



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad De Medicina
División de Estudios de Postgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga
Mouret" Centro Médico Nacional "La Raza"

TESIS:

**"MANEJO DE LOS TRASTORNOS NEUROPÁTICOS CON TOXINA
BOTULÍNICA TIPO A EN PACIENTES CON ESCLEROSIS
SISTÉMICA. ESTUDIO PILOTO"**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA

PRESENTA:

DRA. GABRIELA TAFOYA ARELLANO

ASESOR DE TESIS:

DR. LUIS ENRIQUE MOLINA CARRIÓN

DRA. MARÍA DEL PILAR CRUZ DOMÍGUEZ

MÉXICO D.F. JUNIO 2014.





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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dr. Humberto Juárez Jiménez

Profesor Titular del Curso de Neurología Clínica/Jefe de Servicio de Neurología

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dra. Gabriela Tafoya Arellano

Médico Residente del cuarto año en la Especialidad de Neurología

Número de Registro CLIS: R-2013-3501-128

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
I. CARÁTULA.	1
II. HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS.	2
III. ÍNDICE.	3
IV. RESUMEN.	4
V. ANTECEDENTES.	6
VI. MATERIAL Y MÉTODOS.	11
VII. RESULTADOS.	14
VIII. DISCUSIÓN.	23
IX. CONCLUSIÓN.	26
X. BIBLIOGRAFÍA.	27
XI. ANEXOS.	29

RESUMEN

MANEJO DE LOS TRASTORNOS NEUROPÁTICOS CON TOXINA BOTULÍNICA TIPO A EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA. ESTUDIO PILOTO.

INTRODUCCIÓN: El espasmo de las arterias neurales en los pacientes con Esclerodermia daña al nervio periférico. La toxina botulínica al causar una simpatectomía química disminuye el tono del músculo liso de los vasos sanguíneos y mejora los síntomas asociados al fenómeno Raynaud.

OBJETIVO: Evaluar la efectividad y seguridad que tiene la aplicación de toxina botulínica tipo A en el manejo de los trastornos neuropáticos en pacientes con Esclerodermia.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Piloto cuasiexperimental.

MATERIAL Y MÉTODOS: Durante el periodo comprendido entre septiembre 2013 a Mayo 2014, se incluyeron 9 pacientes con diagnóstico de Esclerodermia y neuropatía periférica secundaria. Se aplicaron 100UI de toxina botulínica en cada mano y se evaluó respuesta al tratamiento con seguimiento de la escala de dolor, fuerza muscular, reflejos de estiramiento muscular, sensibilidad superficial y profunda, funcionalidad de las manos y velocidades de neuroconducción. Se utilizó ANOVA y Wilcoxon para el análisis de resultados.

RESULTADOS: Se encontró mayor prevalencia de polineuropatías asimétricas axonales motoras. Se reportó $p < 0.05$ para la evaluación del dolor y funcionalidad. No encontramos significancia estadística al analizar el total de resultados obtenidos de las velocidades de neuroconducción, pero la evaluación individual mostró que en mayor porcentaje las alteraciones se normalizaron. Ninguno de los pacientes presentó infección de tejidos blandos o debilidad.

CONCLUSIONES: La toxina botulínica es eficaz en el manejo de los síntomas causados por la neuropatía periférica, al igual que segura, sin observar complicaciones de riesgo asociadas a su uso.

PALABRAS CLAVE: Esclerodermia, neuropatía periférica, toxina botulínica, velocidades de neuroconducción.

ABSTRACT

TREATMENT OF NEUROPATHIC ABNORMALITIES WITH BOTULINIC TOXIN TIPE A, IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS, PILOT STUDY.

INTRODUCTION: Sclerodermic disease includes peripheral nerve damage, secondary to the spasm of vasa nervorum arteries, there are some international reports of success with the use of botulinic toxin, the biologic mechanism is a chemical sympathectomy on the smooth muscle located in the walls of vasa nervorum and improvement of symptoms in Raynaud's phenomena.

OBJECTIVE: Value the efectivity and security in the application of botulinic toxin type A in the management of neuropatic abnormities in patients with Sclerodermia.

STUDY DESIGN: Pilot cuasiexperimental.

MATERIAL AND METHODS: During the period between September 2013 and May 2014, we included 9 patients with the diagnosis of Sclerodermia and secondary peripheral neuropathy, we applied 100UI of botulinic toxin in each hand and value the response to the treatment with: pain perception scale, muscular strength, reflexes, epicritic sensibility and protopatic sensibility of hands, hands functionality and neural conduction velocities. We used ANOVA and Wilcoxon test to the data analysis.

RESULTS: We found a major prevalence of asymmetrical polyneuropathies motor axonal. We found $p < 0.05$ for pain and functional evaluation, we did not found a significance statistical data in the analysis of average neural conduction studies, but the in single analysis showed a improvement and inclusive normalization in peripheral damage, none of the patients showed weakness of soft tissue abnormalities.

CONCLUSIONS: Botulinic toxin is effective and safety, in the management of symptoms secondary to the peripheral neuropathy, without complications associated to its application.

KEYWORDS: Sclerodemia, Peripheral neuropathy, botulinic toxin, neural conduction velocitie.

I. ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La Esclerosis Sistémica es una enfermedad del tejido conectivo de etiología desconocida ⁽¹⁾. Las manifestaciones clínicas varían de lesiones localizadas a la piel que afectan pequeñas áreas incluyendo manos, brazos y cara (esclerodermia localizada) a alteración sistémica en la que se agrega lesión de múltiples órganos, siendo los más afectados riñones, corazón, esófago y pulmones ⁽²⁾.

La lesión en los tejidos es secundaria a daño microvascular temprano, infiltración de células mononucleares y lento desarrollo de fibrosis ⁽³⁾. (Fig1).

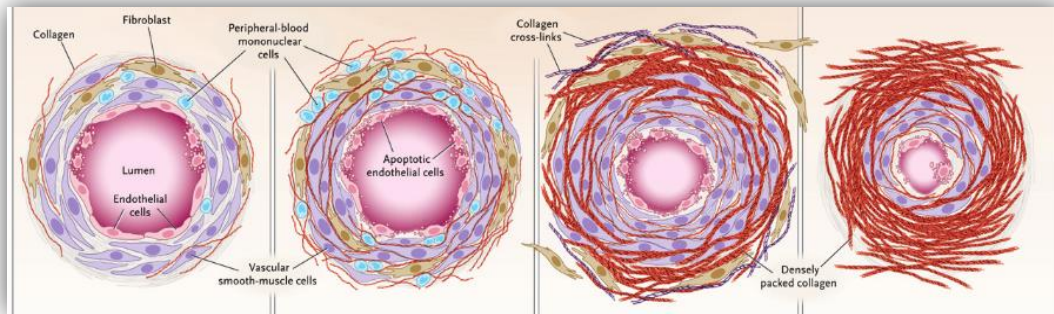


FIGURA 1. El daño microvascular es uno de los eventos tempranos en la patogénesis de la Esclerodermia caracterizado por lesión de las células endoteliales, proliferación de la lámina basal e infiltrado de células mononucleares perivasculares. La producción excesiva de especies reactivas de oxígeno activa a las células mesenquimatosas locales induciendo quimiotaxis, producción de matriz extracelular y producción de factores de crecimiento que amplifican la cascada inflamatoria. El resultado es daño en la arquitectura de la pared del vaso, hipoxia y fibrosis.

