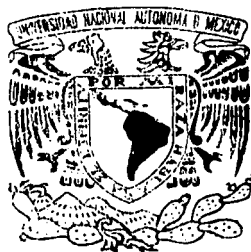


11254
7



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL Y
SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**UTILIZACION DE TOXINA BOTULINICA
TIPO A COMO TRATAMIENTO PARA LA
ESPASTICIDAD Y DISTONIA ASOCIADAS
A DIFERENTES ENFERMEDADES
NEUROLOGICAS EN PACIENTES
PEDIATRICOS**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
NEUROLOGA PEDIATRA

P R E S E N T A
DRA. GUILLERMINA MUNDO OCAMPO

ASESOR DE TESIS:

DR. JOSE ANTONIO VENTA SOBERO

PROFESOR TITULAR:

DR. JUVENAL GUTIERREZ MOCTEZUMA



MEXICO, D. F. OCTUBRE 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO.**

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**UTILIZACION DE TOXINA BOTULINICA TIPO A COMO
TRATAMIENTO PARA LA ESPASTICIDAD Y DISTONIA ASOCIADAS A
DIFERENTES ENFERMEDADES NEUROLOGICAS EN PACIENTES
PEDIATRICOS.**

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE NEUROLOGA PEDIATRA

AUTOR: DRA. GUILLERMINA MUNDO OCAMPO

ASESOR DE TESIS: DR. JOSE ANTONIO VENTA SOBERO

PROFESOR TITULAR: DR. JUVENAL GUTIERREZ MOCTEZUMA

MEXICO D.F. OCTUBRE 2001.

**SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
DR. SIGFRIED FIGUEROA BARKOW**

Sigfried



**PROFESOR TITULAR:
DR. JUVENAL GUTIERREZ MOCTEZUMA**

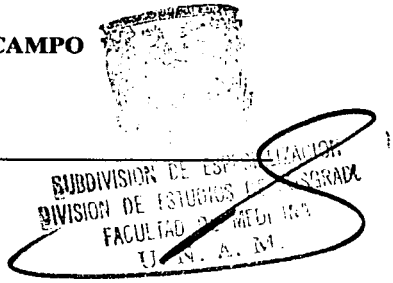
J. Gutierrez

**ASESOR DE TESIS:
DR. JOSE ANTONIO VENTA SOBERO**

J. A. Venta

**AUTOR:
DRA. GUILLERMINA MUNDO OCAMPO**

Guillermina



INDICE

	PAGINA
RESUMEN	1-2
INTRODUCCIÓN	3
MATERIAL Y METODOS	4
RESULTADOS	5-6
DISCUSIÓN	7
BIBLIOGRAFIA	8-9

RESUMEN

Utilización de toxina botulínica tipo A como tratamiento para la espasticidad y distonía asociadas a diferentes enfermedades neurológicas en pacientes pediátricos.

La toxina botulínica tipo A, se ha empleado como tratamiento para la espasticidad en niños desde 1993.

Objetivo: El objetivo de este estudio, fue evaluar la respuesta al tratamiento con toxina botulínica en pacientes menores de 14 años con espasticidad y/o distonía focal o generalizada.

Material y Métodos: Se incluyeron 20 pacientes, en quienes se compararon sus mediciones basales por goniometría de Krusen con su estado pos tratamiento 3 meses después de la aplicación de toxina botulínica. Se realizó videofilmación de cada paciente pre y pos tratamiento. Para el análisis de las mediciones articulares pre y postratamiento se utilizó prueba de T de Student para muestras pareadas.

Resultados: El 50% de los pacientes mejoraron más del 60% respecto a su estado basal. Se obtuvo $p < 0.001$ con un I.C. del 95%, siendo estadísticamente significativo. En cuanto a la funcionalidad, un paciente logró la bipedestación, 5 mejoraron la marcha, 11 mejoraron la postura, 2 mejoraron la función de sus manos y un paciente no tuvo mejoría.

Discusión: La toxina botulínica mostró ser de utilidad en el tratamiento de los pacientes con espasticidad y /o distonía y esto es similar a los reportado en la literatura.

Palabras clave: Toxina botulínica, espasticidad, distonía.

ABSTRACT

Since 1993, botulinum toxin type A has been used as treatment for spasticity in children.

Objective: The objective of this study was to evaluate the response to botulinum toxin A in children with focal or generalized spasticity or dystonia.

