

11222  
19



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SECRETARÍA DE SALUD  
CENTRO NACIONAL DE REHABILITACIÓN  
MEDICINA DE REHABILITACIÓN

UTILIDAD DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN EL MANEJO  
DE LA DEFORMIDAD EN EQUINO DINÁMICO EN  
PACIENTES CON PARÁLISIS CEREBRAL DE TIPO ESPÁSTICO

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN  
MEDICINA DE REHABILITACIÓN

P R E S E N T A

DR. JUAN FRANCISCO JAVIER GÓMEZ HERNÁNDEZ

PROFESOR TITULAR

DR. LUIS GUILLERMO IBARRA IBARRA

PROFESORES ASESORES:

DRA. MA. GUADALUPE MORALES OSORIO  
DRA. MA. ELENA ARELLANO SALDAÑA  
DR. SAÚL RENÁN HERNÁNDEZ LEÓN



C. N. R.  
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA  
E INVESTIGACIÓN





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**

**SECRETARIA DE SALUD**

**CENTRO NACIONAL DE REHABILITACION/REHABILITACION**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**TITULO**

**UTILIDAD DE LA TOXINA BOTULINICA TIPO A (BTX/A) EN EL MANEJO DE LA DEFORMIDAD EN EQUINO DINAMICO EN PACIENTES CON PARALISIS CEREBRAL DE TIPO ESPASTICO**

**TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA**

**DR. JUAN FRANCISCO JAVIER GOMEZ HERNANDEZ**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA DE REHABILITACION**

**PROFESOR TITULAR UNIVERSITARIO**

**DR. LUIS GUILLERMO IBARRA IBARRA**

**MEXICO, D F**

**2002**

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A Dios**

A quien le debo todo lo que soy

### **A Maribel**

Por todos aquellos momentos que hemos compartido y que me obligan a pensar que es la mejor compañera que Dios me pudo haber dado

### **A mis hijos**

Motivo de inspiración y compromiso constante. Además de ser el mejor regalo que Dios pudo haberme dado

### **A mi padre**

por haber forjado en mi el espíritu de lucha

### **A mi madre**

Por darme el mejor regalo LA VIDA

### **A mis hermanos**

Que en sus actos reflejan su apoyo incondicional

### **A mis suegros**

Por tener siempre una palabra de aliento

**Dr. Luis Guillermo Ibarra**

Con respeto y admiración, ya que su trayectoria profesional nos invita a seguir su ejemplo.

**Dra. Guadalupe Morales Osorio**

**Dra. Ma. Elena Arellano Saldaña**

**Dra. Griselda del Valle Cabrera**

Por su continua dedicación y apoyo en la elaboración de la tesis. Y sobre todo por su amistad

**A mis compañeros residentes**

Por hacer de estos tres años toda una experiencia.

**Dra. Lilia Esther Zolá Herrera y Dr. Noe Cruz Herrera**

Gracias manitos

**ALLERGAN**

Por proveernos de la toxina botulínica, ya que sin ella no se hubiera podido llevar a cabo este estudio. Muy en particular a la Dra. Claudia Franco Jurado por darnos la confianza y apoyo durante todo este tiempo

## INDICE

Introducción.....	1
Material y métodos.....	9
Resultados.....	14
Discusión.....	22
Conclusiones.....	25
Referencias.....	26

# UTILIDAD DE LA TOXINA BOTULINICA TIPO A (BTX/A) EN EL MANEJO DE LA DEFORMIDAD EN EQUINO DINAMICO EN PACIENTES CON PARALISIS CEREBRAL DE TIPO ESPASTICO

## INTRODUCCION

La parálisis cerebral es la causa más común de discapacidad física en niños, teniendo una incidencia de 2.0 a 2.5 por 1000 nacidos vivos, ocupando el quinto lugar en demanda de atención médica especializada en el Instituto Nacional de Ortopedia de la SSA. De estos, el tipo espástico comprende hasta el 80% de los casos reportados. Estos pacientes cursan en menor o mayor grado con alteraciones biomecánicas y deformidades importantes, siendo la deformidad en equino la más común en niños con parálisis cerebral, lo que provocara un efecto adverso en la postura y la habilidad para la marcha. Actualmente la aplicación de toxina botulínica tipo A (BTX-A) como tratamiento específico y directo para disminuir la espasticidad y el equino, se ha visto que mejora de manera importante la marcha en este tipo de pacientes. No se reportan reacciones adversas sistémicas clínicamente significativas. Cabe hacer mención, que si bien la literatura internacional informa sobre una mejoría significativa con la aplicación de la BTX/A, son pocos los estudios realizados en Latinoamérica que documenten de manera confiable dicha acción sobre nuestra población.

El uso de la terapia física sola o combinada o con el apoyo de una ortésis empleada para el tratamiento del equino dinámico, en pacientes con PC de tipo espástico, se ha encontrado que produce una mejoría del 33% en los diferentes estudios controlados. Como una alternativa se ha propuesto la utilización de toxina botulínica tipo A (BTX-A) por vía intramuscular como tratamiento específico y directo para disminuir la espasticidad, la cual de acuerdo a lo revisado en la literatura parece brindar una mejoría de hasta un 83% de los casos.

