



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCIÓN GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TEMA:

**FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS DE LA TOXINA
BOTULINICA ADMINISTRADA EN NIÑOS CON PARALISIS
CEREBRAL INFANTIL**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

PRESENTA:

Areli Anahí Bello Vargas
Residente de Pediatría MAT. 98388281

TUTORES

Tutor de tesis:

Dra. Alejandra del Rosario Torres Serrano
Jefa del Servicio de Medicina Física y Rehabilitación
Mat. 11581816

Tutor metodológico:

Dr. Horacio Márquez González
Maestro en Ciencias
Mat. 99370512



Protocolo autorizado con número de registro: F-2018-3603-8

Ciudad de México 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

RESUMEN	3
MARCO TEORICO	4
ANTECEDENTES HISTÓRICOS:	4
ETIOPATOGENIA:	5
CLASIFICACIÓN DE LA PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL:	6
TRASTORNOS ASOCIADOS MÁS FRECUENTES:	8
DIAGNÓSTICO:	10
TRATAMIENTO DE LA PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL:	10
TOXINA BOTULÍNICA:	12
REACCIÓN ADVERSA:	18
JUSTIFICACION	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
HIPÓTESIS	22
OBJETIVOS	23
OBJETIVO GENERAL:	23
OBJETIVOS ESPECIFICOS:	23
METODOLOGIA	24
TIPO DE ESTUDIO:	24
POBLACION DE ESTUDIO:	24
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	24
CRITERIOS DE EXCLUSION:	25
DEFINICION DE VARIABLES	26
DESCRIPCION DEL ESTUDIO:	29
ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	29
ASPECTOS ÉTICOS:	29
RESULTADOS	30
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIONES	40
BIBLIOGRAFIA:	41
ANEXOS	45

RESUMEN

FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS DE LA TOXINA BOTULÍNICA ADMINISTRADA EN NIÑOS CON PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL

Introducción: La parálisis cerebral infantil (PCI) es la principal causa de discapacidad en la infancia, con prevalencia en países industrializados de 2-2,5/1000 nacidos vivos. En México, el 10% de pacientes con discapacidad la presentan. La toxina botulínica (TB) es un biofármaco que asociado al resto del tratamiento rehabilitatorio, ha demostrado ser eficaz para disminuir el tono muscular, retrasar alteraciones musculoesqueléticas, manejo del dolor y mejorar la movilización e higiene, además de retrasar la cirugía ortopédica. En general la aparición y gravedad de reacciones adversas asociadas con la TB en la PCI, son poco frecuentes, con una tasa de 7-17%, los cuales la mayoría son leves y transitorias.

Objetivo: Describir la frecuencia de reacciones adversas ocasionadas por la administración de TB en pacientes con PCI que acuden al servicio de Rehabilitación del Hospital de pediatría CMN SXXI.

Métodos: Fue un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y analítico. Con revisión de expedientes electrónicos en el servicio de rehabilitación del HP CMN SXXI, de pacientes con PCI que recibieron terapia con TB (desde que fue incluido en el cuadro básico del hospital). Se registraron variables demográficas (sexo, edad, diagnóstico, tratamientos previos), dosis y marca de TB, así como el registro de reacciones adversas clasificándose de acuerdo a las indicaciones de la Ley General de Farmacovigilancia de nuestro país.

Análisis estadístico: Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias simples y porcentajes absolutos; en las variables cuantitativas (de acuerdo a la distribución de los datos) se expresaron en medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar, rangos intercuartiles). Se utilizó T-student para valorar las diferencias entre las dosis utilizadas en pacientes con reacciones adversas y los que no las presentaron.

Resultados: Se incluyeron 143 niños con PCI, del 01 Enero del 2015 al 31 Diciembre del 2017, a los que se les administró TB con un total de 313 aplicaciones. La mediana de la edad fue de 6 años, el 54.5% fueron del sexo masculino y 45.4% del sexo femenino. El tipo de PCI de mayor frecuencia fue la cuadriparesia espástica en 49.6% de los casos. La mayoría recibió más de una aplicación de TB, con máximo de 12 aplicaciones. La mediana de la dosis utilizada por sesión para Botox y Xeomeen fue de 350 UI (18 UI/kg) y de Dysport de 1000 UI (39 UI/kg). Todos los pacientes se citaron entre 2 a 4 semanas posteriores a la aplicación de TB, encontrando solo 9 pacientes (6.3%) con reacciones adversas, todas de severidad leve. La que se encontró con mayor frecuencia fue la debilidad muscular generalizada en el 55.5% de los casos, seguida de diarrea 22.2%, y solo un caso de disfagia (11%) y de paraparesia flácida (11%). No hubo interacción farmacológica. Las reacciones adversas se presentaron en los primeros 15 días de aplicación de la TB, no requirieron manejo médico especializado. No se encontró asociación entre la dosis administrada con la presencia de alguna reacción adversa, a pesar del uso de dosis elevadas de TB en algunos pacientes.

Conclusión: Los resultados de este estudio, muestran que el tratamiento con toxina botulínica tipo A es seguro en niños con PCI, ya que el porcentaje de reacciones adversas es bajo y en la mayoría de los casos estos son leves y transitorios, no requiriendo hospitalización. Por lo que, la TB es un fármaco que ofrece beneficios con bajo riesgo para el paciente pediátrico con PCI aun con el uso de dosis elevadas e incluso supra terapéuticas.

MARCO TEORICO

La Parálisis Cerebral Infantil (PCI) es la principal causa de la discapacidad en la infancia ⁽¹⁾. La prevalencia en los países industrializados es de 2 a 2,5 por cada 1000 nacidos vivos. La población mundial con PCI excede los 17 millones de personas. En México, alrededor del 10% de los pacientes con discapacidad presentan PCI, de los cuales más del 60% de los casos son de tipo espástico.

La PCI es un conjunto de trastornos no progresivos que, clínicamente afectan el tono muscular, la postura y el movimiento; siempre originados por daño cerebral no progresivo. Puede acompañarse de alteraciones en la senso-percepción, cognitivo-conductuales, de comunicación y lenguaje, y se asocia frecuentemente con epilepsia, así como afección a distintos órganos y sistemas. ^(1,2, 3)

ANTECEDENTES HISTÓRICOS:

La Parálisis Cerebral Infantil se encuentra documentada desde el antiguo Egipto, pero fue hasta que Penkes y Rubio en el siglo XIX citan los primeros informes de "Cazauviel" con sus trabajos sobre Hemiplejía congénita. En 1843, el ortopedista inglés William Little, señaló que existía relación entre una hemiplejía y alteraciones esqueléticas repetidas como un patrón en 47 niños con el antecedente de prematuridad o asfixia perinatal. Publicó un tratado llamado «Deformities of the human frame» (tr "deformidades de la estructura humana") con gran aceptación a nivel mundial, con lo que a partir de ese momento se le denominó a la Parálisis Cerebral como Enfermedad de Little. En 1893, Sigmund Freud, sugirió que el trastorno debía originarse en etapas más tempranas durante su gestación. ^(1,2, 3)

En la década de los 80's, se consideró que la PCI, se comportaba como una «cortina o sombrilla», en donde se agrupaban síndromes de dificultad motora no progresiva, secundarios a lesiones o anomalías del cerebro, durante las etapas del desarrollo, con características clínicas constantemente cambiantes, ya que sus manifestaciones no se hacen presentes inmediatamente después de la lesión, evoluciona durante el desarrollo del neonato y del lactante.

Se considera Parálisis Cerebral Infantil cuando el déficit motor supera los 2 años de edad (según la OMS), aunque otros autores sugieren el diagnóstico a partir de los 5 años, cuando el cerebro completó el 95% de su crecimiento. (2, 4)

Para los casos conocidos de PCI adquirida de forma prenatal o neonatal, la tasa de supervivencia a los 20 años se ha estimado en un 90%. (4)

ETIOPATOGENIA:

La PCI es un síndrome de etiología multifactorial, frecuentemente es imposible identificar una causa precisa; los factores prenatales explican el 85% de las causas congénitas y el 15% las adquiridas. La prematurez es la causa en el 35% de los casos, sobre todo si el peso es menor de 1500 gr al nacer. La lesión cerebral puede generarse en el periodo prenatal, perinatal o posnatal. Entre las causas prenatales se han descrito las hemorragias, toxemia, exposición a toxinas o drogas, fiebre, hipertiroidismo materno, corioamnionitis, infecciones congénitas, infarto placentario, gemelaridad, disgenesias cerebrales y factores genéticos. En el periodo perinatal: la prematurez, asfixia, hiperbilirrubinemia e infecciones. Posnatalmente se presenta principalmente por infecciones sistémicas, meningoencefalitis, hemorragia intracraneal, infarto cerebral, y traumatismo craneoencefálico. (4, 5)

Encefalopatía hipóxico-isquémica:

La mayoría de las lesiones cerebrales se producen entre la semana 24 y 40 de gestación, periodo durante el cual, se registra el mayor crecimiento cerebral; durante los últimos meses de embarazo y los primeros meses de vida, se generan gran parte de las sinapsis y circuitos cerebrales, por lo que es frecuente que, una misma lesión, en diferentes momentos de la maduración cerebral, provoque síntomas diferentes: en el primer trimestre, predispone a trastornos de la migración neuronal (polimicrogiria o esquicencefalia), en el segundo trimestre, lesiones de la región periventricular posterior (leucomalacia periventricular) y en tercer trimestre isquemia en ganglios basales y corteza.