Material and Methods: We included 20 patients in whom we compared their initial measurements by Krusen goniometry and their measurements 3 months after the application of botulinum toxin type A. Parameters were analysed with T test for paired samples. The performance of the patients was compared before and after the use of botulinum toxin A, using as an instrument video film of each patient before and after the treatment.

Results: Fifty percent or the patients improved more than 60% respect their initial state, and the $p < 0.001$ with 95% CI of difference was statistical significant. One patient could stand up by himself, 5 got better walk, 11 got better posture, 2 got better function of their hands and one patient did not have improvement.

Discussion: Botulinum toxin A is useful in the treatment of spasticity and dystonia in children as reported before in the literature.

Main words: Botulinum Toxin A, spasticity, dystonia.

INTRODUCCIÓN

La espasticidad se define como un problema motor, caracterizado por aumento de los reflejos de estiramiento tónico dependientes de velocidad. Desde el punto de vista práctico, la espasticidad puede ser definida como un aumento de la resistencia al estiramiento pasivo dependiente de velocidad. ⁽¹⁾

La distonía por otra parte, es resultado del funcionamiento simultáneo de músculos agonistas y antagonistas de manera incoordinada que conduce a posiciones aberrantes transitorias. ^(2,3)

Estas alteraciones motoras son características importantes de la parálisis cerebral, alteraciones metabólicas, enfermedades degenerativas y malformaciones cerebrales.

La espasticidad, ocurre en varias formas clínicas: cuadriplegia, triplegia, hemiplegia y diplegia. ⁽⁴⁾

Idealmente, el tratamiento de los pacientes con espasticidad y distonía debe ser multidisciplinario con atención ortopédica, neurológica y terapia física y de rehabilitación. ⁽⁵⁻¹²⁾

En cuanto al tratamiento farmacológico, existen fármacos de acción generalizada como baclofeno, dantroleno, trihexifenidilo, benzodiazepinas y clonidina. Estos fármacos producen disminución del tono no selectiva y tienen efectos colaterales como somnolencia, mareo, hipotensión, náusea, vómito y retención urinaria. ⁽¹⁰⁾

Entre los fármacos de acción local se encuentran el alcohol, el fenol y la toxina botulínica. Los dos primeros causan dolor al momento de su aplicación, producen efectos irreversibles y necrosis en el sitio de aplicación ⁽¹³⁾.

La toxina botulínica ha sido empleada en el tratamiento de la espasticidad en niños desde 1993 ⁽¹⁴⁾, y a partir de entonces se han realizado otros estudios que demuestran su utilidad mejorando la funcionalidad y disminuyendo las contracturas de los pacientes ⁽¹⁴⁻²¹⁾

La toxina botulínica es un potente inhibidor neuromuscular de uso local altamente selectivo que produce un efecto de denervación química reversible por bloqueo de la liberación de acetilcolina a nivel de la placa neuromuscular. Sus principales efectos colaterales son enrojecimiento transitorio en el sitio de su aplicación y debilidad transitoria de músculos adyacentes al sitio de aplicación ^(15, 22-24)

El objetivo de este trabajo es describir los cambios en la postura, funcionalidad y arcos de movimiento de las articulaciones en los pacientes con distonía o espasticidad, tres meses después de la aplicación de toxina botulínica en la población de pacientes del servicio de Neurología Pediátrica de nuestro hospital.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio clínico, observacional, longitudinal, prospectivo y abierto, en el periodo de febrero del 2000 a septiembre del 2001, en el C.M.N. 20 de Noviembre.

Se incluyeron pacientes entre 6 meses y 14 años con distonia focal o generalizada, sin antecedentes de cirugías ortopédicas previas ni tratamiento concomitante con otros medicamentos y que recibieran terapia de rehabilitación.

Se obtuvo consentimiento firmado de los padres o tutores para la aplicación de la toxina, explicando sus efectos colaterales. Se realizó medición de los arcos de movimiento de las articulaciones afectadas por goniometría de Krusen y se filmó el estado motor de cada paciente previo a la aplicación de la toxina botulínica.

El sitio de la aplicación de la toxina botulínica fue elegido de manera clínica por un neurólogo pediatra, de acuerdo al tamaño del músculo, grado de severidad de la contractura y limitación del movimiento articular. Se aplicó una dosis de 3 a 16.6 U/kg de peso, con dosis máxima por sesión de 400 U totales y dosis máxima por músculo de 50 U, con una dilución de 100U/ml. Los datos obtenidos se vaciaron en la hoja de recolección de datos respectiva y se anotó el diagnóstico, edad, género, sitios de aplicación, las dosis empleadas y efectos colaterales.