En 1860, el cirujano inglés William Little reportó las primeras descripciones médicas de un trastorno enigmático que afligía a los niños en los primeros años de vida causando rigidez y espasticidad de los músculos de las piernas y en menor grado de los brazos. Estos niños tenían dificultades para sujetar objetos, gatear y caminar, a medida que el niño crecía su condición no mejoraba o empeoraba. Esta condición, la cual se nombro por muchos años como enfermedad de Little, es ahora conocida como diplejía espástica y es uno de los varios trastornos que afectan el control de movimiento y que colectivamente se agrupan bajo el término de parálisis cerebral (1)

La World Commission for Cerebral Palsy propuso en 1988 la definición siguiente: "trastorno persistente, pero no invariable, de la postura y el movimiento causado por lesión del sistema nervioso en desarrollo, antes o después del parto o en los primeros meses de la infancia". El diagnóstico de parálisis cerebral no se debe establecer a menos que el trastorno motor predomine sobre otras anomalías como el retraso del desarrollo.

Se estima por las Asociaciones Unidas de Parálisis Cerebral que más de 500,000 norteamericanos padecen parálisis cerebral (2). En países en desarrollo la PC es la causa más común de discapacidad física en niños con una incidencia de 2.0 a 2.5 por 1000 nacidos vivos. De estos el tipo espástico es el más común, comprendiendo hasta el 80% de los casos reportados. A pesar de los progresos en prevenir y tratar ciertas causas de la parálisis cerebral, el número de niños y adultos afectados no ha cambiado o quizás haya aumentado durante los últimos 30 años. Esto es en parte debido a que más bebés críticamente prematuros y débiles están sobreviviendo por los avances tecnológicos en los cuidados intensivos neonatales (1)

La espasticidad es una característica importante en la PC, contribuyendo en la alteración de la función y la reducción en el crecimiento longitudinal del músculo. Favoreciendo la aparición de contracturas y deformidad progresiva musculoesquelética.

Lance definió la espasticidad como un aumento de la resistencia al estiramiento pasivo de un músculo que depende de la velocidad del movimiento y se acompaña de exageración de los reflejos tendinosos. La espasticidad se reconoce desde el punto de vista clínico por 1) un patrón característico de afectación de ciertos grupos musculares, 2) respuesta aumentada de los músculos al estiramiento, y 3) exaltación de los reflejos tendinosos. La espasticidad afecta de modo predominante a los músculos antigravitatorios, es decir a los flexores de los brazos y extensores de las piernas. Además, los reflejos tendinosos no sólo están patológicamente exaltados, sino que también tienden a extenderse o irradiarse a otros músculos o grupos musculares. En ciertos casos aparecen contracciones rítmicas mantenidas cuando se estira con rapidez un músculo y se mantiene la tensión. Las contracciones rítmicas, que suelen tener una frecuencia de 5-7 Hz, se conocen como clonus. La espasticidad es uno de los componentes cardinales del síndrome de neurona motora superior (3).

El tipo hemiparético es el más común, como ya se mencionó y su manejo está asociado a problemas motores, los cuales requieren de un tratamiento prolongado y costoso.

Actualmente existe un tratamiento específico y directo para disminuir la actividad muscular excesiva de la distonía espástica. La toxina botulínica tipo A (BTX-A) es una neurotoxina potente producida por el *Clostridium Botulinum* (Pearce y colaboradores 1997), con una alta especificidad por la membrana presináptica de las motoneuronas colinérgicas (4). Existen siete serotipos diferentes de la toxina A, B, C, D, E, F y G, de las cuales la tipo A es la más potente y actúa en seres humanos. Inyectada en la placa terminal de un músculo, disminuye o suprime la liberación de acetilcolina de los axones motores presinápticos y por tanto debilita el músculo. Este efecto (denervación química) se desarrolla en el curso de unos días y dura varios meses. Aunque la BTX-A es extremadamente potente, miles de pacientes han sido tratados en todo el mundo sin reacciones adversas sistémicas clínicamente significativas, puede difundir localmente para debilitar los músculos.

cercanos a los músculos blanco y puede presentarse dolor de corta duración en el sitio de aplicación. Los estudios clínicos en los que se utiliza este agente para el *tratamiento de varios tipos de paresia espástica, están aun incompletos, y los detalles de su papel terapéutico final aún no se determinan, sin embargo, está claro ya que la BTX-A es útil en el tratamiento de la distonía espástica en la PC.* El objetivo principal de la inyección de BTX/A es la reducción de la fuerza generada por el músculo o grupo de músculos espásticos. La reducción de la tensión contráctil resulta en la mejoría del control del movimiento. Esto permite el estiramiento más efectivo de los músculos que imponen una limitación en la amplitud del movimiento. En particular, la aplicación de BTX-A en el tríceps sural mejora la fase de estancia y la marcha y posponen la necesidad de procedimientos quirúrgicos como el alargamiento del tendón de Aquiles para corrección de la deformidad en equino. Siendo el equino la deformidad más común en niños con PC y *tiene un efecto adverso en la postura y la habilidad en la marcha.* El equino es originado por una contractura, usualmente determinada por la falla del crecimiento longitudinal de los músculos soleo y gemelos en relación con el crecimiento de la tibia. Recientemente Fossberg y Tedroff han venido utilizando la BTX-A para el manejo del equino, siendo una evidencia científica disponible desde 1997. La BTX/A se inyecta directamente en el músculo que se desea beneficiar, dependiendo del volumen del mismo, las dosis varían entre 10 y 250 U, cuidando que no sean más de 400 U. Se administra en un solo tratamiento, estas dosis deben ser suficientes para tratar varios músculos en una sola sesión. Los efectos de la BTX/A aparecen entre tres y siete días después de la aplicación y la duración promedio de los efectos es de semanas con un rango de 16 – 18 semanas y una eficacia probada en por lo menos el 80% de los pacientes (5).