(6)

Una de las principales causas de daño neurológico en el paciente pediátrico es la encefalopatía hipóxico-isquémica. Tras la lesión inicial, las alteraciones en la producción de ATP genera muerte neuronal; la falla de la bomba sodio-potasio y el desequilibrio iónico, alteran la despolarización, causan edema y muerte celular, se acumula calcio intracelular y glutamato extracelular de (daño neuronal primario). Algunas neuronas logran recuperarse parcialmente, cuando se reanuda el flujo sanguíneo y el aporte de oxígeno y nutrientes (periodo de latencia), sin embargo, la lesión puede continuar 24 a 48 horas posteriores (daño neuronal secundario o tardío). La isquemia produce afectación de las áreas más vulnerables del encéfalo: tallo cerebral, hipocampo, cerebelo y corteza cerebral. La liberación de radicales libres, favorece la necrosis y apoptosis celular en estructuras como núcleos de la base, mesencéfalo y corteza cerebral. ⁽⁶⁾ El riesgo de PCI en niños con lesión aislada en corteza y sustancia blanca es inferior al 10%, ya que en la mayoría de los casos el trastorno motor es leve. ^(6, 7)

La agresión hipóxico-isquémica perinatal aguda tiene predilección por núcleos basales y tálamos, debido a su alta tasa metabólica y sus procesos de mielinización. En episodios subagudos, la lesión ocurre a nivel de la corteza y sustancia blanca, en este caso, la región parasagital es más vulnerable por ser una zona de vascularización limítrofe; en los casos graves, el daño se extiende al tronco del encéfalo. En recién nacidos con daño en núcleos basales y tálamo presentarán a futuro PCI tipo discinético (50-75%). ^(8,9) La asfixia puede dar lugar a encefalopatía o conducta neurológica anómala en las primeras 6 a 24 horas de vida. Entre el 15 y 20% de ellos fallecen en el periodo neonatal (60% prematuros), y de los que sobreviven, el 25% presenta déficit neurológico. ⁽¹⁰⁾

CLASIFICACIÓN DE LA PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL:

Desde el punto de vista fisiopatológico, la lesión cerebral afecta grupos de neuronas en áreas primarias del control motor (sistema piramidal) o centros moduladores del movimiento (sistema extrapiramidal y cerebeloso). Clínicamente, la lesión neuronal determina déficit o anormalidades en el control motor, presencia de movimientos involuntarios (disonía, discinesias), temblor y/o espasticidad. La variable combinación de estos síntomas y signos explica la gran diversidad de manifestaciones que caracteriza a los pacientes con PCI.

Los tipos de PCI se diferencian según el segmento corporal comprometido (clasificación topográfica), los síntomas y signos motores predominantes, así como el grado de severidad de la misma. (8)

Clasificación en base al desorden motor predominante:

- **Espástica:** es la forma más frecuente por lesión de la vía piramidal, caracterizada por aumento de tono muscular, hiperreflexia y reflejos patológicos. (8)
- **Discinética:** secundaria a lesión de núcleos de la base, cursan con distonía, patrones de movimiento anormales (corea, atetosis o coreoatetósicos), persistencia de reflejos arcaicos, y disartria, con preservación parcial de funciones cognitivas. Generalmente no adquieren marcha autonómica.
- **Atáxica:** se caracteriza por alteraciones en el equilibrio y coordinación, hipotonía, debido a lesión cerebelosa.
- **Atónica o hipotónica:** es poco frecuente, hipotonía central caracterizada por hiperreflexia y reflejos patológicos.
- **Mixta:** consecuencia de lesión en distintas áreas del encéfalo. (8, 9, 10).

Clasificación topográfica: Paresia: debilidad o dificultad para el movimiento / **Plejía:** pérdida del movimiento. Se realiza en base al número de segmentos corporales afectados.

- **Monoplejía o monoparesia:** afectación de una sola extremidad
- **Paraplejía o paraparesia:** afecta miembros inferiores (muy rara en PCI)
- **Hemiplejía o hemiparesia:** es la forma más frecuente, lesión piramidal de solo lado
- **Cuadriplejía o cuadriparesia:** es la forma más grave y discapacitante, afecta de las cuatro extremidades
- **Diplejía o diparesia:** Afecta las cuatro extremidades con predominio de extremidades inferiores, principalmente secundaria a leucomalacia periventricular, prematuridad y bajo peso al nacer (24-35sdg). (8, 9, 10, 11)

Clasificación de acuerdo al grado de severidad:

La PCI se clasifica de acuerdo al grado de limitación funcional en actividades de la vida diaria en “**leve**”, sin limitaciones, “**moderada**”, con algunas limitaciones y “**severa**”, con importante limitación en la realización de todas las actividades de la vida diaria. ⁽⁸⁾

La escala GMFCS (Sistema de clasificación de funciones motoras gruesas) mide la funcionalidad en pacientes con PCI. Tomando en cuenta los logros funcionales, más que las limitaciones, en actividades diarias en casa, escuela y comunidad. Describe el movimiento volitivo y el uso de ortesis (andadores, muletas, bastones, sillas de ruedas, etc.). Descrito en 1997 por Palisano y cols., separa las características funcionales en cinco niveles, y se divide según la edad del paciente: menores de 2 años, entre 2 y 4 años, entre 4 y 6 años, entre 6 y 12 años. Esta escala fue ampliada en el 2007 para incluir edades de 12-18 años.

- Nivel I. El más leve, los niños logran hacer todas sus actividades aunque pudieran ser de manera más lenta o con regular equilibrio.
- Nivel II. Caminan con limitaciones, con uso de órtesis hasta los 4 años, posteriormente ya no, caminan distancias largas sin apoyo, con dificultad para correr o saltar.
- Nivel III. Uso de ortesis para la marcha, para distancias largas, pueden requerir ayuda para sentarse.
- Nivel IV. La movilidad propia es limitada, se transportan en silla de ruedas. Movilidad independiente en el suelo pueden gatear o rodar.
- Nivel V. Limitaciones severas para control de cabeza y tronco, movilidad solo con de silla de ruedas eléctrica, requieren de asistencia máxima para sus actividades. ^(12,13)

TRASTORNOS ASOCIADOS MÁS FRECUENTES:

Son frecuentes las comorbilidades en pacientes con PCI:

- **Crisis convulsivas** (25-45% de los casos): Aparecen en los primeros años de vida, y puede ser un indicador de la gravedad de la lesión neurológica (PCI cuatripléjica) o insulto cortical (PCI hemipléjica), casi siempre relacionado a discapacidad intelectual. (11,12,13)
- **Déficit cognitivo** (40-65% de los casos): El retraso mental se sitúa en un 30%-70%.
- **Trastornos del lenguaje** (56% de los casos): por alteración en los reflejos orales, respiración, fonación, articulación y prosodia; desde el punto de vista lingüístico, alteraciones en la fonética, morfosintaxis, léxico y pragmática. Un 25% no adquirirá lenguaje. (10,13, 14)
- **Trastornos neuro-conductuales** (25% de los casos): alteraciones psiquiátricas, déficit de atención; autismo en el 7% (14)
- **Ortopédicas:** principalmente de cadera (luxación-sUBLUXACIÓN), escoliosis y deformidades de tobillo-pié. Contracturas multi-articulares, osteopenia y riesgo de fracturas. (11,13, 14)
- **Dolor** (50-75% de los casos): Generalmente de origen músculo-esquelético, por inmovilidad o movimientos anormales, por la presencia de contracturas, escoliosis, luxaciones o subluxaciones. (14)
- **Visuales** (80% de los casos): estrabismo, trastornos de refracción y de agudeza visual, retinopatía, y deterioro visual cerebral (13, 14, 15)
- **Digestivas** (90% de los casos): trastornos de la deglución, broncoaspiración, reflujo gastroesofágico, desnutrición, sialorrea y estreñimiento (13,16, 17)
- **Pulmonares:** causa principal de morbi-mortalidad, entre sus causas están deformidad de la caja torácica, cifoescoliosis, deficiente aclaramiento mucociliar, fenómenos de broncoaspiración, infecciones recurrentes, bronquiectasias, hiperreactividad bronquial, etc. (18, 19)

DIAGNÓSTICO:

Para el abordaje del paciente con PCI, se debe contar con historia clínica completa y examen físico detallado. Se deberán detectar los probables factores etiológicos pre, peri o posnatales, realizar un buen interrogatorio del desarrollo psicomotor y de signología de alarma. Muchos de los signos y síntomas tempranos de PCI, aparecen antes de los 18 meses de edad. Es necesario establecer un diagnóstico diferencial con enfermedades neurodegenerativas y metabólicas. (20)

Según Levin, Hamsher y Benton(1987), para el diagnóstico de PCI, deberán estar presentes, al menos, cuatro de los siguientes criterios:

1. Patrones anormales en la postura y el movimiento.
2. Patrones anormales orofaciales.
3. Estrabismo.
4. Alteración en el tono muscular.
5. Alteración en el inicio y evolución de las reacciones posturales.
6. Alteración en los reflejos.

Los criterios diagnósticos de Levine son útiles cuando el niño/a tiene más de 12 meses y se ha descartado que la dolencia sea progresiva. (21)

La espasticidad y la distonía son la principal causa del compromiso y del deterioro músculo-esquelético en niños con parálisis cerebral.

Hay diferentes escalas que miden el grado de espasticidad, evaluando el tono muscular, entre las más usadas esta la escala de Ashworth. Tabla 1. (20, 21, 22)

Tabla 1. Escala de Ashworth para evaluación del tono muscular.

Escala de Ashworth	
<i>Evaluación del tono muscular</i>	
1-	<i>Ningún aumento del tono muscular</i>
0	<i>Aumento discreto del tono con resistencia mínima al movimiento pasivo.</i>
1+	<i>Aumento discreto del tono con resistencia en todo el movimiento pasivo</i>
2	<i>Disminución del rango de movimiento mayor de 50% y menor del 100%</i>
3	<i>Rango de movilidad limitada en menos del 50%.</i>
4	<i>Limitación severa a la movilidad.</i>

TRATAMIENTO DE LA PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL:

La intervención terapéutica debe ser multidisciplinaria, neurólogo pediatra, médico en rehabilitación, fisioterapeuta, ortopedista, gastroenterólogo, neumólogo, psicólogo y pediatra. El pediatra tendrá el primer contacto con el paciente y sus familiares; llevará un seguimiento del paciente para el manejo y detección de complicaciones. El manejo rehabilitatorio incluye fisioterapia, terapia ocupacional,

terapia de lenguaje, terapia cognitiva conductual, así como el uso de fármacos para disminuir el tono muscular o ayudar en el control de los movimientos anormales, ya sea de uso local o sistémico.

La rehabilitación en estos niños consiste en mejorar la movilidad, prevenir deformidades, enseñar destrezas de la vida diaria y educar a los padres. La intervención inicial es con fisioterapia para disminuir el tono muscular, mejorar el control motor, favorecer el desarrollo psicomotor, y evitar secuelas musculoesqueléticas.

Los objetivos del tratamiento farmacológico son disminuir la espasticidad y la distonía. Entre los fármacos sistémicos más utilizados están el baclofeno, dantroleno y tizanidina, los cuales pueden usarse solos o combinados, los de uso localizado son los diferentes tipos de toxina botulínica.. (21, 22, 23)

El baclofeno es un GABA agonista, funciona como un inhibidor pre sináptico, en las láminas I-IV de la medula espinal, debido a que no cruza fácilmente la barrera hematoencefálica, se necesitan dosis altas del medicamento para lograr disminuir el tono muscular, lo que causa que los efectos adversos del medicamento se incrementen. La dosis va de 0.3mg/kg/día en 3-4 dosis con incrementos de 0.75 a 2 mg/kg/día Las benzodiazepinas son ampliamente utilizadas, su mecanismo de acción también es a través de la inhibición de las vías GABA, sin embargo causan sedación y tolerancia. El dantroleno ejerce su acción directamente a nivel muscular, inhibiendo la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico, desacoplando el mecanismo excitatorio-contracción, sin embargo es causante de hepatotoxicidad. La tizanidina es un agonista adrenérgico α_2 , que hiperpolariza las motoneuronas y disminuye la liberación de aminoácidos excitatorios. Los efectos adversos son náuseas, vómito, hipotensión, sedación y hepatotoxicidad.