A los 3 meses de la aplicación de la toxina se evaluaron nuevamente los arcos de movilidad por goniometría de Krusen y se filmó nuevamente su estado motor, comparando su estado de mejoría de acuerdo al porcentaje de disminución de las contracturas. Para comparar los promedios de mejoría de movimiento se utilizó prueba de T de student para muestras pareadas y se analizó de manera ciega con el programa SPSS versión 10. Se tomó como muy buena respuesta al tratamiento aquella con disminución de las contracturas entre el 80 y el 100% de la contractura inicial, buena entre 60 y 79% de mejoría, regular entre 40 y 59%, y mala menor del 40%, tomando en cuenta la respuesta de todas las articulaciones afectadas, y la función se evaluó comparando la filmación pre y post- aplicación de la toxina. Los efectos colaterales se registraron de acuerdo a lo referido por los padres.

RESULTADOS

Se incluyeron 20 pacientes, 10 del sexo femenino y 10 del sexo masculino, con un rango de edad de un año a doce años 10 meses.

Diez pacientes con diagnóstico de cuadriparesia espástica, 7 con diplegia, 2 con hemiplegia y triparesia. Dos pacientes con distonía y el resto con espasticidad.

La etiología de la espasticidad fue encefalopatía hipóxico-ischémica en 13 pacientes (65%), malformaciones cerebrales en 2 pacientes (10%), paraparesia espástica familiar en 1 paciente (5%) y secuelas de encefalitis viral en un paciente (10%).

De acuerdo a la goniometría, 8 pacientes (40%) tuvieron muy buena respuesta, 2 pacientes (10%), tuvieron buena respuesta, 7 pacientes (35%) regular y 3 pacientes (15%) tuvieron mala respuesta. El déficit de las mediciones articulares se modificó de manera significativa. (gráfica 1). Al aplicar la prueba de T de Student para muestras pareadas a los promedios de déficit motor en grados, antes y después del tratamiento, se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa, con $p = 0.001$, con IC = 95% (14.96-36.73)

La mejor respuesta por goniometría y función se obtuvo con una dosis total de entre 40 y 200 U y con una dosis de 5 a 10 U/kg.

La mayor respuesta por goniometría se obtuvo en pacientes en los que se aplicó una dosis promedio por músculo de 20 a 30 unidades y la mayor función se obtuvo en pacientes en quienes la dosis promedio fue mayor de 20 unidades

El mayor porcentaje de mejoría se obtuvo en pacientes donde los sitios de aplicación fueron menos de 10.

De acuerdo a la edad se obtuvo mejor respuesta por goniometría, se obtuvo en pacientes menores de 5 años.

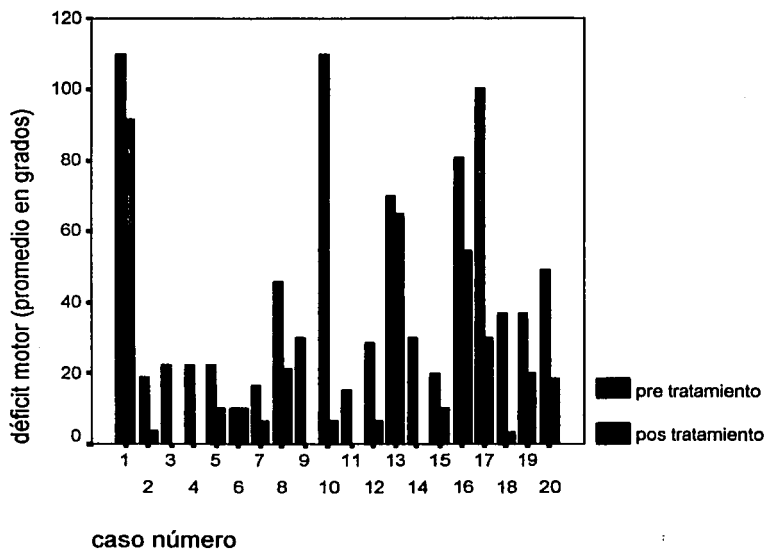
En cuanto al diagnóstico etiológico, los pacientes con encefalopatía hipóxico isquémica tuvieron mejoría del 62% por goniometría, los pacientes con malformaciones cerebrales del 87%, el paciente con paraparesia espástica familiar mejoró al 100%, los pacientes con encefalitis viral tuvieron mejoría del 85% y los pacientes con distonía de torsión tuvieron mejoría del 25%.