MUSCULOS INVOLUCRADOS	DOSIS (U/Kg )	NUMERO DE SITIOS DE APLICACIÓN
Gemelos medial/lateral	3 – 6	1 –2
Soleo	2 –3	1-2
Tibial posterior	1-2	1
Tibial anterior	1-2	1
Flexor digital largo/corto	1-2	1
Flexor del primer orjejo	1-2	1

En el caso de la parálisis cerebral la BTX/A debe ser inyectada directamente en el músculo afectado, identificado por una evaluación clínica y/o electromiográfica. La indicación de la BTX/A requiere un estudio exhaustivo de los movimientos y tonicidad de los músculos previos al tratamiento, estos deben ser evaluados y comparados con los resultados post-tratamiento a mediano y largo plazo, analizando de esta manera, un estricto índice de respuesta. El músculo afectado debe ser palpado mientras se inyecta, luego de asegurarse que la inyección sea extravascular. En cuanto al seguimiento, la mejoría clínica generalmente se produce durante las dos semanas posteriores a la inyección del medicamento. La duración del efecto, producto de las experiencias clínicas, es de aproximadamente 6 meses, dependiendo de los síntomas y de la respuesta individual del paciente. La dosificación exacta deberá de ser ajustada a las necesidades específicas de cada caso. La BTX/A es efectiva si existe desbalance muscular con una espasticidad identificable en los músculos antagonicos y si no existen deformidades articulares. Se ha evaluado la seguridad de la BTX/A en el tratamiento de la deformidad del pie equino dinámico debido a la espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral. Como es de esperarse en cualquier procedimiento de inyección intramuscular, el dolor localizado fue asociado con la aplicación en estos pacientes. Todos los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron de ligera a moderada severidad (7).

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas relacionadas con el tratamiento fueron en un estudio de 215 pacientes, fueron prolapso (9.3%), dolor en la pierna (2.3%), debilidad localizada en la pierna (2.3%) y debilidad general (2.3%). El prolapso puede ser atribuible a cambios en la posición del tobillo y en el patrón de marcha y/o debilidad local. La debilidad localizada representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Otras reacciones adversas informadas en el 1% de los pacientes fueron calambre de la pierna, fiebre, dolor de rodilla, dolor de tobillo, dolor en el sitio de inyección post-tratamiento y letargo. Si bien se recomienda su uso en mayores de 2 años existen trabajos donde se administró a pacientes desde los 6 meses de edad sin efectos adversos.

Además de lo arriba descrito, las anomalías en la marcha en niños con PC siempre ha sido un factor importante a evaluar y manejar. La historia del análisis de la marcha se remonta hasta 1890, en donde se empleó por primera vez para valorar la función en pacientes con alguna alteración musculoesquelética. Actualmente el Centro Nacional de Investigaciones en Medicina de Rehabilitación, orienta sobre las recomendaciones a seguir para que el análisis de la marcha se incorpore como una herramienta más en el manejo de estos pacientes.

Fabry está convencido que el análisis de la marcha es útil en la evaluación de pacientes con PC y sirve como un parámetro a evaluar, posterior a un tratamiento quirúrgico.

Ahora en varios estudios en donde se evalúa el análisis de marcha posteriores a la aplicación de BTX-A en músculos soleo y gemelos, se observó mejoría en la función motora gruesa y el patrón de marcha en niños con PC. Para tales mediciones se utilizó el análisis tridimensional de la marcha, con controles 3, 6, 12 y 24 semanas, obteniendo mejoría significativa en todos ellos (4). Las dosis empleadas fueron de 2 a 6 U/kg de peso en niños con un promedio de edad de 5 años y 7 meses (7).

Cosgrove and Graham en 1994 realizaron un estudio controlado con ratones espásticos, a los cuales previamente se les midió la longitud de tibia en comparación con la longitud de la musculatura, los resultados que obtuvieron revelaron que en dichos ratones existía falla en el crecimiento longitudinal del músculo y aquellos a los que se les aplicó la BTX/A presentaron crecimiento en su longitud en un 98%. Con lo cual concluyeron que la BTX/A restaura el crecimiento longitudinal del músculo espástico en modelos experimentales (4,8)

Posteriormente en otro estudio realizado por los mismos investigadores en 1994, teniendo como población 26 pacientes entre 2 y 17 años (con un promedio de 8 años) a estos se les realizó un análisis cinemático por electrogoniometría, obteniendo que 14 de 26 pacientes presentaron mejoría evidente, según los padres, en la eficacia y seguridad en la marcha (4,9)

Koman y colaboradores también en 1994 realizaron un estudio doble ciego, en 12 pacientes entre 4 y 11 años de edad, de ellos 4 tenían hemiplejía y 8 presentaban diplejía además de equino dinámico. A todos ellos se les aplicó la BTX/A a razón de 1U/ kg de BTX/A /pierna, repitiendo la dosis a las 2 semanas. Para la medición de las variables se utilizó la Clasificación de nivel físico, fuerza muscular mediante Biodex y rango de movilidad por goniometría, obteniendo los siguientes resultados: tras la aplicación de BTX/A se obtuvo una mejoría del 83% en el grupo de BTX/A, mediante el análisis de la marcha como en la clasificación de nivel físico en comparación con el 33% del grupo conservador (4,10)