Los pacientes que han sido intolerantes a los medicamentos antes mencionados, son candidatos al tratamiento con baclofeno intratecal, el cual se administra a través de una bomba de infusión. (14, 15,23)

Dentro de las alternativas terapéuticas, para el tratamiento de la espasticidad, está la rizotomía dorsal selectiva que es una terapia neuroquirúrgica que consiste en sección quirúrgica parcial y bilateral de

las raíces posteriores (sensitivas) lumbosacras (L1 a S1-S2) para reducir las aferencias excitatorias, y con ello la espasticidad. (17, 22, 23)

TOXINA BOTULÍNICA:

La toxina botulínica (TB) fue descubierta en 1897 e introducida como agente terapéutico en 1977. Es una potente neurotoxina producida por el bacilo anaerobio y gram positivo *Clostridium botulinum*. Esta bacteria se halla ampliamente distribuida por la naturaleza (suelos, lagos o charcas y vegetación), por lo que se encuentra en contenidos intestinales de peces, pájaros y mamíferos. Producen esporas que son termorresistentes, sobreviven muchos años hasta que las condiciones favorables les permitan germinar y crecer. Sin embargo, esta toxina se inactiva al exponerse a 100° C durante unos 10 minutos. Su toxicidad está relacionada con su afinidad para con las células del sistema nervioso central. (23,24)

Se han identificado 7 serotipos antigénicamente diferentes (A-G), de los cuales solo los serotipos A, B y E se han vinculado con el botulismo humano. Posee una cadena ligera L (50kDa) y una cadena pesada H (100 kDa) unidas por un puente disulfuro, siendo la cadena pesada la responsable de la fijación al receptor presináptico, similar en todos los serotipos, mientras que la cadena ligera, es la fracción tóxica. (20-24)

Se sabe que la TB también posee acciones farmacológicas. Por el momento sólo se han comercializado la TB tipo A y tipo B. La TB tipo A es la más utilizada en la clínica, por ser la más potente, de duración más prolongada y menos antigénica. (20-24) La TB es el tratamiento que ha adquirido mayor fiabilidad en la espasticidad focal y multifocal. Se usa en general, asociada al resto del tratamiento rehabilitatorio en niños con PCI. (24)

Su acción está relacionada con el bloqueo de la liberación de acetilcolina (Ach) en las terminaciones desmielinizadas de los nervios motores colinérgicos. La Ach es un neurotransmisor específico en los sistemas del sistema nervioso somático y en las sinapsis ganglionares del sistema nervioso autónomo, el cual se sintetiza en el citoplasma de las terminales nerviosas colinérgicas, liberándose de las vesículas presinápticas al espacio sináptico por medio de exocitosis, la cual se unirá a los

receptores específicos de Ach en la terminal axonal con lo cual se llevara a cabo la propagación del impulso nervioso permitiendo apertura de canales iónicos, lo que producirá la despolarización y por tanto la contracción muscular. (25)

El mecanismo de acción de la TB va encaminado a bloquear la liberación de vesículas de acetilcolina de las terminaciones nerviosas presinápticas de la unión neuromuscular por medio de una lisis de las proteína implicadas en la exocitosis de la Ach, produciendo un efecto de denervación química transitoria, inhibiendo así, la transmisión de impulso eléctrico desde las motoneuronas alfa, hacia la terminal axonal de las fibras musculares, impidiendo así la despolarización de membrana, ocasionando una debilidad muscular temporal. (24, 25)

Esto ocurre en tres etapas: 1) La cadena H se fija rápida e irreversiblemente a los receptores diana de la superficie de las terminaciones nerviosas presinápticas colinérgicas. 2) Pasa a la fase de internalización del complejo toxina-receptor y liberación de la cadena L de la toxina al citosol. 3) Dicha cadena L, fragmenta la proteína SNAP-25 celular bloqueando la liberación de Ach, ocasionando parálisis muscular. No afectando el SNC. (24, 25)

En general, la disminución de la espasticidad en el músculo infiltrado comienza a partir de las 48 a 72 horas y el efecto máximo se consigue alrededor de las dos a tres semanas. Se debe reevaluar, dentro de las primeras 2 a 4 semanas posterior a la aplicación de TB para constatar los resultados y reacciones adversas. La duración del efecto beneficioso suele ser de 3 a 8 meses, pudiendo obtenerse un efecto más prolongado en algunos pacientes. Debe coadyuvarse con fisioterapia para mejorar la funcionabilidad y prolongar el beneficio de la relajación. (20-25)

Existen diferentes presentaciones en el mercado de TB serotipo A. Hasta el momento hay dos preparaciones que han demostrado eficacia focal y ganancias funcionales en niños con PC y se presentan en viales con producto liofilizado y congelado en seco: Botox (100 U) y Dysport (500 U). Una tercera preparación de TB-A es la marca Xeomeen (100 U), que se introdujo en el mercado en 2005 con informes sobre efectos beneficiosos en niños con patologías neurológicas. La TB debe mantenerse a -5°C, excepto Xeomeen, que no necesita refrigeración, ya que al momento de su empleo se reconstituyen con solución salina, utilizándose en las siguientes 4 horas. El cálculo de la

dosis en niños para cada preparación, se realiza en base a unidades totales por sesión de tratamiento, unidades totales por kg de peso corporal por sesión, unidades por músculo, unidades por sitio de inyección que oscilan de 1 a 4, siendo mayor en los músculos de las extremidades inferiores y en unidades por kg de peso corporal por músculo. (20-23, 26, 27)

De la TBA marca **Botox** la dosis recomendada inicialmente, por paciente y sesión, sería 16U/kg, con rango entre 1-20 U/kg, sin exceder dosis máxima de 400 U, con dosis máxima por sitio de aplicación de 10-50 U y por músculo de 6 U/kg (100 U). Se han llegado a utilizar dosis de 20-30 U/kg y una dosis total de 600 U de TB marca Botox en tratamientos a varias extremidades, durante períodos prolongados, de modo seguro, sin efectos secundarios reseñables y sin pérdida de respuesta por aparición de anticuerpos En el caso de **Dysport** la dosis total por sesión va de 8-30 U/Kg, con dosis promedio de 20 U/Kg, con dosis máxima total de 1000 U, dosis por músculo 3-12 U/Kg y 250 U por punto de infiltración. Por último, de la TB marca **Xeomeen** la dosis sería similar a la de Botox, (18-23, 26- 28)

Salvo excepciones, no conviene reinyectar antes de tres meses, tanto en niños como adultos. Ya que los resultados son más imprecisos y aumenta la posibilidad de aparición de anticuerpos. (26-28).

En las últimas dos décadas, la TB tipo A, se ha establecido como una modalidad de tratamiento importante para los trastornos del movimiento espástico en niños con PCI. En estos pacientes, el tratamiento con TB debe aplicarse en los primeros años de vida; lo ideal es tratar lo más precozmente posible. La TB está autorizada para el tratamiento de la espasticidad en niños mayores de 2 años. Sin embargo, como ocurre con otros fármacos en pediatría, no es infrecuente su uso fuera de indicación, en otras indicaciones o en pacientes más jóvenes. Se ha utilizado en niños en los dos primeros años de vida con buenas respuestas y sin aumento de los efectos adversos. (27-30)

Las necesidades de manejo de los niños con diferentes tipos de PCI varían. Deben tenerse en cuenta los problemas específicos del niño de manera individual, cualquier dolor, nivel de la función motora y el potencial para un mayor desarrollo. También debe tenerse en cuenta las opiniones de los padres/cuidadores y las aportaciones de otros profesionales de la salud involucrados en la gestión

del niño. En niños más pequeños, el desarrollo motor está aun en evolución y, por lo tanto, el tratamiento con TB se dirige generalmente a los músculos espásticos que impiden el desarrollo, a fin de facilitar los objetivos de la terapia y maximizar el potencial del niño. En niños mayores, donde el desarrollo motor se ha completado en gran medida y se establecen patrones motores, la TB se puede utilizar de nuevo para apuntar a músculos específicos con el fin de maximizar la función o reducir el dolor y espasticidad. (31, 32) Por lo tanto, los objetivos de tratamiento se agrupan en:

- Mejora de la función, incluida la marcha.
- Mejora de la postura.
- El manejo del dolor.
- Facilitación de cuidado.

Entre las indicaciones generales para el uso de TB están: espasticidad (PCI, Ictus, TCE, Esclerosis múltiple, lesión medula), distonías focales (blefaroespasma, distonía cervical, espasmo hemifacial, distonía ocupacional, distonía espasmódica), vejiga neurogénica, sialorrea, hiperhidrosis esencial, lesión del plexo braquial, movimientos involuntarios (mioclonus del paladar, temblor esencial, tics), dolor, que incluye el síndrome miofascial y el dolor neuropático. (31-33)

Entre las indicaciones más comunes para el uso de TB en pacientes con PCI se encuentran:

- Disminuir el tono muscular
- Mejorar la función
- Manejo del dolor asociado a alteraciones posturales.
- Mejorar el posicionamiento y el soporte de peso.
- Facilitar la movilidad articular y relajación muscular.
- Prevención complicaciones a largo plazo como deformidad articular.
- Facilitar el crecimiento longitudinal del músculo y secundariamente, la longitud ósea. (31-33)

La terapia con TB se ha utilizado ampliamente durante más de 20 años, y durante ese tiempo, ha demostrado ser una opción de tratamiento segura. En general la aparición y gravedad de reacciones adversas en el tratamiento con TB en niños con PCI son poco frecuentes, con una tasa menor al 10% de los casos, siendo generalmente leves y transitorias, de tipo local (dolor y eritema en el sitio de

inyección, debilidad local) y/o sistémicos (fatiga, síntomas de resfriado, alteraciones gastrointestinales, y en raros casos disfagia). (34)

La TB se utilizó por primera vez como tratamiento para el estrabismo a principios de la década de 1980 por el oftalmólogo Alan Scott. Nueve años más tarde, la DFA aprobó su uso en el estrabismo, blefaroespasma y trastornos del nervio facial. (BOTULISMO Y TOXINA) En 1993, Koman y cols produjeron resultados preliminares de los primeros ensayos clínicos con TBA para espasticidad en pacientes con parálisis cerebral. (34)