En la esclerosis sistémica siempre existe afección de la piel, en la que inicialmente se presenta inflamación y disminución de la flexibilidad de las articulaciones y los tendones y de manera crónica adquiere un aspecto brillante, tenso y engrosado. Otros hallazgos incluyen dilatación de las vénulas en la base de las uñas, telangiectasias, úlceras dolorosas por isquemia con o sin necrosis y calcinosis subcutánea. El síndrome de Raynaud causado por vasoespasmo transitorio de las arterias digitales es inducido por una respuesta exagerada del sistema nervioso simpático secundaria a exposición al frío, es un signo que se presenta varios años antes de que aparezcan otras manifestaciones en la variedad limitada y a menudo se encuentra de manera sincrónica en la esclerosis sistémica

difusa. Estos episodios repetidos de vasoespasmo a nivel de los dedos y la alteración per se de las arterias y vasos de pequeño calibre puede resultar en la formación de úlceras ⁽²⁾.

En ensayos médicos previos se consideraba que la prevalencia de manifestaciones neurológicas en esta patología eran pocos frecuentes, sin embargo en estudios recientes se demuestra que dichas complicaciones son mayores de las estimadas. En un estudio realizado por Campello et al en 2003, se incluyeron 26 pacientes con Esclerosis Sistémica definida encontrando una prevalencia de neuropatía periférica en 39% de los pacientes, con predominio de polineuropatía (30.4% de los casos), lesión funcional sensitivomotora (55.6%) y siendo la afección axonal la más común (44.4%); concluyendo que la afección difusa del sistema nervioso periférico, la mayor frecuencia de anomalías vasculares en el estudio de capilaroscopia y el carácter subclínico de la neuropatía sugieren que se trata de un proceso lento y progresivo en el que la proliferación del tejido conjuntivo y las alteraciones vasculares peri y endoneurales serían responsables de la lesión nerviosa ⁽⁴⁾.

En el estudio realizado por Frech et al en 2013, se demostró que la duración del síndrome de Raynaud está significativamente asociado con la presencia de neuropatía periférica ⁽⁵⁾. En el estudio realizado por Poncelet en 2003 en 14 pacientes con esclerodermia se encontraron alteraciones en la sensibilidad dolorosa y vibratoria, debilidad y disminución de los reflejos tendinosos profundos, así como alteraciones en las velocidades de neuroconducción sensitiva y datos en relación a síndrome de túnel del carpo, demostrando afección de fibras nerviosas pequeñas y grandes independientemente de su longitud ⁽⁶⁾.

Toxina Botulínica. Clostridium Botulinum es una bacteria que produce 7 neurotoxinas denominadas de la letra A a la G, de las cuales el tipo A y B están disponibles como fármacos para uso clínico. La toxina

botulínica es una proteína que en su forma natural está ligada a proteínas formando un complejo de 900KD y que en su forma pura es de 150 KD, compuesta por una cadena ligera (50KD) y una cadena pesada (100KD) unidas por un puente disulfuro.

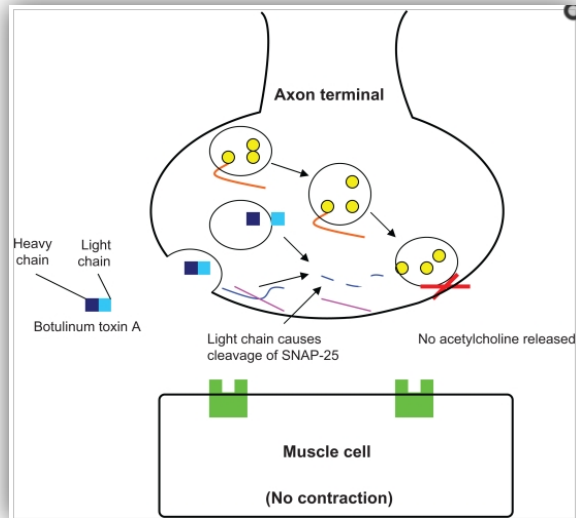


FIGURA 2. Al ser internalizada en la terminal sináptica, la toxina botulínica no permite la formación del complejo SNARE mediante la fragmentación de la proteína SNAP-25 y con ello impide la liberación de acetilcolina a la hendidura sináptica resultando en una denervación química.

En la liberación de acetilcolina intervienen diversas proteínas transportadoras que se vinculan formando el complejo SNARE responsable de la unión de la vesícula de acetilcolina a la membrana y de la consiguiente liberación del neurotransmisor. El complejo está constituido por tres proteínas que son la sinaptobrevina que se fija a la vesícula, la sintaxina que se

fija a la membrana y la SNAP-25 que vincula ambas proteínas y las solidariza a la membrana. La cadena pesada de la toxina botulínica tiene gran afinidad a la membrana sináptica a través de un dominio de internalización. Dentro de la célula la cadena ligera queda liberada al citosol y actúa como endoproteasa zinc dependiente fragmentando a la proteína SNAP-25 con lo que impide la formación del complejo SNARE y la liberación de acetilcolina a la hendidura sináptica, resultando en ausencia de contracción muscular y en una denervación química ⁽⁷⁾. (Fig2).

Existen estudios que demuestran que la toxina botulínica no sólo actúa en el sitio de aplicación, pudiendo ser transportada retrógradamente y presentar transcitosis a las neuronas del sistema nervioso central causando alteraciones funcionales a través de modificación de los circuitos espinales, del tallo cerebral y de la corteza ⁽⁸⁾.

La mejoría del dolor en pacientes tratados con toxina botulínica dirige la atención a que tiene acción directa sobre la nocicepción. Se han establecido diversos perfiles de acción como bloqueo de la liberación de la sustancia P y de otros neuropéptidos (Péptido relacionado con el gen de la calcitonina CRPG, Receptor del potencial transitorio V1 TRPV1 y glutamato) en las terminales nociceptivas ⁽⁹⁾.

Dentro de los usos clínicos de la toxina botulínica se incluyen manejo de espasticidad, distonías focales como son el blefaroespasma, espasmo hemifacial y distonía cervical, y entre otras; vejiga neurogénica, sialorrea, dolor, manejo de arrugas, estrabismo, acalasia e hiperhidrosis ⁽⁷⁾.

Toxina Botulínica y manejo de la neuropatía periférica en Esclerodermia. El uso de toxina botulínica tipo A para el tratamiento de los trastornos de vasoespasmo fue reportado por primera vez en 2003, proponiendo que la neurotoxina produce bloqueo neuromuscular a nivel del músculo liso de las arterias digitales.

Se ha demostrado que las células de músculo liso de las paredes de los vasos sanguíneos en pacientes con Esclerodermia poseen una reactividad α 2-adrenérgica incrementada en respuesta a norepinefrina que tiene la característica de ser termolábil. El uso de toxina botulínica produce una simpatectomía química evitando la liberación de norepinefrina en la unión neuromuscular y la estimulación de los receptores α 2-adrenérgicos; además de que tiene efecto directo sobre las vías de señalización posteriores a la unión con los receptores, específicamente sobre la fosfolipasa D y la proteína RhoA ⁽¹⁰⁾.