En 1994 Sutherland y colaboradores, realizaron también un estudio doble ciego, en una población de 20 pacientes entre 2 y 16 años (promedio de 6.1), de los cuales 10 tenían hemiplejía, 9 diplejía y 1 cuadriparesia. Las dosis administradas fueron de 2 a 4 U de BTX/A / kg en músculo soleo y gemelos. A todos ellos se les realizó análisis tridimensional de la marcha, análisis cinemático, cinético y

electromiografía Ellos presentaron mejoría en la fase de dorsiflexión máxima en 10 grados y mejoría en la fase de balanceo en 7 grados (4)

En 1995 Corry y colaboradores sometió a 20 pacientes con espasticidad en músculos isquiotibiales, todos ellos con alteraciones en el patrón de marcha, administrando de 5 a 8 U de BTX/A / Kg / músculo Las mediciones realizadas fueron consumo de energía, análisis tridimensional de la marcha tono muscular y rango de movilidad articular Observando incremento en la velocidad de la marcha y reducción en el consumo de energía en algunos niños Siendo el primer estudio que demostró mejoría en el consumo de oxígeno tras la aplicación de la toxina (4,12)

En 1997 Corry y colaboradores, realizaron un estudio a doble ciego, en 14 pacientes entre 4 y 19 años (promedio de 9 años), repartido de la siguiente manera 12 de ellos con hemiparesia, 1 con cuadriparesia y 1 con triplejía, a los cuales se les aplico una dosis de 4 a 7 U de BTX/A /kg de peso corporal ó 160 a 400 U. A todos ellos se le realizó medición del rango de movimiento, cuantificación del tono muscular mediante la escala de Ashworth en miembros superiores y una prueba funcional de manos Los resultados arrojados fueron que posterior a la aplicación de la toxina se obtuvo un incremento máximo en la extensión del codo y del pulgar, con disminución en tono muscular en muñeca y codo, con moderada ganancia para sujetar y soltar objetos(4,13)

Corry y Graham, en 1998 realizaron un estudio clínico entre la aplicación de BTX/A y el manejo conservador mediante férula en 20 niños con equino dinámico A los cuales se le administro 6 U de BTX/A /kg /músculo, siendo sometidos a análisis tridimensional de la marcha, clasificación por escala física, medición del tono muscular por Ashworth, y rango de movilidad articular por goniometría Los resultados obtenidos fueron mejoría en el análisis cinemático sagital del tobillo, a las 2 semanas posteriores a la aplicación, manteniendose el efecto por 12 semanas en el grupo de BTX/A, reflejando en un mejor costo beneficio (4,14)

## MATERIAL Y METODO

El presente es un estudio longitudinal, prospectivo, comparativo y entrecruzado con 38 pacientes con parálisis cerebral tipo espástico y distribución hemiparética. Los cuales se distribuirán aleatoriamente en 2 grupos de 19 pacientes, el grupo A (control) y el grupo B (experimental). A ambos grupos se les realizarán mediciones clínicas y electromiografía de superficie identificando los músculos afectados en el equino dinámico. Los pacientes del grupo A recibirán terapia física como tratamiento, los pacientes del grupo B además de la terapia física recibirán una dosis de BTX/A en los músculos soleo y gemelos afectados. Se realizarán controles a ambos grupos a las 3, 12 y 24 semanas posteriores al inicio del tratamiento.

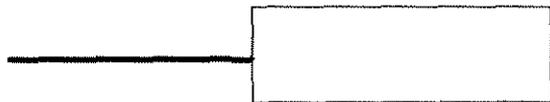
GRUPO A



*PRIMERA FASE*

*PERIODO DE  
VENTANA*

*SEGUNDA FASE*



GRUPO B

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Pasado este periodo de tiempo todos los individuos cursaran un periodo de ventana de 3 meses, para que desaparezca el efecto farmacológico de la BTX/A (periodo de lavado) Posteriormente se entrecruzan las intervenciones de modo que ahora el grupo A, se le aplicara la BTX/A siendo ahora el experimental y el grupo B pasará a ser el control

Teniendo como principal objetivo del estudio examinar la efectividad del tratamiento con la BTX/A conjuntamente con terapia física comparado con el tratamiento con terapia física únicamente Para lo anterior se utilizará análisis del movimiento, mediciones clínicas del tono muscular (evaluado por la escala de Ashworth) y el arco de movimiento (mediante goniometría)

Para localizar el sitio de aplicación de la BTX/A, se realizará por punto motor sobre los músculos tibial posterior, sofeo y ambos gemelos La dosis se obtendrá de acuerdo al peso corporal del paciente con un rango de 3 a 3 U/Kg, según la dosis recomendada para pacientes pediátricos

Todos los participantes del estudio serán valorados previamente por el Laboratorio de Marcha del CNR