Un meta análisis publicado en la revista *European Journal Neurology* (2006), por M. Naumann y cols, de 37 ensayos clínicos aleatorizados, para definir el perfil de seguridad y tolerabilidad de TBA (Botox), incluyeron varias patologías entre ellas PCI y espasticidad, trastornos del movimiento, condiciones urológicas y gastrointestinales, dolor, e hiperhidrosis. Recabándose datos de 2 361 sujetos, de los cuales 1 447 recibieron TB y 914 tratamiento control, mostrando una incidencia de efectos adversos de 25% en los tratados con TB, comparado con 15% del grupo control, todos de intensidad leve a moderada, siendo la debilidad muscular focal y la ptosis las de mayor frecuencia. Algunos pacientes recibieron inyecciones repetidas de TB, no encontrando asociación con problemas de seguridad administrándose por periodos de hasta 18 años. Se comprobó que a pesar que la PCI requiere inyecciones de TB a dosis más altas, los efectos secundarios fueron raros a largo plazo. (35)

Otro ensayo clínico aleatorizado, controlado, publicado en la misma revista por Elena Carraro y cols (2016) para mostrar el perfil de seguridad de la TB-A Xeomeen comparada con Botox, en pacientes con PCI entre 3 y 18 años de edad con hemiplejía y diplejía espástica, a quienes se les administro 5U/kg de TB, dando seguimiento a las 48hrs, 10 días y 3 meses posteriores a su administración, registrando la presencia de efectos adversos. Se definieron los efectos adversos como “graves” a aquellos que eran fatales o ponían en peligro la vida, causaran alguna discapacidad funcional y hospitalización, como “locales” si estaban confinados al sitio de inyección, y “globales” cuando el evento ocurrió en una ubicación discreta, distante al sitio de inyección o si afecto la totalidad de o

mas de una parte del cuerpo. Se encontró al menos un efecto adverso en 49% de los pacientes los primeros 2 días, 46% entre 2-10 días, y 12% entre 10-90 días, de los cuales todos fueron leves y transitorios. La fatiga se encontró con mayor frecuencia, seguida de efectos locales. No hubo diferencia significativa en la tasa de eventos adversos entre los dos grupos. ⁽³⁶⁾

Las reacciones adversas que se han visto actualmente con mayor frecuencia con administración de TB se pueden diferenciar en:

- **Locales:** debilidad muscular transitoria en músculos infiltrados, que suele revertir en una semana. Esto puede ocurrir cuando no se respeta el tamaño muscular, las pautas de dosificación y de dilución o cuando se aplican técnicas de localización inadecuadas. Se pueden encontrar reacciones adversas asociadas al procedimiento, como dolor, eritema, edema y/o hematomas.
- **Generalizados:** debilidad muscular generalizada hasta en el 20% de los casos, que puede ocurrir por dosificación y dilución específicas son inadecuadas. Puede haber parestesias.
- **Sistémicos:** son menos raros. Entre los más comunes están fatiga, mialgias, ptosis palpebral, vomito, sequedad bucal, disfagia, estreñimiento o diarrea, síndrome pseudogripal. Pudiendo ocasionar hasta un síndrome tipo botulismo (Botullinum-like) caracterizado por con disfagia, debilidad de musculos faciales, reflejos lentos, dificultad para hablar y respirar, llegando hasta dificultad respiratoria severa pudiendo ser fatal. Se relacionan con la propagación de toxinas distantes del sitio de inyección. ^(29, 30, 37-40)

Estudios realizados en administración de TBA en PCI indican que la tasa de efectos adversos no es muy alta, alrededor del 23.2% y la mayoría son leves y temporales. Sin embargo, existe la posibilidad de que ocurran eventos adversos más severos en estos pacientes, como dificultad para respirar, el incluso, un síndrome similar al botulismo (Botullinum-like), según ha sido advertido recientemente por la FDA, lo cual varía entre el 1 y 2 % de los casos, asociado con un mayor nivel de severidad de la PCI (mayor nivel de la clasificación GMFCS) y a la administración de una dosis de TB mayor a la recomendada. ^(30, 31, 38-40)

Existen contraindicaciones para el uso de toxina botulínica entre los cuales están: A) Absolutas: alergia conocida al medicamento, infección sistémica o en el sitio de inyección, embarazo y lactancia.

B) Relativas: enfermedad neuromuscular asociada, coagulopatía asociada, uso de aminoglucósidos.

(30, 31, 38-40)

El uso de toxina botulínica es una terapéutica eficaz y segura para retrasar la aparición de retracciones musculotendinosas, que generan deformidad articulares y por tanto la necesidad de cirugía, es parte importante del tratamiento rehabilitatorio del paciente con PCI, facilita la fisioterapia, y el engrama cerebral del movimiento normal, así como es de utilidad para la colocación de ortesis; en pacientes con lesión cerebral severa, es de utilidad para mejorar la calidad de vida, al facilitar su higiene o disminuir el dolor. (37, 41)

Existen algunas interacciones farmacológicas con el uso concomitante de los diferentes tipos de toxina botulínica con ciertos fármacos, lo cual puede potencializar la acción de la toxina botulínica y aumentar la intensidad de los efectos adversos presentes, sobre todo los neuromusculares, principalmente la debilidad muscular generalizada. Entre los fármacos que destacan son: aminoglucósidos, agentes anticolinérgicos y otros bloqueantes neuromusculares. (42)

REACCIÓN ADVERSA:

El uso terapéutico de un medicamento se basa en criterios de eficacia y seguridad, considerados desde la perspectiva de la relación riesgo/beneficio. De manera general, un medicamento es seguro cuando sus riesgos se consideran aceptables con relación al beneficio terapéutico que aporta, es decir, cuando el patrón de reacciones adversas resulta tolerable.

Una reacción adversa a medicamentos de acuerdo a la OMS, se definen como: Toda respuesta nociva y no intencionada que se presenta en un medicamento relacionado con cualquier dosis terapéutica. (43-45)

Se clasifican de acuerdo con la severidad de la manifestación clínica:

- **Leves:** Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.
- **Moderadas:** Interfiere con las actividades sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento.
- **Graves (serias):** Cualquier manifestación que se presente con administración de cualquier dosis de medicamento y que: pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente, hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria, sea causa de invalidez o incapacidad persistente o significativa, cause alteraciones o malformaciones en el recién nacido y que sea letal (contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente). (43-45)

Reacción adversa inesperada: aquella cuya naturaleza o severidad no está descrita en la literatura científica, ni en la información para prescribir del producto (IPP autorizada), ni en la documentación presentada para su registro, y que además, no es posible inferir de su actividad farmacológica.

Reacción adversa sospechosa: Cualquier manifestación clínica no deseada que de indicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos. Debe notificarse en un formato oficial llenado por el mismo notificador o por el responsable de farmacovigilancia correspondiente. (43-45)

JUSTIFICACION

Es obligado que en los servicios en los que se emplean terapias farmacológicas con sustratos biológicos, se realice un reporte intencionado de posibles reacciones adversas, con la finalidad de que los médicos tratantes estén informados sobre los efectos que tienen dichos fármacos a dosis habituales o a dosis supraterapéuticas. Los pacientes con PCI pueden necesitar dosis altas de toxina botulínica para lograr relajar adecuadamente los músculos, por lo que, como parte de los protocolos de bioseguridad, habría que considerar la interacción con otros fármacos que pudieran actuar sinérgicamente con la toxina botulínica potencializando su efecto y generando una reacción adversa.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La parálisis cerebral infantil es un padecimiento frecuente en nuestra sociedad, los programas rehabilitatorios están encaminados a maximizar el estado de salud, bienestar y funcionalidad del paciente y su familia. Estos pacientes viven con múltiples comorbilidades así como deficiencias neuro-músculo-esqueléticas, dependientes del grado de severidad de la parálisis cerebral. Diversos estudios sugieren que las inyección de toxina botulínica pueden ser usadas como parte del tratamiento rehabilitatorio, ya que ha demostrado ser eficaz en el manejo del tono muscular, en prevenir o retrasar la aparición alteraciones músculo-esqueléticas, manejar el dolor, facilitar la movilización e higiene del paciente, además de posponer la cirugía ortopédica.

Este biofármaco cuenta con amplia distribución para uso comercial por sus distintas marcas, y su eficacia y bioseguridad ya están comprobadas. Sin embargo, es esperado que a pesar de su amplia comercialización, aun se registren efectos y reacciones adversas que ameritan ser reportadas para mejorar su bioseguridad.

En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, es muy común la aplicación de toxina botulínica por más de un servicio de rehabilitación, sin embargo, no se han realizado análisis que determinen la frecuencia de alguna reacción adversa a las dosis habituales.

Por lo que se realiza la siguiente pregunta de Investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de efectos adversos ocasionados por la administración de la toxina botulínica administrada en niños con parálisis cerebral en el servicio de rehabilitación?

HIPÓTESIS

El uso de la toxina botulínica en niños con PCI es una terapéutica segura, con un porcentaje de efectos adversos menor al 10%, los cuales son leves y transitorios, incluso con el uso de dosis de toxina botulínica supra terapéuticas.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Describir la frecuencia de las reacciones adversas ocasionadas por la administración de toxina botulínica en pacientes con parálisis cerebral infantil que acuden al servicio de rehabilitación del Hospital de Pediatría CMN SXXI.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Describir las características generales de la población (por paciente), que recibe toxina botulínica en el en el servicio de rehabilitación de HP CMN SXXI.
- Establecer las reacciones adversas más frecuentes que se presentan con la administración de toxina botulínica en los pacientes con PCI.
- Conocer la dosis máxima de administración de toxina botulínica en los pacientes con PCI tratados en este hospital y establecer si se presentaron reacciones adversas con dicha dosis.
- En el caso de presentarse reacciones adversas con la administración de toxina botulínica, conocer si hubo alguna relación de esta con la marca comercial de TB utilizada.

METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDIO:

Retrospectivo, transversal, analítico.

POBLACION DE ESTUDIO:

UNIVERSO: Se incluyeron pacientes pediátricos con Parálisis Cerebral Infantil derecho-habientes del IMSS y adscritos a la UMAE Hospital de Pediatría del CMN SXXI.

LUGAR DEL ESTUDIO:

Servicio de Medicina Física y Rehabilitación de la UMAE Hospital de Pediatría del CMN SXXI.