Concluyendo que la toxina botulínica tipo A causa alivio del dolor y de la isquemia debido al efecto directo sobre el músculo liso de las paredes de los vasos sanguíneos, bloqueo químico de la conducción simpática en el nervio, bloqueo aferente del nervio e incluso por efectos no conocidos ⁽¹⁰⁾.

La neuropatía periférica en la esclerodermia se relaciona de manera directa con el tiempo de presentación del fenómeno de Raynaud y con los episodios de vasoespasmo por la lesión de los vasos peri y endoneurales; por lo que es posible que al aplicar toxina botulínica y conseguir una simpatectomía química tanto local como retrógrada (por la capacidad que tiene la toxina botulínica de transcitosis), se reduzca el tono a nivel de la pared muscular de los vasos sanguíneos en los nervios periféricos y resulte en mejora no sólo de los síntomas propios de la neuropatía, sino también de la integridad del nervio periférico al detener el mecanismo de lesión.

I. MATERIAL Y MÉTODOS

En el servicio de Neurología Clínica de la UMAE HE “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza” se realizó un estudio piloto cuasiexperimental durante el periodo comprendido entre septiembre 2013 y Mayo 2014.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de Esclerodermia provenientes del servicio de Medicina Interna de esta unidad de acuerdo a los criterios de la ACR, que cursaran con alteraciones en la movilidad, fuerza o sensibilidad de las manos causadas por neuropatía periférica, la cual se demostró por valores anormales en las velocidades de neuroconducción de miembros torácicos (estudio que fue realizado por un Neurofisiólogo del servicio).

Previa firma de consentimiento informado se realizó una evaluación basal aplicando la hoja de captura que contiene datos demográficos del paciente y el registro de los hallazgos obtenidos durante la exploración física para dolor, fuerza muscular, reflejos de estiramiento muscular, sensibilidad superficial y profunda y se aplicó la escala de Cochin Hand Function Scale (CHFS), así como registro fotográfico.

La presencia de dolor en las manos se evaluó mediante una tabla que fue presentada a los pacientes, la cual contiene la Escala Visual Análoga con valores numéricos entre 0 y 10 en donde 0 se considera ausencia de dolor y 10 el peor dolor.

La fuerza muscular fue un parámetro obtenido durante la exploración neurológica mediante la evaluación de grupos musculares de ambos miembros torácicos utilizando la escala de Daniels que reporta valores entre 0 y 5: 0= ausencia de contracción muscular, 1= contracción muscular, 2= desplaza sobre su propio eje sin vencer gravedad, 3= vence gravedad pero no resistencia, -4= vence resistencia leve, +4= vence resistencia mayor y 5= fuerza muscular máxima.

Los reflejos de estiramiento muscular fueron obtenidos durante la revisión clínica evaluando reflejo pectoral, bicipital, tricipital, estilorrádial y de la muñeca mediante un martillo de reflejos y graduados de 0 a 4 cruces: 0/++++= ausencia de reflejos, +/++++= reflejos disminuidos, ++/++++= reflejos normales, +++/++++=reflejos aumentados, ++++/++++= clonus.

Tanto la sensibilidad superficial como la profunda fueron evaluadas comparando dermatomas entre ambos miembros torácicos mediante el uso de la carretilla y el diapasón de 128Hz respectivamente, y reportadas con un valor de 0 cuando se encontró sin alteraciones y 1 cuando estaba anormal.

CHFS es una escala validada para su uso en español y en pacientes con Esclerodermia que permite determinar el grado de discapacidad funcional de las manos mediante 18 preguntas sobre actividades de la vida diaria que son respondidas con un puntaje de 0 a 5 en donde 0= sin dificultad, 1= poca dificultad, 2= alguna dificultad, 3= mucha dificultad, 4= casi imposible de realizar y 5= imposible, puntaje que es sumado y que va de 0 a 90 en donde 0 es ausencia de discapacidad y 90 traduce el máximo grado de discapacidad.



FIGURA 3. Se aplicaron 100 UI de toxina botulínica tipo A en cada mano, divididas en puntos iguales a nivel interdigital, en la base de las falanges y sobre la parte media de la palma de la mano.

Se utilizó toxina botulínica tipo A, la cual fue reconstituida con solución salina isotónica a una dilución de 1UI=0.02ml y previa antisepsia, mediante una aguja hipodérmica de 25G x 16mm, se aplicaron 100UI del medicamento en cada mano, siendo divididas a dosis iguales en 15 puntos a nivel interdigital, en la base cada falange y en la parte media de las palmas

de cada mano, adyacentes al arco palmar superficial, arterias digitales comunes y arterias digitales propias. (Fig3). Durante la aplicación se evaluó si se presentó exacerbación del fenómeno de Raynaud como parte de las variables para considerar la seguridad, reportando como 0= ausencia de Raynaud, 1= presencia de Raynaud durante la aplicación, así como su tiempo de duración.

Se realizaron evaluaciones periódicas a las 2, 4 y 8 semanas posteriores a la aplicación del medicamento dando seguimiento a los parámetros clínicos revisados durante la primera evaluación, evolución del registro fotográfico y se revisó si se presentó infección a nivel de tejidos blandos en los sitios de punción reportando como 0= ausencia de proceso infeccioso y 1= infección de tejidos blandos en sitios de punción.

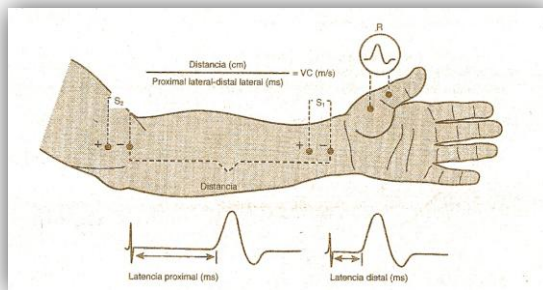


FIGURA 4. Se realizaron velocidades de neuroconducción de extremidades torácicas para valorar medio mediano y cubital sensitivos y motores.

Ocho semanas posteriores a la aplicación de la toxina botulínica el mismo Neurofisiólogo de la unidad que realizó el estudio basal, repitió las velocidades de neuroconducción en extremidades torácicas

mediante un Electromiógrafo Vikin IV determinando para nervios mediano y cubital motores latencia distal y proximal, amplitud distal y proximal y velocidades de neuroconducción y para nervios mediano y cubital sensitivos latencia y amplitud distal. (Fig4).

Se aplicó estadística descriptiva de las variables de interés, las cuales fueron analizados con el programa SPSS versión 20 y Graph Pad 12 utilizando ANOVA para medidas repetitivas y Wilcoxon para las variables cuantitativas discretas ordinales, tomando como significativo un valor de $p < 0.05$.

II. RESULTADOS

Se seleccionaron 9 pacientes que pertenecen al servicio de Medicina Interna de la UMAE HE “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN La Raza con criterios de la ACR para Esclerosis Sistémica y que presentarán alteración en la movilidad, fuerza o sensibilidad de las manos secundarias a neuropatía periférica corroborada por velocidades de neuroconducción nerviosa.