## **ANALISIS DEL MOVIMIENTO**

El laboratorio de análisis de marcha y movimiento humano del Centro Nacional de Rehabilitación, cuenta con el sistema llamado GAITRITE, que consta de un tapete electrónico con 6 cojines de sensores encapsulados Cada cojín contiene 2304 sensores, el área activa es de 61 cm de ancho por 366 cm de largo El tapete transfiere la información por vía cable interfase a la PC El Gaitrite utiliza un software de Microsoft Windows e interfase Los datos son guardados en software Microsoft Access Database Además se puede sumar a la evaluación el equipo para mediciones de electromiografía de superficie dinámica mediante el equipo MYOPAC DE Run Technologies el cual consta de 27 canales obteniendo los reportes por fibra óptica

## PREPARACION PARA RECONSTITUCION DE LA BTX/A

### INSUMOS PARA LA RECONSTITUCION

- Jeringas estériles de volumen adecuado (1,2 ó 5 ml)
- Ampollas de solución fisiológica estéril sin conservadores
- Jeringas estériles de tuberculina de 1 ml
- Agujas estériles de 21G a 25G de espesor y 1" ó ½" de largo

### INSUMOS PARA LA INYECCIÓN INTRAMUSCULAR

- Jeringas estériles de tuberculina de 1 ml
- Agujas estériles de 27G ó 30G de espesor y largo variable (según profundidad de inyección)
- Agujas electrodos teflonadas estériles 27G x ½ " (para inyección asistida)
- Amplificador de señal (para inyección asistida)
- Guantes de látex
- Desinfectante de uso tópico
- Gasa estéril

### TÉCNICA

La reconstitución y aplicación de la toxina deberá realizarse en ambientes que cumplan las condiciones higiénicas y necesarias para la preparación y aplicación de medicamentos inyectables

La toxina botulínica fue acondicionada como un liofilizado estéril en un frasco ampolla con alto vacío, por lo tanto, se deberán tener las siguientes precauciones cuando se practique la reconstitución del mismo

1) Armar el dispositivo (jeringa-aguja) y medir el volumen de solución fisiológica escogida en la jeringa apropiada (se recomienda el uso de jeringas de 2 ó 5 ml que poseen menor recorrido del émbolo)

2) Retirar el sobre tapón de polipropileno (verde), colocar el frasco de manera invertida e insertar la aguja de manera oblicua teniendo la precaución de sostener el émbolo de la jeringa (en caso contrario se descargaría rápidamente por acción del vacío), de esta manera la descarga se realiza en forma lenta y contra la pared lateral del frasco

Esta maniobra evita el choque frontal del líquido contra la toxina y su eventual desnaturalización por aplicación de energía mecánica

3) El complejo de toxina es muy soluble en solución fisiológica, por lo tanto, con el simple contacto del disolvente y el liofilizado (invirtiendo el frasco y empapando toda la superficie) se disolverá este último NO AGITAR evitando así la formación de espuma

4) El líquido resultante se presentará como una solución limpia incolora y libre de partículas en suspensión

5) Para la inyección se recomienda el uso de jeringas de tuberculina de 1 ml para lograr mayor precisión en el volumen medido

6) En lo posible utilizar una aguja para la toma de dosis y una nueva para la aplicación, evitando así molestias al paciente (desafilado)

7) En caso de utilizar agujas de electrodo para la inyección asistida, cargar 0.05 ml adicionales en la jeringa. Este volumen extra, corresponde al volumen de reconstituido que quedará retenido dentro de la aguja luego de la inyección y evitará un error por defecto del 5% de la dosis por jeringa completa o errores mayores cuando se inyecten volúmenes inferiores.

Cada ampolla de BTX/A contiene 100 unidades (U) de toxina de *Clostridium botulinum* tipo A, 0.5 mg de albúmina humana y 0.9 mg de cloruro de sodio en forma estéril, liofilizada, sin conservador. La unidad (U), corresponde a la dosis letal media intraperitoneal (LD<sub>50</sub>) en ratones calculada para BTX/A reconstituido inyectado.

No se recomienda el uso de un vial para más de un paciente porque, tanto el producto como el diluyente, no contienen conservadores. Una vez abierto y reconstituido, almacenar en refrigerador y usar dentro de las cuatro primeras horas a su aplicación. Una vez diluido se inyecta con el propósito de alcanzar la zona de la placa neuromotora del músculo a ser tratado.

Se inyecta directamente en el músculo que se desea beneficiar, identificado por una evaluación clínica. Dependiendo del volumen del mismo, las dosis varían entre 10 y 250 U, cuidando que no sean más de 400 U. Se administra en un solo tratamiento, estas dosis deben de ser suficientes para tratar varios músculos en una sola sesión.

# RESULTADOS

## Características de los pacientes

Se evaluaron 20 pacientes con un rango de edad de 4 a 13 años (media de 7.8). De estos el hemicuerpo afectado tuvo 15 para el derecho y 5 para el izquierdo. El peso de los pacientes se encontraba entre 16 y 46 kg (media de 26.65) y la talla entre 1.05 a 1.47 cm. A todos ellos se les aplicó la BTX/A con una dosis de 3-4 kg de peso de acuerdo a la dosis sugerida para pacientes en edad pediátrica (x). Los sitios de aplicación que se seleccionaron fueron por punto motor sobre los músculos tibial posterior, soleo y gemelos lateral y medial. A todos ellos se les valoró en dos ocasiones antes de la aplicación y un mes posterior a la misma.