MUESTRA:

Se analizaron expedientes electrónicos de pacientes con PCI atendidos por el servicio de rehabilitación de este hospital durante el periodo del 01 de Enero 2015 al 31 de Diciembre del 2017, que cumplieron los criterios de selección.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico de parálisis cerebral infantil según criterios de Levine.
- Atendidos en el periodo antes mencionado.
- Haber recibido la administración de cuando menos una dosis de toxina botulínica.
- Menores de 17 años al momento de la aplicación de la toxina botulínica.

- Que se contara en su expediente con los datos sobre la administración de la toxina botulínica.
- Que acudieran a su cita subsecuente para valoración después de la aplicación de toxina botulínica.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Aplicación de la toxina botulínica en otro centro hospitalario para los mismos fines.
- Existencia de un proceso infeccioso o febril al momento de la administración de la toxina botulínica.
- Pacientes con tratamiento ortopédico previo.

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	CLASIFICACION METODOLOGICA
Edad	Tiempo de existencia de un individuo en años	Edad del paciente al momento del ingreso	Cuantitativa cardinal	Independiente
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres	Genero del paciente masculino o femenino	Cualitativa Nominal	Independiente
Debilidad muscular generalizada	Perdida de la fuerza muscular con afectación tanto del musculo infiltrado como de músculos no infiltrados en más de una parte del cuerpo.	Escala de fuerza muscular Daniels: 0= Nula respuesta muscular. 1= Contracción visible/palpable sin movimiento. 2= Movimiento sin vencer gravedad ni resistencia. 3= Movimiento que vece gravedad. 4= Movimiento que vece resistencia moderada. 5= Movimiento que vence resistencia máxima y gravedad.	Cuantitativa Ordinal	Dependiente
Naúseas	Sensación desagradable que suele preceder al vómito, acompañada de contracción involuntaria de músculos abdominales y faríngeos, sudación profusa, palidez cutánea, salivación y taquicardia seguida de bradicardia en ocasiones.	Presencia o ausencia de nauseas después de la aplicación de TB.	Cualitativa Nominal	Dependiente
Parestesias	Sensación de hormigueo o entumecimiento que se puede sentir en diversas partes del cuerpo, especialmente en extremidades.	Presencia o ausencia de parestesias después de la aplicación de TB.	Cualitativa Nominal	Dependiente
Fatiga	Trastorno caracterizado por cansancio extremo e incapacidad para funcionar debido a la falta de energía.	Presencia o ausencia de fatiga después de la aplicación de TB.	Cualitativa Nominal	Dependiente
Estreñimiento	Falta de movimiento regular del intestino, lo que produce una defecación infrecuente o con esfuerzo, generalmente de heces escasas y duras	Presencia o ausencia de evacuaciones duras, incompletas, escasas en número de menos de 3 deposiciones por semana después de la aplicación de TB.	Cualitativa Nominal	Dependiente

Diarrea	Presencia de 3 o más evacuaciones al día de consistencia líquida o más blanda de lo habitual. O mayor a 10gr/kg al día.	Presencia o ausencia de más de 3 evacuaciones al día de consistencia blanda o líquida después de la aplicación de TB.	Cualitativa Nominal	Dependiente
Fiebre	Aumento de temperatura corporal por arriba de 38.3° C en una determinación o de 38°C sostenida por más de una hora	Incremento de temperatura corroborada por termómetro de mercurio o electrónico axilar o rectal.	Cualitativa nominal	Dependiente
Síndrome pseudogripal	Cuadro clínico que consiste en malestar general, fiebre, escalofríos, rinorrea, mialgias, tos, cefalea y vómitos, generado por agentes infecciosos o por medicamentos.	Presencia o ausencia de síntomas de catarro posterior a la administración de TB, en ausencia de proceso infeccioso.	Cualitativa Nominal	Dependiente
Reacción alérgica	Sensibilización del organismo frente a sustancias generalmente inocua para anfitrión, que entran en contacto con piel, ojos, nariz, vías respiratorias y tubo digestivo, que se manifiesta por signos y síntomas específicos	Presencia o ausencia de síntomas de alergia como urticaria, congestión nasal, edema, fiebre, ojos llorosos, prurito, angioedema y/o choque anafiláctico, tras administración de TBA sin otra causa aparente que los desencadene.	Cualitativa Nominal	Dependiente
Síndrome botulinum like	Conjunto de síntomas similares al botulismo caracterizado por disfagia, dificultad respiratoria, debilidad de músculos faciales, parálisis, reflejos lentos o retención urinaria, ocasionado tras la administración de inyección de TBA.	Presencia o ausencia de síntomas característicos de botulismo posterior administración de TBA.	Cualitativa Nominal	Dependiente
Eritema	Signo caracterizado enrojecimiento de la piel condicionado por una inflamación debida a un exceso de riego sanguíneo mediante vasodilatación.	Presencia o ausencia de enrojecimiento en el sitio de inyección de la TBA.	Cualitativa Nominal	Dependiente
Edema	Hinchazón de un tejido debido a una acumulación inusual de líquido.	Presencia o ausencia de hinchazón en el sitio de inyección de la TBA.	Cualitativa Nominal	Dependiente
Hematoma	Acumulación de sangre causada por una hemorragia interna (rotura de vasos capilares, sin que la sangre llegue a la superficie corporal) que como respuesta corporal resultante de un golpe,	Presencia o ausencia de hematoma en el sitio de inyección de la TBA.	Cualitativa Nominal	Dependiente

	una contusión o una magulladura.			
Numero de aplicaciones de toxina botulínica	Cantidad de dosis inyectadas de TBA en los músculos afectados.	Numero de sesiones de aplicación de toxina botulínica	Cuantitativa Discreta	Independiente
Dosis de medicamento	Cantidad de principio activo de un medicamento, expresado en unidades de volumen o peso por unidades de toma en función de la presentación, que se administrara de una vez.	Cantidad de TBA administrada en UI/Kg a cada paciente de acuerdo a la marca comercial (Dysport, Xeomeen o Botox)	Cuantitativa Continua	Independiente
Grados de severidad de Reacción adversa	Toda respuesta nociva y no intencionada que se presenta en un medicamento relacionado con cualquier dosis terapéutica.	Clasificación en base a su severidad: Leves: Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, pueden no requerir suspensión del medicamento. Moderadas: Interfiere con las actividades sin amenazar directamente la vida del paciente, requieren tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento. Graves: Cualquier manifestación que pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente, hace necesario, causa de invalidez o incapacidad persistente, requiere suspensión del medicamento.	Cualitativa Ordinal	Dependiente

DESCRIPCION DEL ESTUDIO:

Se revisaron expedientes electrónicos de niños con PCI de edades comprendidas entre 1 y 16 años 11 meses, atendidos en el servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Se recabaron los datos sobre la fecha de administración de la toxina botulínica, la dosis total de administración y dosis por kg de peso corporal, así como las administraciones subsecuentes de la misma. Se revisó la nota de revaloración posterior a la aplicación de toxina, la cual fue entre dos a cuatro semanas posteriores a su aplicación, dependiendo del médico tratante, donde se valoró la presencia o no de reacciones adversas a la misma, su evolución y respuesta al tratamiento, así como presencia de interacción con otros fármacos concomitantes. En los casos en los que se reportaron reacciones adversas en los pacientes, se corroboró y clasificó de acuerdo a su severidad según lo establecido por la Ley General de Salud de Farmacovigilancia por su médico tratante.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó estadística descriptiva, las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes absolutos y las cuantitativas de acuerdo a su distribución en medidas de tendencia central (media y mediana) y dispersión (desviación estándar o rangos intercuartiles).

Se realizó análisis inferencial asumiendo que la distribución de los datos fuera normal, aplicando prueba de T de Student para determinar la diferencia de medias para la dosis y dosis por kg de peso entre el grupo con reacciones adversas vs sin reacciones adversas.

El programa estadístico empleado fue SPSS versión 23 para MAC.

ASPECTOS ÉTICOS:

De acuerdo al artículo 17 del Reglamento General de Salud en Materia de Investigación, Vigente, Capítulo I. Artículo 3 de la investigación en salud, este estudio se clasifica como sin riesgo, ya que solamente se realizó la revisión de expedientes de información previamente recolectada. Toda la información se manejó de manera confidencial, se analizó únicamente por investigadores participantes y no se identificaron a los pacientes en presentaciones y/o publicaciones. El estudio se aprobó por el Comité Local de Investigación.

RESULTADOS

De una base de datos obtenida de expedientes electrónicos del Servicio de Rehabilitación del HP CMN SXXI, del 01 de Enero 2015 al 31 de Diciembre 2017. Se incluyeron únicamente 143 niños con diagnóstico de PCI, a los cuales se les aplicó inyecciones de toxina botulínica en diferentes músculos, con más de una sesión por paciente, siendo un total de 313 aplicaciones. Se eliminaron 4 pacientes que no cumplieron con todos los criterios de inclusión, ya que no acudieron a su cita de revaloración posterior a la administración de la TB.

De acuerdo a la edad, se encontró una mediana de 6 años del total de pacientes con rangos entre 1 y 17 años de edad, de los cuales 78 (54.5%) fueron del sexo masculino y 65 (45.4%) del sexo femenino. El tipo de PCI de acuerdo al segmento corporal comprometido y al desorden motor predominante, que tuvo mayor frecuencia fue la cuadriparesia espástica; con un total de 71 niños (49.6%), seguido de hemiparesia espástica 28 niños (19.5%), diparesia espástica 16 niños (11.1%), paraparesia espástica 12 niños (8.3%), cuadriparesia mixta 6 niños (4.1%), y de los menos frecuentes fueron la monoparesia espástica, hemiparesia distónica y doble hemiparesia solo con 3 niños cada una (2%), y solo un niño (0.6%) con cuadriparesia distónica. Tabla 1.