La edad promedio de los pacientes fue de 47.1 ± 12.2 años, y de éstos 88.8% pertenecen al género femenino y 11.2% al masculino. (Fig5).

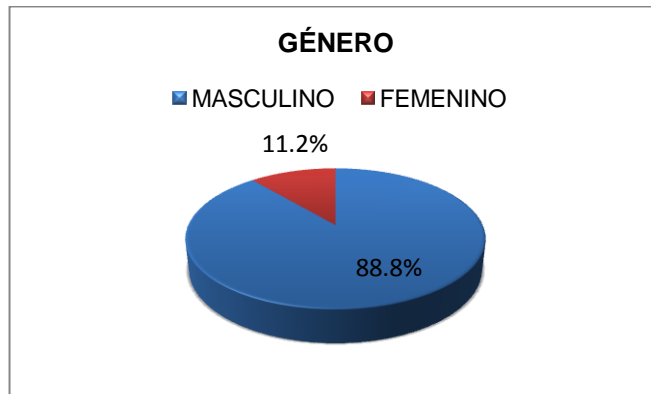


FIGURA 5. Distribución de los pacientes por género.

El tiempo de diagnóstico de la Esclerodermia fue de 9.8 ± 5.6 años, siendo más común la variedad difusa (55.5%) que la limitada (44.5%). (Fig 6).

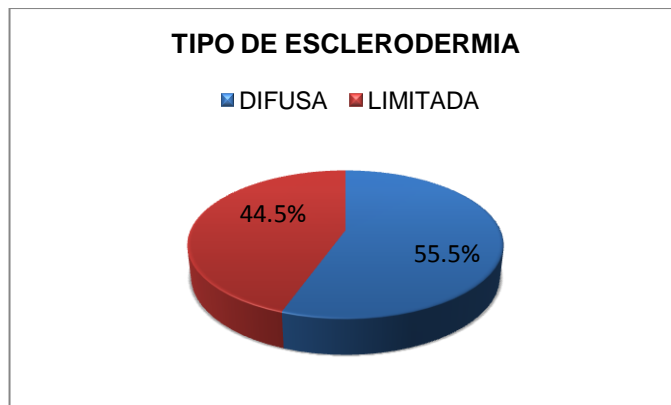


FIGURA 6. Distribución de los pacientes por variedad de Esclerodermia.

Una paciente sufrió fractura de clavícula izquierda una semana posterior a la aplicación de la toxina, por lo que no fue posible continuar con

el seguimiento de las variables en el miembro torácico izquierdo pero si en el derecho.

El dolor fue evaluado mediante la escala visual análoga, notando que tuvo tendencia a disminuir posterior a la aplicación de toxina en relación de la medición basal y hasta las 4 semanas ($p < 0.05$), posteriores a las cuales se mantiene sin cambios significativos (Fig7). Los valores de la mediana, desviación estándar y p se muestran en la tabla 1 y 2.

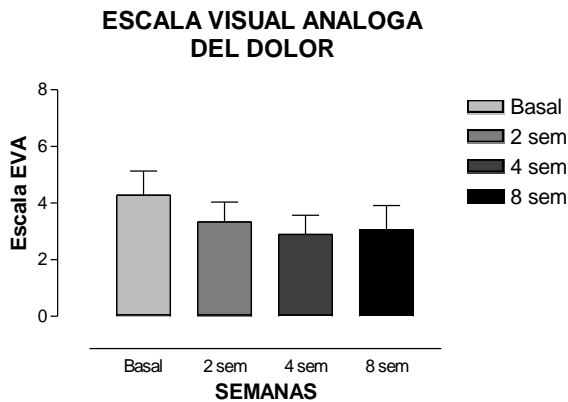


FIGURA 7. Evolución del dolor posterior a la aplicación de la toxina botulínica.

Dolor (EVA)	Mediana (Rango)	Desviación Estándar
Basal	4.00 (0-9)	3.63
2 Semanas	3.00 (0-9)	2.97
4 Semanas	2.00 (0-8)	2.89
8 Semanas	2.00 (0-9)	3.64

Tabla 1

Dolor (EVA)	Valor p
Basal - 2 Semanas	> 0.05
Basal - 4 Semanas	< 0.05
Basal - 8 Semanas	> 0.05

Tabla 2

La grafica de la fuerza para grupos musculares proximales no mostró aumento o disminución en relación a los valores iniciales (Fig8). Para los grupos distales tiene una tendencia hacia la mejoría desde la medición basal hasta las 8 semanas después de que se aplicó la toxina botulínica, sin alcanzar a obtener significancia estadística (Fig9).

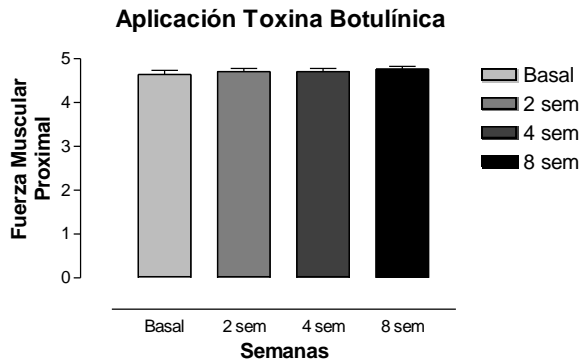


FIGURA 8. Evolución de la fuerza muscular proximal posterior a la administración de la toxina.

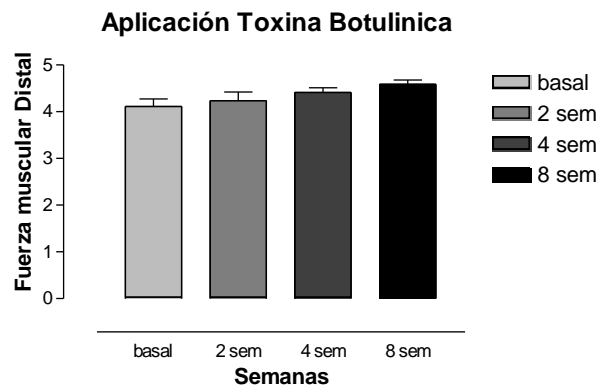


FIGURA 9. Evolución de la fuerza muscular distal posterior a la aplicación de toxina.

Al analizar los datos obtenidos de las evaluaciones de la sensibilidad superficial, profunda y de los reflejos de estiramiento muscular no se obtuvieron cambios significativos.

Los puntajes obtenidos de la evaluación con la escala de Cochin Hand Function Scale (CHFS) mostraron una reducción progresiva desde la medición basal hasta las 8 semanas posteriores a la administración del medicamento (Fig10) con una $p < 0.05$, traduciendo mejoría en la funcionalidad de las manos, la cual se asoció a un aumento en los arcos de movilidad (Fig11). La media, desviación estándar y valores p se muestran en la tabla 3 y 4.