## Rango de movilidad

Se evaluaron los arcos de movilidad de tobillo, encontrando para la dorsiflexión un rango de movilidad de máximo de -10 a 0 grados (media de -5.50) antes de la aplicación de la BTX/A. Al mes de la aplicación se encontró una mejoría de entre 5 a 20 grados (media de 12.75), teniendo una significancia estadística de 0.0001.

**Tabla 1. Rango de movilidad obtenido para la dorsiflexión de tobillo posterior a BTX/A (n=20)**

DORSIFLEXION PRIMERA VALORACION	DORSIFLEXION SEGUNDA VALORACION	MEDIA	SIGNIFICANCIA ESTADISTICA (P< 0.0005)
-5.50	12.75	18.25	0.0001

Para la flexión plantar encontramos un rango de movimiento de 40 – 45 grados (media 43) para la primera valoración, mostrando mejoría en un rango de 55 a 65 grados (media de 57 75), con una significancia estadística de 0 0001

**Tabla 2. Rango de movilidad obtenido para flexión plantar posterior a BTX/A**  
(n=20)

FLEXION PLANTAR PRIMERA VALORACION	FLEXION PLANTAR SEGUNDA VALORACION	MEDIA	SIGNIFICANCIA ESTADISTICA (p<0 0005)
43 00	57 75	14 75	0 0001

### Acortamiento pélvico

Se realizo medición clínica de los miembros pélvicos tomando como referencia el trocánter mayor a nivel de cadera y el maléolo externo en tobillo, encontrando en la primera valoración un rango de acortamiento de la extremidad afectada de 1 a 2 cm (media de 1 05) Para la segunda valoración el acortamiento mejoró de 5 a 1 5 cm (media de 715), con una significancia estadística de 0 0001

**Tabla 3. Ganancia en cm posterior a BTX/A**  
(n=20)

PRIMERA VALORACION	SEGUNDA VALORACION	MEDIA	SIGNIFICANCIA ESTADISTICA (P< 0 0005)
1 05	715	335	0 0001

## Tono muscular

El cual se valoró mediante la Escala de Ashworth modificada, encontramos para la primera valoración un rango de tonicidad fue de 2 a 1+, presentando una disminución importante del mismo, llegando a ser de 0 en la mayoría de los casos. Observando que los pacientes del sexo femenino presentaban una mayor alteración en cuanto al tono muscular, en comparación con el sexo masculino. Pero cabe hacer mención, que de los pacientes valorados solo un paciente del sexo masculino continua con aumento del tono muscular.

**Tabla 4**  
**Primera valoración previa a tratamiento con BTX/A**  
**(n=20)**

SEXO	1+	2	TOTAL
FEMENINO	7	6	13
MASCULINO	3	4	7
TOTAL	10	10	20

**Tabla 5.**

**Segunda valoración posterior a aplicación de BTX/A**  
**(n=20)**

SEXO	1	0	TOTAL
FEMENINO	0	10	10
MASCULINO	1	9	10
TOTAL	1	19	20

## Reflejos tendinoso y clonus

El incremento de los reflejos para los miembros inferiores en particular para rotuliano y aquileo se encontró en todos los pacientes, teniendo solo un paciente del sexo masculino con perseverancia del mismo posterior a la aplicación del medicamento. Mismos valores se presentan en el caso del clonus.

**Tabla 6. Valoración previa a la aplicación  
(n=20)**

HIPERREFLEXIA	FEMENINO	MASCULINO
PRESENTE	10	10
AUSENTE	0	0
TOTAL	10	10

**Tabla 7 Valoracion posterior a la aplicacion  
(n=20)**

HIPERREFLEXIA	FEMENINO	MASCULINO
PRESENTE	0	1
AUSENTE	10	9
TOTAL	10	10

## **ANALISIS DE LA MARCHA**

Durante el ciclo de la marcha las variables que mostraron mayor significancia estadística fueron fase de doble apoyo tanto izquierda como derecha, fase de apoyo derecho y la cadencia

### **Fase de doble apoyo izquierdo**

Caracterizado por el contacto de talón del pie izquierdo más despegue de los dedos de pie derecho en donde se puede apreciar un rango para la primera valoración de 7.5 a 29.2 % GC (media de 16.720) y para la segunda valoración de 12.7 a 25.3 % GC (media de 19.170) Teniendo una significancia estadística de 0.015

**TABLA 8 Valores para fase de doble apoyo izquierdo**  
(n=20)

PRIMERA VALORACION	SEGUNDA VALORACION	MEDIA	SIGNIFICANCIA ESTADISTICA (P<0 0005)
16 720	19 170	2 450	0 015

### Fase de doble apoyo derecho

Comprendido por el contacto del talón del pie derecho con el despegue de los dedos del pie izquierdo, teniendo un rango previo a la aplicación del medicamento de 7 6 a 28 7 %GC (media de 17 310) en comparación a los valores obtenidos posterior a la aplicación 12 9 a 25 1 %GC (media de 18 970) con una significancia estadística de 0 060

**Tabla 9. Valores para fase de doble apoyo derecho**  
(n=20)

PRIMERA VALORACION	SEGUNDA VALORACION	MEDIA	SIGNIFICANCIA ESTADISTICA (P< 0 0005)
17 310	18 970	1 660	0 060

## Fase de apoyo derecha

Comprendida entre contacto de talón pie derecho y el despegue de los dedos del pie derecho, encontrando en la primera valoración unos rangos de 35.7 a 73.5 %GC (media de 45.200) y en la segunda valoración de 37.4 a 46.7 %GC (media de 42.105), con una significancia estadística de 0.087

**Tabla10. Valores para fase de apoyo derecha**  
(n=20)

PRIMERA VALORACION	SEGUNDA VALORACION	MEDIA	SIGNIFICANCIA ESTADISTICA (P< 0.0005)
45.200	42.105	3.095	0.087

## Cadencia

Descrita como el número de pasos que se dan por minuto presenta unos valores con un rango para la primera valoración de 93.4 a 140.1 pasos por minuto (media de 116.70) en comparación con la segunda valoración con 90 a 141 pasos por minuto (media de 112.06). Teniendo una significancia estadística de 0.079. Se aprecia también un aumento en la velocidad de la marcha, no siendo significativo.