En cuanto a la función, un paciente logró la bipedestación, 5 mejoraron la marcha, 11 mejoraron la postura, 2 mejoraron la función de las manos, permitiéndoles tomar objetos y un paciente no tuvo ninguna mejoría.

La mayor funcionalidad se logró en pacientes con hemiparesia, diplegia o triparesia y con menos de 10 sitios de aplicación. De los pacientes con diplegia 50% mejoró la marcha y 16% la función de las manos, 16% logró pararse y 16% mejoró la postura. En los pacientes con hemiplegia 50% mejoró la marcha y 50% la función de las manos. El paciente con triparesia solo mejoró la postura y de los pacientes con cuadriparesia 9% mejoró la marcha y 91% mejoró la postura.

En cuanto a los efectos colaterales, un paciente presentó febrícula, otro debilidad en miembros inferiores y todos los pacientes presentaron enrojecimiento transitorio en el sitio de aplicación.

GRÁFICA 1
DEFICIT MOTOR DE CADA PACIENTE ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON TOXINA
BOTULINICA.



DISCUSIÓN

De acuerdo a nuestros resultados, la espasticidad por cuadriparesia espástica secundaria a encefalopatía hipóxico isquémica fue el diagnóstico más frecuente en nuestra muestra y esto es similar a lo reportado en la literatura ^(22,23).

La toxina botulínica es un fármaco de acción local y de efecto transitorio por lo que su mayor utilidad se ha reportado en el tratamiento de pacientes con espasticidad y distonias focales. ⁽¹⁹⁾. Esto es similar a lo que encontramos en nuestro trabajo ya que la mayor funcionalidad y mejoría por goniometría se obtuvo en pacientes con hemiplegia o diplegia que en pacientes con cuadriparesia.

También encontramos mayor beneficio en la función y por goniometría en pacientes menores de 5 años y concuerda con lo reportado en la literatura ya que las recomendaciones para su uso según algunos autores es en pacientes menores de 5 años ⁽¹⁹⁾.

Las dosis empleadas en nuestros pacientes tuvieron un rango de 2.8 U/kg a 16 U/kg y se obtuvo mejor respuesta en pacientes en quienes se aplicó una dosis entre 5 y 10 U/kg y con dosis promedio por músculo entre 20 y 30 unidades. Esto sugiere que estas son las dosis de mayor utilidad sin embargo esto no es concluyente ya que la finalidad de nuestro estudio no fue comparar la respuesta a diferentes dosis. Las dosis empleadas se han incrementado con el tiempo y hasta el momento hay autores que afirman que se necesitan estudios comparativos para determinar las dosis óptimas ⁽¹⁴⁾, mientras que otros autores sugieren que las dosis recomendadas en niños son de 12 U/kg ⁽¹⁹⁾.

En forma global, el 50% de los pacientes tratados tuvieron más del 60% de mejoría respecto a su estado basal, lo cual se comprobó al comparar el déficit motor de cada niño antes y después del tratamiento, siendo de utilidad en nuestros pacientes al mejorar su calidad de vida disminuyendo las contracturas, la postura y funcionalidad; esto es semejante a lo reportado en estudios previos en donde se ha demostrado la eficacia de la toxina botulínica en el tratamiento de la espasticidad en niños ^(14,18).

En cuanto a los efectos colaterales, se reportan mayor número de ellos en pacientes en quienes las dosis empleadas fueron mayor de 1000 U totales por aplicación ⁽²²⁾; en nuestro grupo de pacientes solo se reportó enrojecimiento en el sitio de aplicación que duró únicamente algunos minutos, debilidad en miembros inferiores en un paciente (a pesar de ello la marcha mejoró), y febrícula en otro paciente, sin embargo habría que demostrar el fenómeno de causa-efecto antes de atribuir este efecto al empleo de la toxina botulínica.

Nuestro estudio muestra utilidad de la toxina botulínica en el tratamiento de la espasticidad en pacientes pediátricos y sugiere otras líneas de investigación, tales como comparar un tratamiento de acción sistémica (baclofeno, clonidina o benzodiazepinas) versus toxina botulínica en pacientes con cuadriparesia, ya que estos pacientes mostraron menor respuesta al tratamiento, comparar el tratamiento con toxina botulínica en pacientes mayores y menores de 5 años y la comparación de la respuesta de los pacientes a diferentes dosis de toxina botulínica, así como el seguimiento de estos pacientes para evaluar el tratamiento a largo plazo.