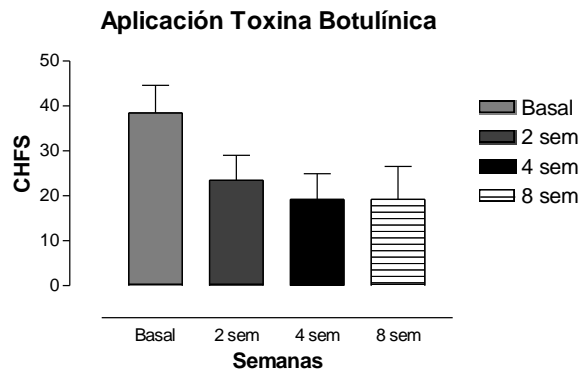


FIGURA 10. Evolución de los puntajes obtenidos por la CHFS en las evaluaciones posteriores a la administración de la toxina botulínica.

CHFS	Media	Desviación Estándar
Basal	38.44	18.50
2 Semanas	23.44	16.80
4 Semanas	19.22	17.05
8 Semanas	19.22	21.99

Tabla 3

CHFS	Valor p
Basal – 2 Semanas	< 0.01
Basal – 4 Semanas	< 0.001
Basal – 8 Semanas	< 0.001

Tabla 4

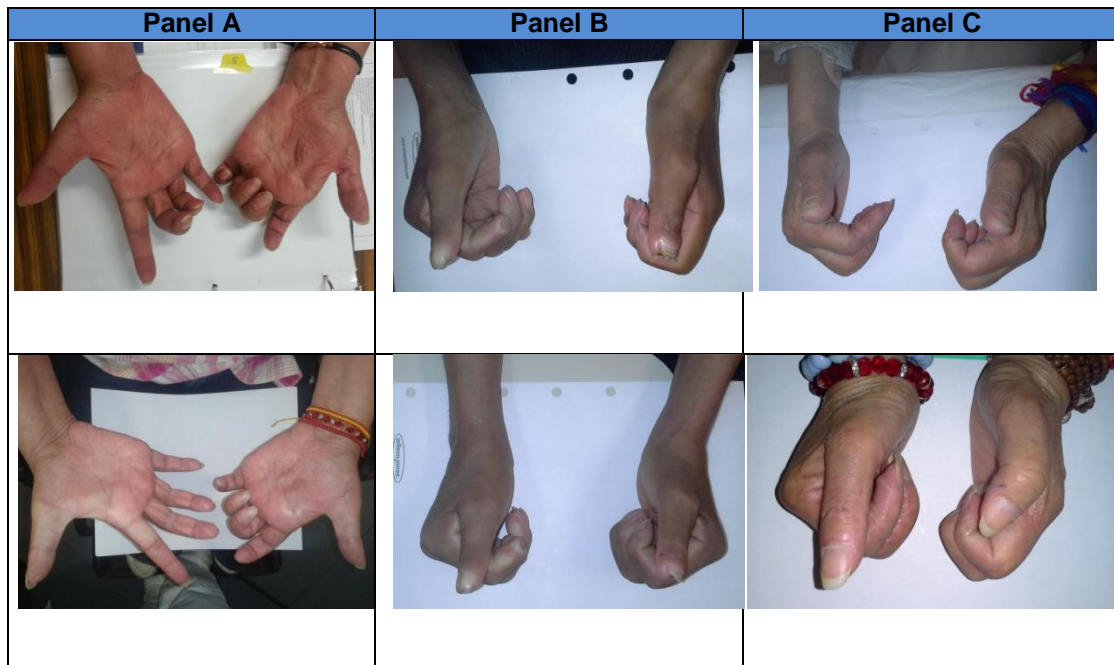


FIGURA 11. Panel A muestra en la parte superior el mayor arco de **extensión de los dedos sobre la palma** previo a la aplicación de toxina botulínica y en la parte inferior su evolución a las 8 semanas. **Panel B y C** muestran en la parte superior el mayor arco de **flexión de los dedos sobre la palma** previo a la aplicación de la toxina botulínica y en la inferior a las 8 semanas post-aplicación.

Las velocidades de neuroconducción que fueron realizadas de manera basal mostraron que los 9 pacientes cumplían criterios para polineuropatías asimétricas, encontrando en primer lugar a la de tipo axonal (66.6%), en segundo lugar mixta (33.4%) y ninguno de los pacientes tuvo polineuropatía desmielinizante pura. (Fig12).

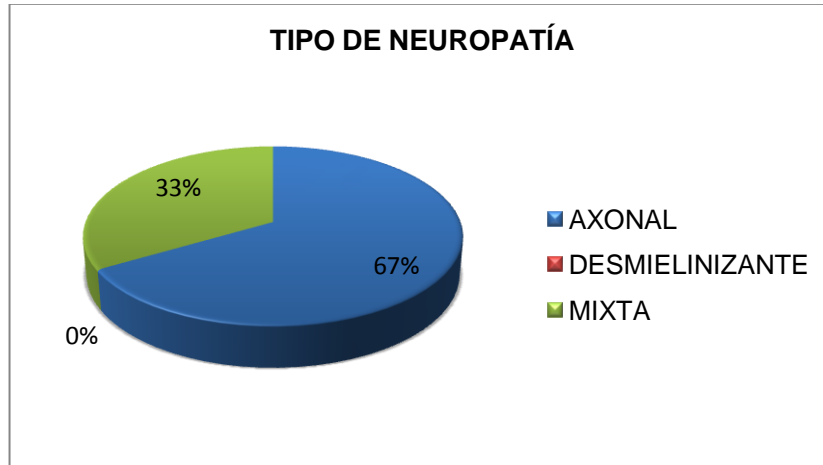


FIGURA 12. Distribución por tipo de lesión a nivel del nervio.

En cuanto a la lesión funcional fue más común la motora (55.5%), y menos frecuente sensitiva (11.1%) y sensitivomotora (33.4%). (Fig13).

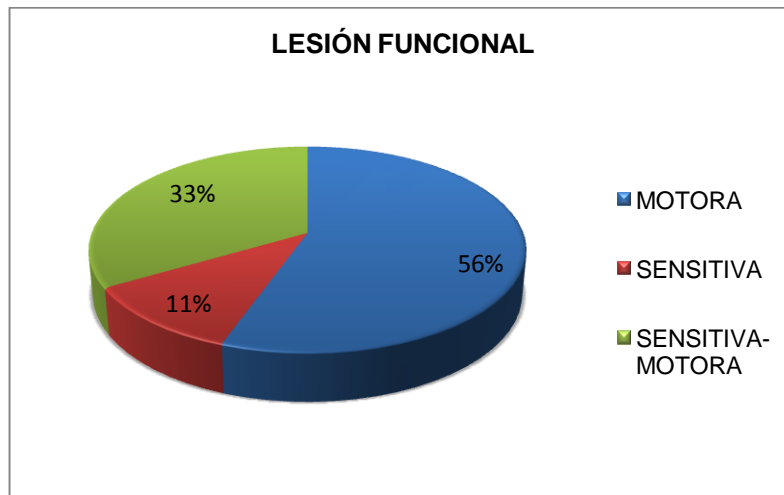


FIGURA 13. Distribución de las neuropatías por lesión funcional.