**Tabla 11 Cadencia del ciclo de la marcha**  
**(n=20)**

PRIMERA VALORACION	SEGUNDA VALORACION	MEDIA	SIGNIFICANCIA ESTADISTICA (P<0 0005)
116 70	112 06	4 615	00 079

## DISCUSION

Dentro de los tratamientos alternativos para el manejo de la espasticidad en pacientes con parálisis cerebral, se encuentra la toxina botulínica tipo A (BTX/A). Esta se viene utilizando desde 1994 con buenos resultados, sobretodo al lograr una reducción del tono muscular, un aumento del arco de movilidad, disminución de la rigidez articular y un mejor control voluntario de la extremidad afectada. Corry (7) fue el primero en realizar un ensayo clínico controlado para el manejo de la espasticidad, incluso fue el primero en describir la técnica de aplicación del medicamento.

Los efectos benéficos de la BTX/A dependen de varios factores, entre los cuales se encuentran la selección de los candidatos de manera adecuada, teniendo en cuenta la localización de la afectación, el deterioro sensorial, la pérdida selectiva del control voluntario y la debilidad muscular característica de este tipo de pacientes.

El periodo de inicio del efecto de la BTX/A posterior a su aplicación según varios autores se ubica dentro de las primeras 12 a 24 horas, lo cual lo corroboramos al realizar una valoración previa al inicio de la terapia física. El tiempo pico de respuesta encontrado en la mayoría de los pacientes, se encuentra dentro de un rango de 3 a 4 semanas, aunque Corry en 1997 lo ubica dentro de las primeras 2 semanas. El tiempo máximo de efecto según el mismo autor, es de 12 semanas, aunque algunos otros autores lo ubican hasta los 6 meses. Hasta el momento nuestros pacientes van alcanzando el tercer mes continuando con el efecto del medicamento.

Dentro de los efectos colaterales que se han presentado hasta el momento, solo un paciente presento fiebre dentro de las primeras 12 horas posteriores a la aplicación. El dolor localizado en el sitio de la aplicación fue referido por 4 pacientes hasta 2 semanas después de la aplicación. Dichos efectos también son comparables con lo manifestado por otros autores.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en nuestro grupo estudiado, tenemos que el 75 % de los pacientes presentaban una afectación del hemicuerpo derecho (15 pacientes). El grupo de edad seleccionado se encuentra entre 4 y 13 años, para lo cual nos basamos en estudios previos. Teniendo la misma proporción de hombres y de mujeres (50%).

Para la valoración del tono muscular se utilizó la escala de Ashworth modificada, teniendo una mejoría significativa en el 95% de los pacientes, logrando disminuir de 2 y 1+ en la articulación de tobillo hasta 0 y 1 en su valoración posterior. Dichos resultados se corroboran con los obtenidos por Corry y Koman en 1994 y Fehling en el 2000. Al igual que el tono muscular se logró tener unos efectos satisfactorios en cuanto a la hiperreflexia y la presencia de clonus los cuales fueron abolidos también en el 95% de los pacientes manejados.

El rango de movilidad articular logrado para la dorsiflexión de tobillo fue también otro de los puntos en los cuales se logró mayor beneficio, teniendo una ganancia de hasta 25 grados en este grupo de pacientes (media de 18.25). Con esto confirmamos lo mencionado por varios autores en cuanto a la ganancia alcanzada posterior a la aplicación. La flexión plantar también se mejoró, teniendo una ganancia de hasta 20 grados (media de 14.75).

En cuanto al análisis de la marcha encontramos que la fase de doble apoyo ocupa según algunos autores del 10 al 15% del ciclo de la marcha (% GC), con lo cual tuvimos un aumento en ambos porcentajes tanto para el lado derecho (18.970 %GC) como para el lado izquierdo (19.170 % GC), como es de percatarse dichos

porcentajes son más homogéneos en comparación con los encontrados antes de la aplicación

La fase de apoyo de la marcha ocupa aproximadamente el 40% del ciclo de la marcha (%GC), independientemente del lado. Al revisar en análisis estadístico encontrando una mejoría significativa en la fase de apoyo del lado derecho, teniendo un valor de 45.2 %GC previa a la aplicación de la BTX/A, disminuyendo hasta 42.105 % GC posterior a la aplicación (con una media de 3.095%GC). Tomando en cuenta los valores obtenidos para la fase de apoyo izquierdo, no tenemos una ganancia significativa (con una media de 8.20 %GC). En estos resultados es importante hacer notar que el 75% de los pacientes tienen afectación del hemicuerpo derecho y la mejoría en esta fase de la marcha es como resultado del efecto de la BTX/A.

