universities Osteoarthritis Index</i>	
--	---

Nombre: _____ NSS: _____

Valoración Número: _____ Fecha: _____

Las siguientes preguntas tratan sobre cuánto DOLOR siente usted en la/las rodillas como consecuencia de su artrosis. Para cada situación indique cuánto DOLOR ha notado en los últimos 2 días. (Por favor, marque sus respuestas con una "X".)

Item	¿Cuánto dolor tiene...	Ninguno	Poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
W1	... al andar por un terreno llano?	0	1	2	3	4
W2	...al subir o bajar escaleras	0	1	2	3	4
W3	... por la noche en la cama?	0	1	2	3	4
W4	...al estar sentado o tumbado?	0	1	2	3	4
W5	... al estar de pie?	0	1	2	3	4

Las siguientes preguntas sirven para conocer cuánta RIGIDEZ (no dolor) ha notado en sus rodillas en los últimos 2 días. RIGIDEZ es una sensación de dificultad inicial para mover con facilidad las articulaciones. (Por favor, marque sus respuestas con una "X".)

Item	¿Cuánta rigidez nota...	Ninguno	Poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
W6	...después de despertarse por la mañana	0	1	2	3	4
W7	...durante el resto del día después de estar sentado, tumbado o descansando?	0	1	2	3	4

Las siguientes preguntas sirven para conocer su CAPACIDAD FUNCIONAL. Es decir, su capacidad para moverse, desplazarse o cuidar de sí mismo. Indique cuánta dificultad ha notado en los últimos 2 días al realizar cada una de las siguientes actividades, como consecuencia de su artrosis de rodillas. (Por favor, marque sus respuestas con una "X".)

Item	¿Qué grado de dificultad tiene al...	Ninguno	Poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
W8	...bajar escaleras?	0	1	2	3	4
W9	...subir escaleras?	0	1	2	3	4
W10	...levantarse después de estar sentado?	0	1	2	3	4
W11	...estar de pie?	0	1	2	3	4
W12	...agacharse para coger algo del suelo?	0	1	2	3	4
W13	...andar por un terreno llano?	0	1	2	3	4
W14	...entrar y salir de un coche?	0	1	2	3	4
W15	...ir de compras?	0	1	2	3	4
W16	...ponerse las medias o los calcetines?	0	1	2	3	4

W17	...levantarse de la cama?	0	1	2	3	4
W18	...Quitarse las medias o los calcetines?	0	1	2	3	4
W19	...estar tumbado en la cama?	0	1	2	3	4
W20	...entrar y salir de la ducha/bañera?	0	1	2	3	4
W21	...estar sentado?	0	1	2	3	4
W22	...Sentarse y levantarse del retrete?	0	1	2	3	4
W23	...hacer tareas domésticas pesadas?	0	1	2	3	4
W24	...hacer tareas domésticas ligeras?	0	1	2	3	4

ANEXO 6. Hoja de concentrado de valoraciones de pacientes y de reporte de efectos adversos.



CONCETRADO DE DATOS

Nombre: _____ Número afiliación: _____

Valoración	Fecha	WOMAC	EVA	Efectos adversos	Otros

XX. BIBLIOGRAFÍA

1. Wheeler A, Smith H. Botulinum toxins: Mechanisms of action, antinociception and clinical applications. *Toxicology* 2013; 306: 124-126.
2. Guo B, Zheng C, Sui B, Li Y, Wang Y, Yang Y. A closer look to botulinum neurotoxin type A-induced analgesia. *Toxicon* 2013; 71: 134-139.
3. Singh J. Botulinum toxin therapy for osteoarticular pain: an evidence-based review. *Ther Adv Musculoessel Dis* 2010; 2(2): 105-118.
4. Sim W. Application of botulinum toxin in pain management. *Korean J Pain* 2011; 24(1):1-6.
5. Berry M, Stanek J. Botulinum neurotoxin A: A review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012; 65(10): 1283-1291.
6. Erle C, Raymond C. Use of botulinum toxin in the neurology clinic. *Nat Rev Neurol* 2010; 6(11): 624-636.
7. 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(5): 658-667.
8. Chou C, Lee S, Lu S, Tsai K, Ho C, Lai H. Therapeutic effects of intra-articular botulinum neurotoxin in advanced knee osteoarthritis. *J Chin Med Assoc* 2010; 73(11): 573-580.
9. López R, Benitez A, Pérez A, Díaz B, Mejía L. Resultado de la aplicación de viscosuplementación como tratamiento conservador de gonartrosis grados II y III en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza. *Rev Esp Méd Quir* 2013; 18: 45-50.
10. Sinusas K. Osteoarthritis: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2012; 85(1):49-56.
11. Guía de práctica clínica
12. Micheli F, Dressler D. Toxina botulínica. Nuevas indicaciones terapéuticas. Buenos Aires: Médica Panamericana 2010.
13. Pollard B, Johnston M, Dixon D. Exploring differential item functioning in the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC). *BMC Muskuloeskelet Disord* 2012; 13: 265-275.
14. Kellgren J, Lawrence J. Radiological assesment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16: 494-502.
15. Ringdahl E, Sandesh P. Treatment of knee osteoarthritis. *Am Fam Physician* 2011; 83(11): 1287-1292.
16. American College of Rheumatology Subcommitte on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 an update. *Arthritis Rheum* 2000; 43(9): 1905-1915
17. López A, Martínez C, Romero A, Navarro C, González J. Propiedades métricas del cuestionario WOMAC y de una versión reducida para medir la sintomatología y la discapacidad física. *Aten Primaria* 2009; 41(11): 613-620.
18. Schumacher R, Chen Lan. Injectable corticosteroids in treatment of arthritis of the knee. *Am J Med* 2005; 118(11): 1208-1214.
19. Hochberg M. Role of intra-articular hyaluronic acid preparations in medical management of osteoarthritisof the knee. *Semin Arthritis Reum* 2000; 30(2): 2-10.

20. Losina E, Daigle M, Suter L, Hunter D, Solomon D, Walensky R, et al. Disease-modifying drugs for knee osteoarthritis: can they be cost-effective?. *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21(5): 655-67.
21. Bijlsma J, Berenbaum F, Lafeber F. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011;377(9783):2115-26.
22. Bono J, Robbins C, Mehio A, Aghazadeh M, Talmo C. Pharmacologic pain management before and after total joint replacement of the hip and knee. *Clin Geriatr Med* 2012; 28(3): 459-70
23. Mersky H. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. *Pain* 1979; 6 (3): 249.
24. Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud: CIF. Organización Mundial de la Salud, 2001.
25. Comités de farmacoterapia. Guía práctica. Organización Mundial de la Salud, 2004.