En total se detectaron 29 nervios lesionados, encontrándose en los dos primeros lugares el nervio mediano motor derecho y mediano motor izquierdo respectivamente. (Fig14).

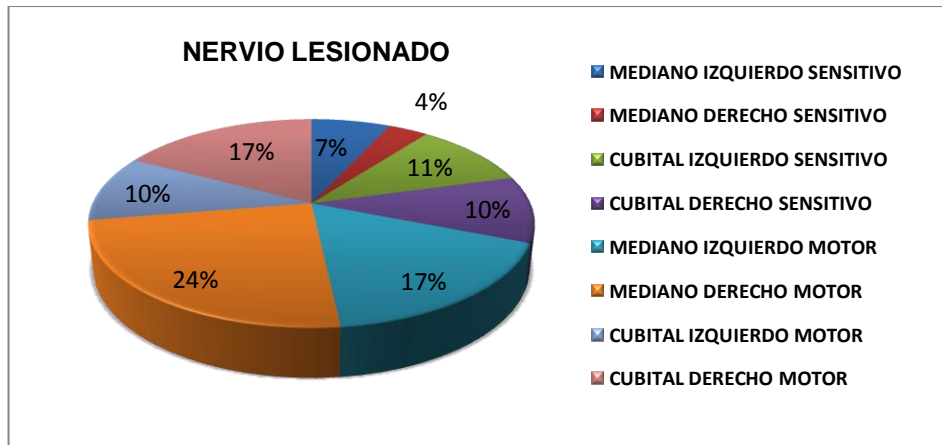


FIGURA 14. Distribución por nervio lesionado.

Ocho semanas posteriores a la aplicación de toxina botulínica se realizaron nuevamente las velocidades de neuroconducción para determinar si se presentó mejoría en los nervios alterados. Al analizar los valores por grupo no se encontraron cambios. Se reportan en la tabla 5.

Parámetro	Media	Desviación Estándar	p
LDNMS B	2.6389	.82115	.899
LDNMS 8S	2.6111	.42549	
LDNCS B	3.1167	1.49558	.124
LDNCS 8S	2.5278	.51996	
ADNMS B	39.5000	19.38844	.178
ADNMS 8S	49.6889	24.74008	
ADNCS B	47.4278	45.74263	.409
ADNCS 8S	37.2778	23.57168	
LDNMM B	3.0167	.61763	.447
LDNMM 8S	3.1778	.63760	
LPNMM B	7.1333	1.43486	.905
LPNMM 8S	7.1944	1.59797	
LDNCM B	2.1722	.78800	.171
LDNCM 8S	2.5278	.73549	
LPNCM B	5.6389	1.52707	.051
LPNCM 8S	6.4778	.86878	
ADNMM B	5.4000	2.91729	.938
ADNMM 8S	5.4778	3.01517	
APNMM B	4.8389	2.45048	.922
APNMM 8S	4.7556	2.62974	
ADNCM B	5.7222	2.70893	.830
ADNCM 8S	5.9167	2.67983	
APNCM B	5.5056	2.84511	.961
APNCM 8S	5.5500	2.51262	
VNC NMM B	49.8167	7.52668	.368
VNC NMM 8S	53.5389	15.60445	
VNC NCM B	50.6611	16.11569	.788
VNC NCM 8S	49.5556	6.39745	

LDNMS= Latencia Distal de Nervio Mediano Sensitivo, **ADNMS=** Amplitud Distal de Nervio Mediano Sensitivo, **LDNCS=** Latencia Distal de Nervio Cubital Sensitivo, **ADNCS=** Amplitud Distal de Nervio Cubital Sensitivo, **LDNMM=** Latencia Distal de Nervio Mediano Motor, **LPNMM=** Latencia Proximal de Nervio Mediano Motor, **ADNMM=** Amplitud Distal de Nervio Mediano Motor, **APNMM=** Amplitud Proximal de Nervio Mediano Motor, **LDNCM=** Latencia Distal de Nervio Cubital Motor, **LPNCM=** Latencia Proximal de Nervio Cubital Motor, **ADNCM=** Amplitud Distal de Nervio Cubital Motor, **APNCM=** Amplitud Proximal de Nervio Cubital Motor, **VNC NMM=** Velocidades de Neuroconducción de Nervio Mediano Motor, **VNC NCM=** Velocidades de Neuroconducción de Nervio Cubital Motor, **B=** Basal, **8S=** 8 semanas

Tabla 5

Al analizar de manera individual las alteraciones encontradas en cada paciente en el estudio neurofisiológico inicial y su evolución a las 8 semanas, se encontró que de 52 alteraciones detectadas 48% se normalizaron, 42% permanecieron alteradas y 10% no fueron valorables. (Fig15). Tabla 6.

	ALTERACIÓN DETECTADA VNC BASAL	EVOLUCIÓN A LAS 8 SEMANAS
Paciente 1	- Amplitud distal de NMDM y NMIM. - Amplitud proximal de NMDM y NMIM. - Amplitud distal de NCIM.	- N,N - N, N - N
Paciente 2	- Latencia distal de NMIS, NMDS y NCIS. - Amplitud distal de NCIS. - Latencia distal de NMIM, NMDM, NMCD. - Latencia proximal de NMIM, NMDM y NCDM. - Amplitud distal de NMIM, NMDM, NCIM y NCDM. - Amplitud proximal de NMIM, NMDM, NCIM y NCDM.	- N, N, N - N. - N, A, N. - A, A, N. - A, A, A, A. - A, A, A, A.
Paciente 3	- Latencia distal de NMIS y NMDS. - Amplitud distal de NMIM, NMDM, NCIM y NCDM. - Amplitud proximal NMIM, NMDM, NCIM y NCDM.	- NV ^(*) , N. - NV, A, NV, A. - NV, A, NV, A.
Paciente 4	- Latencia distal de NCIS, NCDS. - Amplitud distal de NCIS y NCDS. - Amplitud distal de NMIM y NCDM. - Amplitud proximal de NMIM y NCDM.	- N, N. - A, N. - A, N. - A, N.
Paciente 5	- Amplitud distal de NMDM y NCDM. - Amplitud proximal de NCDM.	- A, N. - A.
Paciente 6	- Amplitud distal de NMDM. - Amplitud proximal de NMDM.	- N. - A.
Paciente 7	- Amplitud distal de NMDM. - Amplitud proximal de NMDM.	- N. - N.
Paciente 8	- Amplitud distal de NMIS y NCDS.	- N, N.
Paciente 9	- Amplitud distal de NMDM. - Amplitud proximal de NMDM.	- A. - N.
	Total: 52 alteraciones	Normalizaron 25 Anormales 22 No Valorables 5

NMIS= Nervio Mediano Izquierdo Sensitivo, NMDS= Nervio Mediano Derecho Sensitivo, NCIS= Nervio Cubital Izquierdo Sensitivo, NCDS= Nervio Cubital Derecho Sensitivo, NMIM= Nervio Mediano Izquierdo Motor, NMDM= Nervio Mediano Derecho Motor, NCIM= Nervio Cubital Izquierdo Motor, NCDM= Nervio Cubital Derecho Motor, N= Normalización, A= Anormal, NV= No Valorable

(*) Una semana después de la aplicación de la toxina botulínica una de las pacientes sufre fractura de la clavícula izquierda por lo que no fue posible realizar el estudio final en el MTI.