Lo anterior permitirá una mejor elección del tratamiento y mayor beneficio de los pacientes a través del tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. A. Leland Albright. Spasticity and Movement Disorders in the Cerebral Palsy J. Child Neurol 1996;11(suppl 1):1-3.
2. Swaiman Kenneth. Pediatric Neurology St. Louis Mosby 1991:807.
3. Filloux Francis. Neuropathophysiology of Movement Disorders in Cerebral Palsy J. Child Neurol 1996;11(suppl 1):S5- S12.
4. Gilmartin Richard , Bruce Derek, Storrs Bruce, Abbot Rick, Krach Linda, Ward John. Intrathecal Baclofen for Management of Spastic Cerebral Palsy: Multicenter Trial J. Child Neurol 2000;15:71- 77.
5. Pranzantelli Michael. Oral Pharmacotherapy for the Movement Disorders of Cerebral Palsy J. Child Neurol 1996;11(Suppl 1):S13-22.
6. Albright Leland. Intrathecal Baclofen in Cerebral Palsy Movement Disorders. J. Child Neurol 1996;11(Suppl1):S29-35.
7. Abbott Rick. Sensory Rhizotomy for the Treatment of Childhood Spasticity J Child Neurol 1996;11(Suppl 1):S36-42.
- 8.. De Salles Antonio.Role of Stereotaxis in the Treatment of Cerebral Palsy . J Child Neurol 1996;11(suppl 1).S43-50.
9. Krach Linda. Pharmacotherapy of spasticity: Oral Medication and Intrathecal Baclofen. J. Child Neurol 2001;16:31-36.
10. Woo Raymond. Spasticity: Orthopedic Perspective. J. Child Neurol 2001;16:47-53.
11. Barry Margaret. Physical Therapy Interventions for Patients with Movement Disorders due to Cerebral palsy. J Child Neurol 1996;(suppl1):S51-60.
- 13.L. Koman Andreaw, Mooney James, Peaterson Smith Beth. Neuromuscular Blockade in the management of cerebral palsy. J. Child Neurol 1996;11(suppl 1): S 23-28.
14. Wong Virginia. Use of Botulinum Toxin Injection in 17 Children With Spastic Cerebral Palsy. Pediatric Neurology 1998;18:124-31.
- 15.Terence Edar. Clinical Utility of Botulinum Toxin in the Treatment of Cerebral Palsy:Comprehensive review. J. Child Neurol 2001; 16- 37-46.
16. Gormlwy Mark E. Gaebler Spira, Delgado M. Use of toxin Type A in Pediatric Patients With Cerebral Palsy: A Three- Center retrospective Chart Review. J Child Neurol 2001; 16:113-118.
17. Mall Volker. Heinen Florian, Kirschner Jabernd, Linder Michaela, Stein Sabine,Michaelis Ulla. Evaluation of Botulinum Toxin A Therapy in Children With Adductor Spasm by Gross Motor Function Measure. J Child Neurol 200015:214-217.
18. Feblings Darcy, Rang Mercer, Glazier Janet, Steele Catherine. An evaluation of botulinum A toxin injections to improve upper extremity function in children with hemiplegic cerebral palsy. J pediatr 2000,137:331-7.
19. H. Kerr Graham, K Roger Aoki, Ilona Autti- Rämö, Roslyn Noyd, Mauricio R. Delgado, Deborha J. Gaebler- Spira, y cols. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy.. Gait and Posture 2000; 11:67-79.

20. Eames NWA, Barker R, Hill N. The effect of botulinum toxin A on gastrocnemius length magnitude and duration of response. *Developmental Medicine and Child Neurol*;36:386-96.
21. Watanabe, Bakeheit AMO, McLellan DL. Effectiveness of botulinum toxin A in the management of muscular plasticity. *Disability and Rehabilitation* 1998;20:62-5.
22. Bakheit A. Servera S. Cosgrove A. Safety and efficacy of botulinum toxin A in children with muscle spasticity. *Develop Med and Child Neurol* 2001;43:234-38.
23. Bhatia KP. Munchau A. Thompson. Generalised muscular weakness after botulinum toxin injections for dystonia: a report of three cases. *J of Neurol Neurosurgery and Psychiatry* 1999;67:90-3.
24. Boyd R.N. Britton R. Transient urinary incontinence after botulinum A toxin. *Lancet* 1996;348:481-2.