Tabla 1. Características generales de la población de estudio

VARIABLE	RESULTADO	
EDAD EN AÑOS	MEDIANA	MIN-MAX
Total	6	1-17
SEXO	FEMENINO	MASCULINO
Total	65 (45.4%)	78 (54.5%)
DIAGNOSTICO	NÚMERO	PORCENTAJE
Cuadriparesia espástica	71	49.6%
Hemiparesia espástica	28	19.5%
Diparesia espástica	16	11.1%
Paraparesia espástica	12	8.3%
Cuadriparesia mixta	6	4.1%
Monoparesia espástica	3	2%
Hemiparesia distónica	3	2%
Doble Hemiparesia	3	2%
Cuadriparesia distónica	1	0.6%

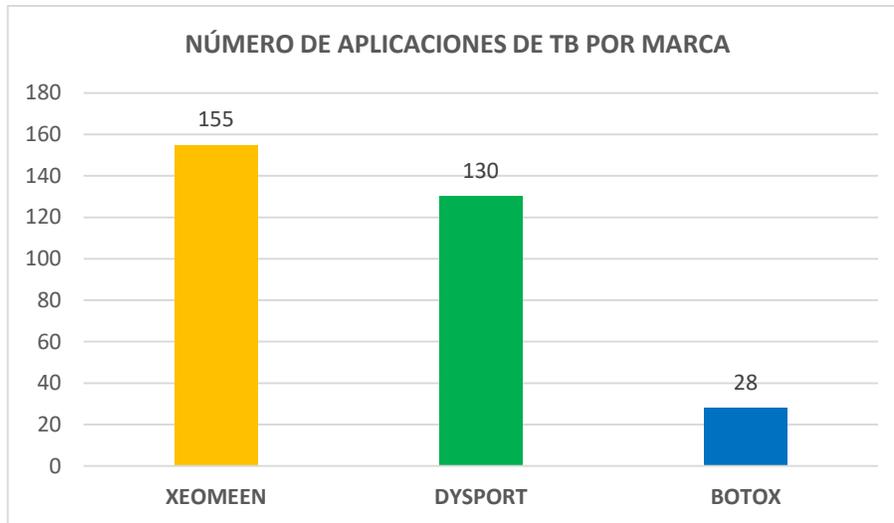
La mayoría de los pacientes recibió más de una aplicación de toxina botulínica, con una mediana de 3 aplicaciones hasta un máximo de 12 aplicaciones por paciente. La dosis total utilizada de TB se dividió de acuerdo a las marcas, ya que las dosis utilizadas varían según la marca comercial utilizada, para Botox y Xeomeen las dosis son iguales, a diferencia de Dysport que utiliza dosis mayores. Por lo que, la mediana de la dosis total por sesión con Botox y Xeomeen fue de 350 UI (18 UI/kg), y de Dysport 1000 UI (39 UI/kg). Tabla 2.

Tabla 2. Características generales de la aplicación de toxina botulínica (TB)

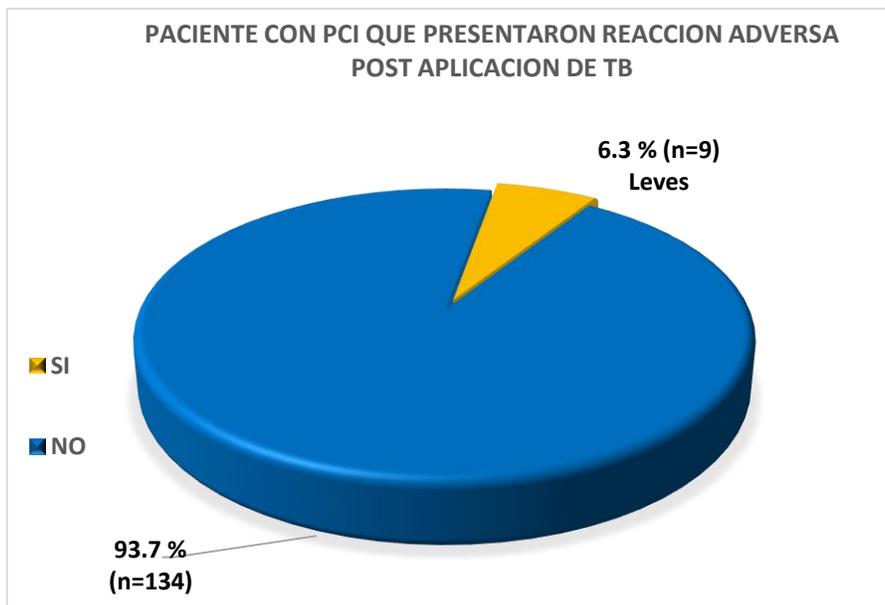
VARIABLE	RESULTADO		
	NÚM. APLICACIONES DE TB	MEDIANA	MIN-MAX
Total		3	1-12
Unidades por sesión:			
Botox y Xeomeen		350	100-800
Dysport		1000	400-2000
Unidades por kg de peso:			
Botox y Xeomeen		18	3-58
Dysport		39	11-81

De las 3 diferentes marcas de TB que se aplicaron en los pacientes, la más utilizada fue Xeomeen con 155 aplicaciones (49.5%), seguida de Dysport con 130 aplicaciones (41.5%) y la menos utilizada fue Botox con 28 aplicaciones (8.9%). Grafica 1

Grafica 1. Total de aplicaciones de TB de acuerdo a la marca comercial.



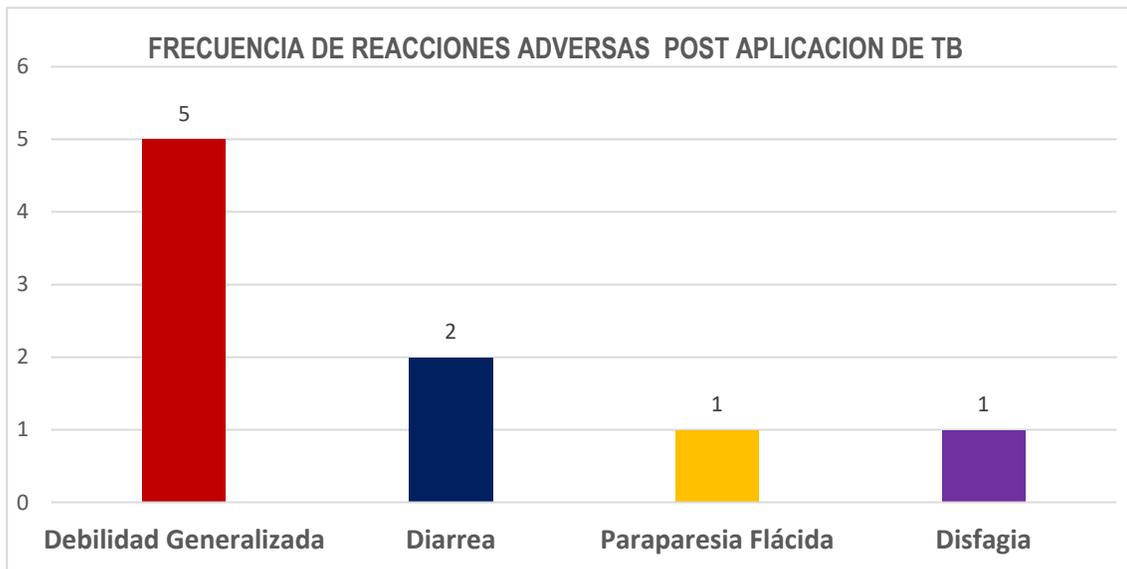
A cada uno de los pacientes se le citó entre 2 a 4 semanas posterior a la aplicación de TB para su revaloración, encontrando que de los 143 pacientes, entre aplicaciones y reaplicaciones, solo hubo 9 (6.3 %) niños que presentaron reacciones adversas, las cuales se clasificaron según la Ley General de Farmacovigilancia en severidad Leve, ya que ninguna requirió hospitalización, ni administración de medicamentos, así como no comprometió alguna función o vida del paciente. Grafica 2.



Grafica 2. Paciente con PCI que presentaron reacciones adversas posterior a la aplicación de TB en el servicio de rehabilitación.

Del total de reacciones adversas encontradas, la de mayor frecuencia fue la debilidad muscular generalizada en 5 pacientes (55.5%), seguido de diarrea en 2 pacientes (22.2%), y solo un paciente con disfagia (11.1%) y otro con parálisis flácida (11.1%). Gráfica 3

De los fármacos administrados como terapia concomitante, los de mayor frecuencia fueron los anticonvulsivantes en el 84% de los casos. No hubo terapia con antibióticos, fármacos anticolinérgicos o bloqueadores neuromusculares durante ninguna de las aplicaciones de TB, que pudieran potencializar su efecto. Por lo que no se encontró asociación entre las reacciones adversas y el uso de fármacos concomitantes.



Gráfica 3. Frecuencia del total de reacciones adversas presentes posterior a aplicación de toxina botulínica.

De acuerdo a la marca de TB, se encontró mayor presencia de reacciones adversas con la marca Dysport, ya que de las 130 aplicaciones, se presentaron 5 reacciones adversas (3.8%), seguida de la marca Xeomeen con presencia de 4 reacciones adversas (%) de 155 aplicaciones. No se encontró ninguna reacción adversa de 28 aplicaciones con la marca Botox. Todas las reacciones adversas fueron en diferentes pacientes, a pesar de que en algunos pacientes se aplicó TB por más de una ocasión. Tabla 3.

Tabla 3. Presencia de reacciones adversas en relación a las aplicaciones de TB por marca comercial administrada.

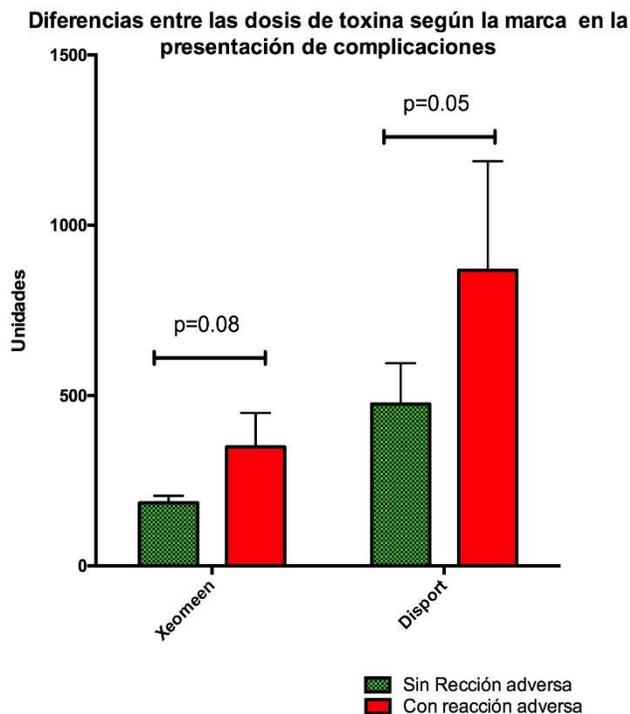
MARCA DE TOXINA BOTULINICA	PRESENCIA DE REACCIONES ADVERSAS		Total de aplicaciones
	SI	NO	
XEOMEEN	4 (2.5%)	151 (97.5%)	155
BOTOX	0	28 (100%)	28
DYSPOORT	5 (3.8%)	125 (96.2%)	130

De los 9 pacientes que presentaron reacciones adversas, 4 de ellos fue con la primera aplicación de TB, 2 pacientes las presentaron con su 2° aplicación, uno de ellos fue hasta la 3° aplicación y 2 hasta la 4° aplicación de TB. Ninguno de los pacientes presentó nuevamente reacciones adversas a pesar de que se les administro TB por más de una ocasión. La mayor parte de las reacciones adversas se presentaron los primeros 15 días posterior a la aplicación de TB. La debilidad muscular generalizada que se diagnosticó por debilidad en músculos no inyectados en más de una extremidad, se observó en los primeros 10 días de la aplicación de TB, no requiriendo manejo especializado. La presencia de diarrea que ocurrió en 2 pacientes, se manifestó en la primera semana de aplicación de TB, sin otro factor asociado que pudiese desencadenarla, la cual fue transitoria. Solo se presentó un caso de disfagia leve, relacionada únicamente a sólidos, no requiriendo manejo médico. Otra de las reacciones adversas que se presentó fue la paraparesia flácida, la cual comenzó como una debilidad muscular generalizada importante, que requirió valoración por neurología pediátrica en el servicio de urgencias de esta unidad, no requiriendo hospitalización ni manejo médico, la cual se autolimitó.