Tabla 6

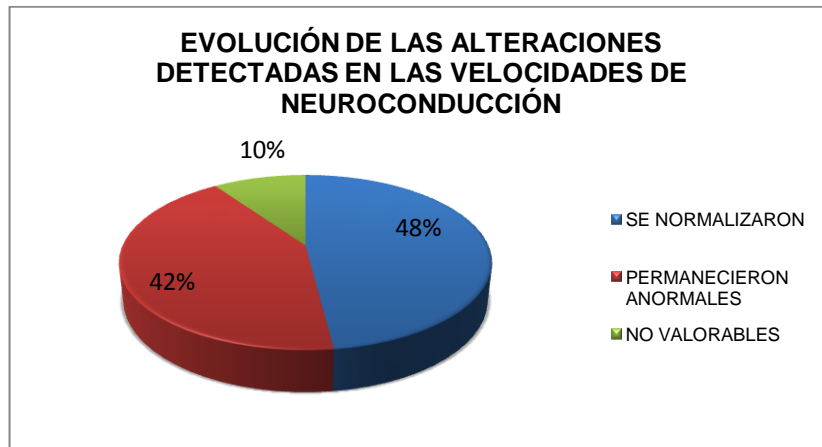


FIGURA 15. Evolución de las alteraciones detectadas en las velocidades de neuroconducción basales.

Para determinar que tan segura es la toxina botulínica al aplicarse en las manos de las pacientes con Esclerodermia, se evaluó tanto la presencia de fenómeno de Raynaud durante la aplicación de la toxina botulínica encontrando que el 88.8% lo presentó, cediendo minutos después de concluir la aplicación, así como infección de tejidos blandos en los sitios de punción, misma que no se presentó en ningún caso. (Fig16).

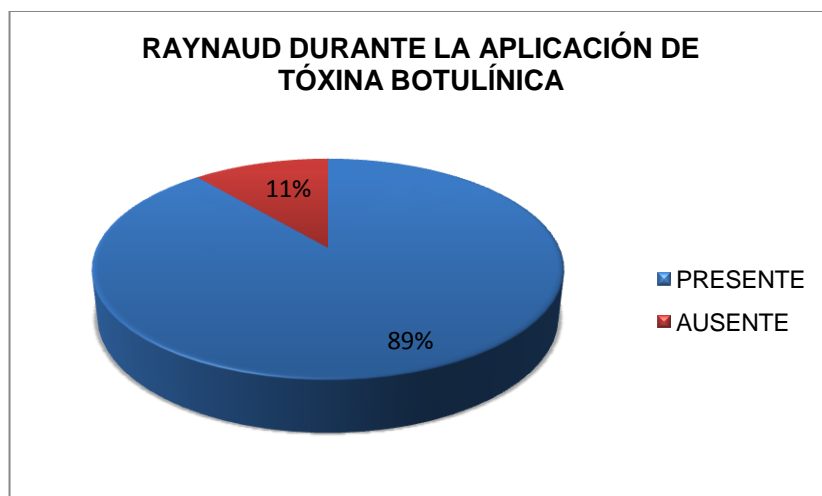


FIGURA 16. Presencia de fenómeno de Raynaud durante la aplicación del medicamento.

III. DISCUSIÓN

De los datos obtenidos del análisis de resultados destaca inicialmente que el tiempo de diagnóstico de Esclerodermia de los pacientes que fueron incluidos en este protocolo se encuentra en 9.8 ± 5.6 años perteneciendo a los más longevos en relación al tiempo de diagnóstico de la enfermedad dentro de la población que pertenece a nuestra unidad; situación que correlaciona con lo mencionado en el estudio de Frech et al en 2013, en donde demostró que la mayor duración del síndrome de Raynaud está significativamente asociado con la presencia de neuropatía periférica ⁽⁵⁾.

En el grupo estudiado pudimos documentar alteraciones a nivel de fuerza, sensibilidad dolorosa y vibratoria, así como alteración de los reflejos de estiramiento muscular y en las velocidades de neuroconducción, similar a lo obtenido por Poncelet en 2003, en donde mostró dichas alteraciones en un grupo de pacientes con esclerodermia, resultado de afección de fibras nerviosas pequeñas y grandes ⁽⁶⁾.

De los 9 pacientes que incluimos, todos cumplían criterios para polineuropatías asimétricas. Dos terceras partes mostraron lesión axonal, y un tercio lesión mixta, y ninguno de ellos afección desmielinizante pura, datos que concuerdan con lo reportado en 26 pacientes por Campello et al en 2003 ⁽⁴⁾; no así en cuanto a la lesión funcional en donde ellos reportaron una mayor prevalencia de afección mixta que a diferencia de los pacientes que nosotros incluimos es más común la lesión motora, luego sensitivomotora y solo una paciente presentó sensitiva.

Para determinar si la toxina botulínica tipo A es eficaz en el manejo de la neuropatía periférica se evaluaron tanto variables clínicas como neurofisiológicas.

El dolor referido durante la evaluación inicial mejoró, obteniendo cambios estadísticamente significativos al comparar el valor basal con los

obtenidos a las 2, 4 y 8 semanas. Hubo una tendencia a disminuir desde el inicio hasta las 4 semanas, y posteriormente se mantuvo estable.

La funcionalidad de las manos evaluada con la CHFS fue otro de los parámetros clínicos en donde se observó mejoría clínica, disminuyendo de manera progresiva posterior a la aplicación del medicamento y con significancia estadística al comparar la evaluación inicial con la tres mediciones realizadas durante el seguimiento, lo que se correlacionó con el aumento en los arcos de movilidad observado en las manos de las pacientes.

Al evaluar la fuerza de los grupos proximales no se observaron cambios en relación a los resultados basales durante el seguimiento. Para los grupos distales, a pesar de que los resultados no alcanzaron significancia estadística, se observó tendencia hacia la mejoría. Es importante resaltar que no se presentó debilidad en los sitios de aplicación del medicamento.

No se obtuvieron cambios significativos en relación a los reflejos de estiramiento muscular, así como en la sensibilidad superficial y profunda.

Al analizar el total de los resultados obtenidos de las velocidades de neuroconducción por grupo, no fue posible establecer significancia estadística, sin embargo al evaluar la evolución de las lesiones de forma individual observamos que fue mayor el porcentaje de las alteraciones que se normalizaron a las que permanecieron anormales, situación que correlaciona con la mejoría clínica reportada en la función de las manos y la disminución del dolor.

Esta diferencia puede estar relacionada a varios factores, entre ellos el hecho de que las polineuropatías que presentaron las pacientes fueron asimétricas, lo cual puede ser un factor de confusión al realizar el análisis estadístico por grupo, por lo que en estudios posteriores se deberá plantear un ensayo clínico con una población que presente lesiones más homogéneas.