## CONCLUSIONES

Con el presente estudio se confirman las implicaciones realizadas por otros autores previamente (4,5,6,12), con lo cual podemos afirmar que la toxina botulínica tipo A (BTX/A) es una buena alternativa para el manejo de la espasticidad. Ya que logra incrementar la longitud muscular, el rango de movilidad articular, disminuyendo el tono y la rigidez muscular, además de mejorar la fase de apoyo, la velocidad y la cadencia de la marcha. La aplicación intramuscular tiene la desventaja de ser molesta, aunque bien tolerada por los pacientes. Los efectos colaterales que se presentan son mínimos y no en todos los pacientes. La dosis recomendada para pacientes pediátricos se encuentra dentro del rango de 1 hasta 4 U/kg de peso, teniendo como máximo 12 U/kg, dentro de esos rangos tuvimos una buena respuesta terapéutica. La técnica empleada para la aplicación fue localizando el punto motor de cada músculo a tratar, con ello disminuimos el número de aplicaciones y con ello el tiempo del procedimiento y el dolor del paciente. La duración del efecto hasta el momento encontrado es de 3 meses. Se debe enfatizar que el uso de la BTX/A debe combinarse con un programa de terapia física y terapia ocupacional adecuado, para con ello reducir la deformidad, proveer de una mejor función de los músculos involucrados y tratar de prolongar el efecto logrado lo más que se pueda. Con lo anterior cabe hacer mención que se le dará seguimiento a los pacientes hasta 6 meses posteriores a la aplicación, para de esta manera reproducir los estudios previos al nuestro.

## REFERENCIAS

- 1 Jankovic J, Brin MF Therapeutic uses of botulinum toxin N England J Med 1991, 324 1186-94
- 2 United Cerebral Palsy Associations, Inc and The United Cerebral Palsy Research and Educational Foundation (800)USA-5UCP (872-5827)  
www.ucpa.org
- 3 Kuban K, Leviton A Cerebral Palsy N England J Med 1994, 188-95
- 4 Cosgrove AP, Corry IS, Graham HK Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy Dev Med Child Neurol 1994,36 386-96
- 5 Koman LA, Mooney JF III, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T Management of the spasticity in cerebral palsy with botulinum –A toxin report of a preliminary, randomized, double –blind trial J Pediatr Orthop 1994,14 299-303
- 6 Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MP, Chambers HG Injection of botulinum into the gastrocnemius muscle of patients with cerebral palsy a 3-D motion analysis study Dev Med Child Neurol Suppl 1995,73 17-8
- 7 Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM Botulinum Toxin A compared with stretching casts in the treatment of the spastic equinus A randomised prospective trial 1998,18 304-11
- 8 Koman LA, Mooney JF, Smith BP Cerebral palsy management by neuromuscular blockade with botulinum –A toxin J Pediatric Orthop 1991,11 261
- 9 Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MP, Mubarak SJ Effects of botulinum toxin on gait of patients with cerebral palsy preliminary result (Abstract) Dev Med Child Neurol 1994, (suppl 70)36 11-2
- 10 Koman LA, Mooney JF, Smith BP Management of cerebral palsy with botulinum –A toxin Preliminary investigation J Pediatric Orthop 1993,13 489-95
- 11 Block EE Orthopaedic management in cerebral palsy Clin Dev Med 1987 329-79
- 12 Davids JR, Foti T, Dabelstein J Voluntary (normal) versus obligatory (cerebral palsy) toe-walking in the children A kinematic, kinetic, and electromyographic analysis 1999 461-69
- 13 Davids JR, Bagley AM, Bryan M Kinematic and kinetics analysis of running in the children with cerebral palsy Dev Med Child Neurol 1998,40 528-35

- 14 Sutherland DH, Davids JR Common gait abnormalities of the knee in the cerebral palsy Clin Orthop 1993,288 139-47
- 15 Drachman DB, Houk J Effect of botulinum toxin on speed of skeletal muscle contraction Am J Physiol 1969,216 1453-5
- 16 BergEmons JG, Baak MA, Reliability of test to determine peak aerobic power, anaerobic power and isokinetic muscle strength in children with spastic cerebral palsy Dev Med Child Neurol 1996,38 1117-25
- 17 Young RR Spasticity a review Neurology 1994,44 (suppl 9) 512-20
- 18 Simpson DM Treatment of spasticity with botulinum toxin Muscle and nerve 2000,23 447-49
- 19 Thompson NS, Baker RJ, Cosgrove AP, Corry IS Musculoskeletal modelling in determining the effect of botulinum toxin on the hamstrings of patients with crouch gait Dev Med Child Neurol 1998,40 622-25
- 20 Corry IS Use of a motion analysis laboratory in assessing the effects of botulinum toxin in cerebral palsy Queens 1994
- 21 Cosgrove AP Botulinum toxin A in the management of cerebral palsy European Journal of Neurology 1995,2 73-80
- 22 Corry I, Cosgrove A, Walsh E Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb a double blind trial Dev Med Child Neurol 1997,39 185-93
- 23 Eequehazi A, Keenan MA Gait analysis Rehabilitation Medicine Principles and Practice Second edition Lippincott Company, 1993
- 24 Graham H, Kerr MD Botulinum toxin A in cerebral palsy Functional outcomes J Pediatrics 2000,137 300-3
- 25 Graham H, Aoki KR Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy Gait Posture 2000,11 67-99