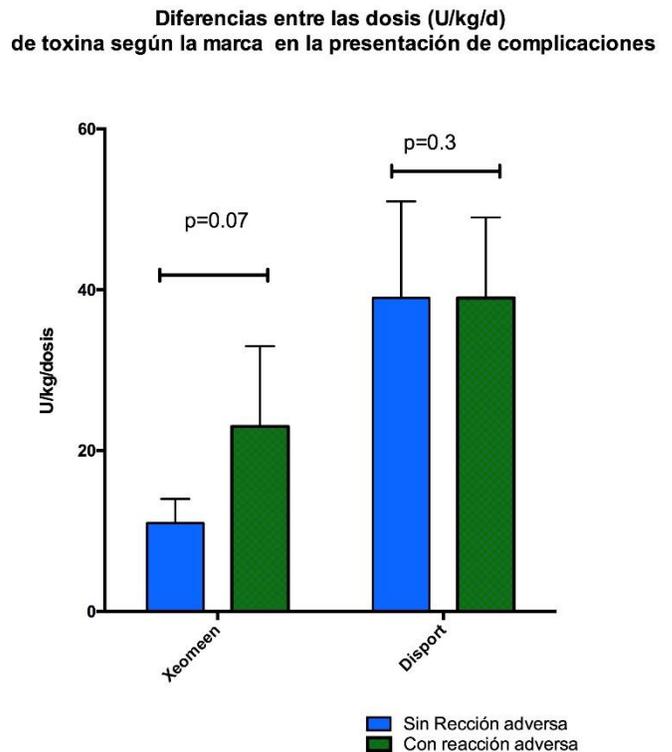
En relación a la dosis administrada durante cada aplicación, se comparó la dosis utilizada en los pacientes que presentaron reacciones adversas con los que no presentaron, dividiéndolos por la marca comercial de TB utilizada, ya que las dosis empleadas son distintas dependiendo la marca.

Se encontró que en relación a las UI totales por sesión si hubo diferencia significativa con la marca Dysport en pacientes que presentaron reacciones adversas en comparación a los que no presentaron, con una dosis mayor de 800 UI por sesión ($p=0.05$). Grafica 3. Sin embargo, al comparar ambas marcas en relación a las UI por kg de peso, no se encontró ninguna diferencia entre los pacientes que presentaron reacciones adversas a los que no presentaron, ya que las dosis fueron similares en los dos grupos de pacientes. Grafica 4

Grafica 3. Presencia de reacciones adversas en relación a la dosis en UI totales por sesión de acuerdo a la marca comercial.



Grafica 4. Presencia de reacciones adversas en relación a la dosis en UI totales por sesión de acuerdo a la marca comercial.



DISCUSIÓN

La parálisis cerebral infantil (PCI) es la causa principal de discapacidad física y mental en la infancia.

(1). Del 60 al 80% de los casos de PCI se originan en la etapa prenatal y sólo del 10 al 20% de los casos son adquiridos después del nacimiento. Uno de los factores que contribuyen a la discapacidad en un niño con PCI es la presencia de espasticidad, cerca del 90% de estos pacientes se encuentra afectado en una o más extremidades, en mayor o menor grado. (4,5) En la actualidad, existen múltiples tratamientos rehabilitatorios para ayudar a mejorar la calidad de vida de estos niños, uno de los más utilizados y eficaces es la aplicación de toxina botulínica (TB).

El objetivo principal de nuestro estudio fue conocer la frecuencia de reacciones adversas asociadas a la aplicación de TB en pacientes con PCI, atendidos en el servicio de rehabilitación de nuestro hospital. De nuestra población de estudio, el mayor número de aplicaciones de toxina botulínica fue en niños con PCI tipo cuadriparesia espástica en un 49.6% (n=71), la espasticidad es el trastorno motor predominante en estos niños, y la cuadriparesia es el tipo más severo y discapacitante de PCI y requiere un mayor tratamiento rehabilitatorio para evitar o retrasar la cirugía ortopédica. (8-11)

La TB fue utilizada por primera vez para tratamiento del estrabismo a principios de la década de 1980. En 1993, Koman et al., hicieron los primeros ensayos clínicos del uso de TB para espasticidad en pacientes con PCI. (29) M. Naumann et al., en el 2006 publicaron un metanálisis de 37 ensayos clínicos, definiendo el perfil de seguridad y tolerabilidad de TB en varias patologías, entre ella PCI, comparando la presencia de efectos adversos de pacientes a los que se les administró TB y un grupo control, encontrando una incidencia de hasta 25% de efectos adversos en los tratados con TB, con un 15% del grupo control, todos de severidad leve a moderada, siendo la debilidad muscular focal y la ptosis las más frecuentes. Estos pacientes recibieron inyecciones repetidas de TB por periodos de hasta 18 años, no encontrando repercusiones con su uso a largo plazo aun con el usos de dosis elevadas. (35)

Otro estudio realizado por Mejia et al., donde también se evaluó la eficacia y seguridad a largo plazo de la TB en 45 pacientes con diagnósticos de distonía cervical, oromandibular, blefaroespasma y

espasmo hemifacial, que recibieron inyecciones repetidas durante 12 años, con intervalos entre 4 y 6 meses entre cada aplicación, con aumento gradual de la dosis de TB, encontrando eventos adversos en un 35.6% de los casos, todos leves, siendo más frecuente ptosis y disfagia, comprobando la seguridad del uso de TB a largo plazo. ⁽³⁵⁾

En nuestro estudio encontramos que, de los 143 niños a los que se les aplicó toxina botulínica, solo 9 presentaron reacciones adversas, todas de severidad leve de acuerdo a su clasificación, que correspondieron al 6.3 % de los casos estudiados. Comparado con los estudios previamente mencionados, observamos que no sobrepasa la incidencia de casos reportados que van hasta un 35% en estos estudios, e incluso es mucho menor. En los estudios mencionados, el reporte de un mayor número de eventos adversos podría deberse a que, se incluyeron más pacientes y se incluyen diversas patologías tratadas con TB, en estos casos, la mayoría de los de efectos adversos son de tipo local, con presencia de reacciones a nivel de la región infiltrada.

De las reacciones adversas que encontramos en nuestro estudio, la de mayor frecuencia fue la debilidad muscular generalizada, o debilidad de músculos adyacentes al sitio de aplicación, esto debido a la difusión de la TB, correspondiendo al 55.5% (n=5) del total de casos, cabe mencionar que, aun siendo reacción más esperada, no se requirió manejo ni tratamiento médico especializado

En nuestro estudio el segundo efecto adverso en frecuencia, fue un efecto sistémico, por presencia de diarrea en el 22.2% (n=2), lo cual tampoco coincide con otros estudios, los cuales incluyen pocos pacientes con PCI.

Un estudio publicado en 2016 de Carraro Elena et al, se evaluó el perfil de seguridad de la TB, en pacientes con PCI de 3 a 18 años de edad, con un seguimiento a 3 meses, documentando la presencia de efectos adversos hasta en el 49% de los casos en las primeras 48 horas, 46% a los 10 días y el 12% a los 3 meses de aplicación, todos leves y transitorios. Siendo fatiga la más frecuente. ⁽³⁶⁾

Todos los pacientes de nuestro estudio fueron citados entre las primeras dos a cuatro semanas después de la aplicación de TB. La mayoría presentó reacciones adversas los primeros 15 días posteriores a la aplicación de la TB, lo cual es similar a lo reportado en el estudio previamente mencionado; la mayoría de las reacciones adversas se presentaron en los primeros 10 días de aplicación de TB, disminuyendo gradualmente hacia los 3 meses, que es el tiempo estimado, de la duración del efecto de la TB, de acuerdo a la literatura.

Se documentó que los 9 pacientes que tuvieron reacciones adversas, recibieron más de una aplicación de TB, sin embargo las reacciones adversas se presentaron en una única ocasión. Por lo que inferimos que, la presencia de reacciones adversas no tiene relación con el número de aplicaciones de TB.

Es de relevancia que en este estudio no documentamos ninguna reacción adversa grave. Sin embargo, reportes de la FDA, han demostrado que puede haber reacciones adversas más severas entre el 1 y 2 % de los casos, asociado a mayor severidad de la PCI. En la literatura, se han reportado casos de un síndrome similar al botulismo (Botulinum like Syndrome) en menos del 1% de los casos, el cual no se presentó nuestros pacientes, ni en los estudios mencionados. (38-40)

De las 3 marcas de toxina botulínica que se utilizaron en este estudio (Xeomeen, Botox y Dysport) se encontró que la marca Dysport fue la que más se asoció con presencia de reacciones adversas, seguida de Xeomeen, sin embargo el rango es muy estrecho; el número de aplicaciones de estas dos marcas fue casi similar (130 y 155 respectivamente) de la marca Botox, fueron solo 28 aplicaciones, por lo que requeriríamos más aplicaciones de ésta última, para comparar la asociación de efectos adversos con la marca de toxina botulínica. Existen estudios que comparan la seguridad de dos marcas distintas de TB (Botox y Xeomeen), no encontrando diferencia significativa entre ambas.

De acuerdo a la dosis administrada de TB en UI por kg de peso por sesión, utilizando la prueba T-student, no se encontró diferencia estadística entre la dosis utilizada con la presencia de reacciones adversas, además de que no se rebasó la dosis total por sesión permisible para cada marca. Sin

embargo, por razones de seguridad, se debe inyectar la dosis en función del peso del niño, tomando en cuenta la marca de toxina botulínica.