Otro factor a considerar es el momento al que deberá realizarse el estudio de control posterior a la aplicación del medicamento, ya que al bloquear el vasoespasmo, detenemos el mecanismo que causa el daño sobre el nervio, pero por tratarse de neuropatías de tipo axonal el tiempo esperado para observar mejoría en la amplitud del potencial de acción muscular compuesto es mayor que el que se debe esperar en neuropatías de tipo desmielinizante; teniendo como ejemplos más comunes las polirradiculoneuropatías desmielizantes de etiología autoinmune, en donde estudios como el realizado por Albers et al en 1985 en pacientes con Guillain Barre variedad axonal, reportan que después de 6 a 10 semanas de que se detuvo el daño observaron un incremento inicial en las amplitudes de los nervios ⁽¹⁹⁾.

La seguridad para aplicar toxina botulínica tipo A en pacientes con Esclerodermia queda demostrada al reportar que ninguno presentó infección de tejidos blandos, no hubo debilidad local en los sitios donde fue aplicada la toxina y a pesar que un alto porcentaje presentó Raynaud durante la administración del medicamento, éste cedió minutos después.

Para finalizar será de interés clínico demostrar si en pacientes con neuropatías de menor tiempo de evolución como aquellos con afección subclínica la respuesta es mayor, al enfrentarse con una pared vascular con menor grado de fibrosis, lo que nos permitiría prevenir la evolución a una neuropatía clínicamente definida.

IV. CONCLUSIÓN

Dentro del espectro de los órganos afectados por la Esclerodermia se encuentra el nervio periférico, daño que es causado por el espasmo de las arterias peri y endoneurales. A través de la administración local en las manos de toxina botulínica tipo A, se realizó una simpatectomía química y se evaluó la eficacia y seguridad de este medicamento en el manejo de la neuropatía periférica.

Observamos una mejoría estadísticamente significativa a nivel de la funcionalidad de las manos y del dolor, que se relacionó con normalización de casi la mitad de las alteraciones detectadas en las velocidades de neuroconducción de manera inicial, por lo que podemos concluir que la toxina botulínica es eficaz en mejorar los síntomas causados por la neuropatía periférica, al igual que es segura ya que no se observaron complicaciones de riesgo asociadas a su uso.

Se requieren estudios posteriores con grupos que muestren lesiones nerviosas homogéneas y con mayor número de pacientes que permitan determinar si existen cambios estadísticamente significativos en las velocidades de neuroconducción.

VI. BIBLIOGRAFÍA

- (1) G Mendoza Amatlter A, Gorena Antezana S. Esclerosis Sistémica. Rev Soc Bol Ped 2006;45(2):140-142.
- (2) Eisenberg M, Nguyen B, Karnath B. Clinical Features of Systemic Sclerosis. Hospital Physician 2008;33-38.
- (3) Gabrielli A, Avvedimento E, Krieg T. Scleroderma: Mechanisms of Disease. N Engl J Med 2009;360:1989-2003.
- (4) Campello I, Velilla J, Hortells J, Almárcegui C, Barrena R, Oliveros A. Manifestaciones Neurológicas en la Esclerosis Sistémica. Rev Clin Esp 2003;203(8):373-377.
- (5) Frech T, Smith G, Reily M, Chamberlain J, Murtaugh M, Penrod J, et al. Peripheral Neuropathy: a complication of systemic sclerosis. Clin Rheumatol 2013;32(6):885-888.
- (6) Poncelet A, Connolly M. Peripheral Neuropathy in Scleroderma. Muscle Nerve 2003;28(3):330-335.
- (7) Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF). Guía de práctica clínica para el tratamiento de la espasticidad con toxina botulínica. Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física; 2010.
- (8) Palomar F, Mir P. Neurophysiological changes after intramuscular injection of botulinum toxin. Clin Neurophysiol 2012;123(1):54-60.
- (9) Francisco G, Tan H, Green M. Do botulinum toxins have a role in the management of neuropathic pain? A focused review. Am J Phys Med Rehabil 2012;91(10):899-909.
- (10) Van A, Lim P, Gear A, Pritzker M. Management of Vasospastic Disorders with Botulinum Toxin A. Plast Reconstr Surg 2007;119(1):217-226.
- (11) Suarez J. Síntomas neurológicos de las enfermedades reumáticas. Rev Colomb Reumatol 2007;14(3):207-217.

- (12) Amaral T, Peres F, Lapa A, Marques J, Appenzeller. Neurologic involvement in scleroderma: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;172(13): 81-84.
- (13) Fabregat G, De Andrés J, Villanueva V, Asensio J. Subcutaneous and Perineural Botulinum Toxin Type A for Neuropathic Pain: A Descriptive Review. *Clin J Pain* 2013;30:42-51.
- (14) Ranoux D. Botulinum toxin and painful peripheral neuropathies: what should be expected?. *Rev Neurol* 2011;167(1): 46-50.
- (15) Schady W, Sheard A, Hassell A, Holt L, Jayson M, et al. Peripheral nerve dysfunction in scleroderma. *Q J Med* 1991;80(292):661-675.
- (16) Lori S, Matucci M; Casale R, Generini S, Lombardi A. Peripheral nervous system involvement in systemic sclerosis: the median nerve as target structure. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14(6):601-605.
- (17) Tuncay M, Poiraudau S, Fermanian J, Menkes C, Amor B. Development and Validation of a Rheumatoid Hand Functional Disability Scale That Assesses Functional Handicap. *J Rheumatol* 1996;23:1167-1172.
- (18) García P. Aspectos clínicos novedosos en la esclerodermia. *Reumatol Clin* 2008; 4 Supl 1:S45-9.
- (19) Albers JW, Donofrio PD, MaGonagleTK. Sequential electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 1985; 8(6):528-39.

V. ANEXOS

COCHIN HAND FUNCTION SCALE

Conteste las siguientes preguntas sobre sus habilidades, excluyendo la ayuda de cualquier dispositivo:

	Sin dificultad (0)	Con poca dificultad (1)	Con alguna dificultad (2)	Con mucha dificultad (3)	Casi imposible de realizar (4)	Imposible (5)
En la cocina						
1. ¿Puede sujetar una taza?						
2. ¿Puede agarrar una botella llena y levantarla?						
3. ¿Puede sostener un plato lleno de comida?						
4. ¿Puede servirse un vaso de una botella llena?						
5. ¿Puede desenroscar la tapa de un frasco que ha sido abierto previamente?						
6. ¿Puede cortar la carne con un cuchillo?						
7. ¿Puede pinchar con el tenedor de manera eficaz?						
8. ¿Puede pelar fruta?						
Vestirse						
9. ¿Puede abrocharse la camisa?						
10. ¿Puede abrir y cerrar cremalleras?						
Higiene						
11. ¿Puede apretar un tubo nuevo de pasta de dientes?						
12. ¿Puede sujetar su cepillo de dientes de manera eficaz?						
En la oficina						
13. ¿Puede escribir una frase corta con un lápiz o un bolígrafo?						

14. ¿Puede escribir una carta con un lápiz o un bolígrafo?						
Varios						
15. ¿Puede girar la perilla de la puerta?						
16. ¿Puede cortar un trozo de papel con las tijeras?						
17. ¿Puede levantar unas monedas que están en la mesa?						
18. ¿Puede girar la llave en su cerradura?						

ESCALA VISUAL ANÁLOGA DE DOLOR