Es importante mencionar, que dentro de las limitantes del nuestro estudio, encontramos que, la mayoría de los pacientes se citaron entre la segunda y cuarta semana posterior a la aplicación de TB, de acuerdo al médico tratante, por lo que pudo no haberse documentado reacciones adversas leves o que pasaron desapercibidas en las primeras 48 horas o en la primera semana de aplicación de la TB. Otra limitante es que no se dio un adecuado registro de la evolución de las reacciones adversas y se revaloró al paciente a los 3 a 4 meses después para programar nuevas reaplicaciones. Algunos pacientes (4) no acudieron a su cita de revaloración ni a citas subsecuentes de rehabilitación, por lo que no se pudo dar seguimiento. Observamos además, que el registro de reacciones adversas en el expediente electrónico, en su mayoría fueron sistémicas, en cambio las reacciones de tipo local, podrían pasar inadvertidas.

Una de las fortalezas de nuestro estudio fue que todos nuestros pacientes tenían características clínicas similares y con objetivos terapéuticos similares, todos con diagnóstico de PCI, y a la mayoría de ellos se les administró la TB para tratar la espasticidad en más de una extremidad y mejorar la movilidad articular, la función de las extremidades e higiene. Otra ventaja fue que se utilizaron las 3 marcas de TB, lo que nos permitió observar el efecto de cada una, así como su asociación con reacciones adversas, además de hay diferencia en la dosificación de acuerdo a la marca TB. En algunos pacientes se utilizaron dosis elevadas (supra terapéuticas) de TB, no observando relación entre la dosis elevada con presencia de reacciones adversas, ya que la mayoría de los pacientes que las presentaron fue con una dosis terapéutica promedio.

CONCLUSIONES

El tratamiento con toxina botulínica en pacientes con parálisis cerebral infantil es una herramienta de gran utilidad para evitar deformidades músculo-esqueléticas y favorecer la función motora, así como mejorar la calidad de vida facilitando las actividades de higiene y disminuyendo el dolor.

En nuestro estudio, observamos que, este tratamiento parece ser una opción segura, incluso utilizando dosis altas, ya que el porcentaje de reacciones adversas fue bajo.

La detección de reacciones adversas tiene que buscarse de manera intencionada y consignarse en el expediente del paciente, para lo cual, sugerimos mejorar el interrogatorio de efectos adversos, así como estrechar la evaluación del paciente post aplicación de toxina, ya que muchas de las reacciones adversas, pudieran pasar desapercibidas.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Calzada Vázquez Vela Cristina, Vidal Ruiz Carlos Alberto. Parálisis Cerebral Infantil: Definición y clasificación a través de la historia. Revista Mexicana de Ortopedia Pediátrica 2014; 16 (1): 6-10
- 2.- Robaina Castellanos Gerardo R., Riesgo Rodríguez Solangel, Robaina Castellanos Martha S. Definición y clasificación de la parálisis cerebral: ¿un problema ya resuelto?. Revista de Neurología 2007; 45 (2): 110-117
3. - Shepherd E, Middleton P, Makrides M, McIntyre S, Badawi N, Crowther CA. Neonatal interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane systematic reviews (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2016; 10: 1-10.
4. – M. S. Jan Mohammed. Cerebral Palsy: Comprehensive Review and Update. Ann Saudi Med 2006; 26 (2): 123-132.
- 5.- López Argüello J. Ulises. Actualidades en la encefalopatía hipóxico-isquémica. Plast & Rest Neurol: 2003; 2(2):133-137.
- 6.- Flores Compadre José Luis, Cruz Felipe, Orozco Gabriela, Vélez Alicia. Hipoxia perinatal y su impacto en el neurodesarrollo. Revista Chilena de Neuropsicología 2013; 8 (1): 26-31.
- 7.- Martínez Biarge M, Blanco D, García Alix A, Salas S. Seguimiento de los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Anales de Pediatría 2013; 75: 341-346.
- 8.- Kleinstauber Saa Karina, Avaria Benaprés María de los Ángeles, Varela Estrada Ximena. Parálisis Cerebral. Rev Ped Elec 2014; 11 (2): 54-70.
- 9.- Póo Argüelles Pilar. Parálisis cerebral infantil. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría: Neurología Pediátrica 2008; 36: 271-277.
10. - Sankar Chitra, Mundkur Nandini. Cerebral Palsy–Definition, Classification, Etiology and Early Diagnosis. Indian Journal of Pediatrics 2005; 72: 865-868.
- 11.- I. Marti. Parálisis cerebral infantil. Definición, diagnóstico y tratamiento. Revisión Temática. Bol. Sociedad Vasco-Navarro de Pediatría 2015; 47: 19-22.

- 12.- Paulson Andrea, Vargus Adams Jilda. Overview of Four Functional Classification Systems Commonly Used in Cerebral Palsy. *Children* 2017; 4, (30): 1-10.
- 13.- Moraleda Barreno Enrique, Romero López Modesto Jesús, Cayetano Menéndez María José. La parálisis cerebral como una condición dinámica del cerebro: un estudio secuencial del desarrollo de niños hasta los 6 años de edad. *Universitas Psychologica* 2013; 12 (1): 119-127.
- 14.- Gulati Sheffali, Sondhi Vishal. Cerebral Palsy: An Overview. *Indian Journal of Pediatrics* 2017; 98: 1-11.
- 15.- Fazzi Elisa, Signorini Sabrina G, La Piana Roberta, et al. Neuro ophthalmological disorders in cerebral palsy: ophthalmological, oculomotor, and visual aspects. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2012; 54: 730–736.
- 16.- Erasmus Corrie E., Van Hulst Karen, Rotteveel Jan J., A. P. Willemsen Michel A., Jongerius Peter H. Clinical practice Swallowing problems in cerebral palsy. *European Journal Pediatrics* 2012; 171: 409–414.
- 17.- Morante R. María Mónica, Lillo S. Susana, Cubillos L. Alejandro. Impacto de las nuevas terapias en el manejo de la hipertensión en el niño con parálisis cerebral. *Revista de Medicina Clínica Condesa* 2014; 25 (2): 315-329.
18. - Fitzgerald Dominic A., Follett Jennifer, Van Asperen Peter P. Assessing and managing lung disease and sleep disordered breathing in children with cerebral palsy. *Pediatrics Respiratory Reviews* 2009; 10: 18–24.
19. - Wang Hui-Yia, Chen Chien Chiha, Hsiao Shih-Fen. Relationships between respiratory muscle strength and daily living function in children with cerebral palsy. *Research in Developmental Disabilities* 2012; 33: 1176–1182.
- 20.- Gómez López Simón, Jaimes Víctor Hugo, Palencia Gutiérrez Cervia Margarita, Hernández Martha; Guerrero Alba. Parálisis Cerebral Infantil. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría* 2013; 76 (1): 30-39.
- 21.- Madrigal Muñoz Ana. Familias ante la parálisis cerebral. *Intervención Psicosocial* 2007; 16 (1): 55-68.
- 22.- Shamsoddini Alireza, Amirsalari Susan, Hollisaz Mohammad-Taghi, Rahimnia Alireza, Khatibi Aghda Amideddin. Management of Spasticity in Children with Cerebral Palsy. *Iran Journal Pediatrics* 2014; 24 (4): 345-351.

23. - Alper I. Dai, Sefika N. Aksoy, Abdullah T. Demiryurek. Comparison of Efficacy and Side Effects of Oral Baclofen Versus Tizanidine Therapy with Adjuvant Botulinum Toxin Type A in Children With Cerebral Palsy and Spastic Equinus Foot Deformity. *Journal of Child Neurology* 2016; 31 (2): 184-189.
- 24.- Pérez Pérez H., Rubio C., Poxuelo M.R., Revert C., Hardisson A. Botulismo y toxina botulínica. *Revista de Toxicología* 2003; 20: 8-12.
- 25.- Flores Soto M.E, Segura Torres J.E. Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico. *Revista Mexicana de Neurocirugía* 2005; 6 (4): 315-326.
- 26.- Heinen A. Florian, Desloovere B. Kaat, Schroeder A. Sebastian, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *European journal of pediatrics neurology* 2010; 14: 45–66.
- 27.- Martínez Castrillo Juan C., Peña Segura José L., Sanz Cartagena Pilar y cols. Mitos y evidencias en el empleo de la toxina botulínica: espasticidad del adulto y del niño con parálisis cerebral. *Revista Neurología* 2017; 64 (10): 459-470.
- 28.- Hernández Sánchez Jorge, Chio Ming Coelho de Sa Marcus Vinicius, Arteaga Ríos Álvaro, y cols. Manejo de la espasticidad en el niño con toxina botulínica tipo A 500 unidades. Consenso Querétaro. *Revista Plasticidad y restauración neurológica* 2007; 6 (1): 63-75.
- 29.- Pascual Pascual S. I. Parálisis cerebral infantil: Tratamiento con toxina botulínica. *Vox Pediatr* 2014; 21 (2): 25-32.
- 30.- Pavone Vito, Testa Gianluca, Restivo Domneico A. Botulinum Toxin Treatment for Limb Spasticity in Childhood Cerebral Palsy. *Frontiers in Pharmacology* 2016; 7 (29): 1-6.
- 31.- Strobl Walter, Theologis Tim, Brunner Reinald, Kocer Serdar, Viehweger Elker, Pascual Ignacio. Best Clinical Practice in Botulinum Toxin Treatment for Children with Cerebral Palsy. *Review Toxins* 2015; 7: 1629-1648.
- 32.- Moyano V. Álvaro, Cubillos O. Fernando, Maldonado A. Paula, San Martín Eduardo. Toxina botulínica y su importancia en el campo de la rehabilitación. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile* 2010; 21: 319-325.
- 33.- Garcia Ribes A. Aplicación de la toxina botulínica tipo A en la parálisis cerebral infantil espástica. *Bol. Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría* 2004; 37: 38-43.

- 34.- Berumen Amor E. y cols. Consenso Nacional del Sistema de Centros de Rehabilitación Infantil Teletón (SCRIT) México en el uso de toxina botulínica tipo A para el manejo de espasticidad y otras alteraciones neuromusculares en niños. *Revista mexicana de Medicina Física y Rehabilitación* 2014; 26 (2): 45-65.
- 35.- Naumann M., Albanese A., Heinenc F., Molenaersd G., Reljae M. Safety and efficacy of botulinum toxin type A following long-term use *European Journal of Neurology* 2006; 13 (4): 35-40.
- 36.- Carraro Elena, Trevisi Enrico, Martinuzzi Andrea. Safety profile of incobotulinum toxin A [Xeomin] in gastrocnemius muscles injections in children with cerebral palsy: Randomized double-blind clinical trial. *Official Journal of the European Paediatric Neurology Society* 2016; 30:1-6.
- 37.- Santamato Andrea, Panza Francesco. Benefits and Risks of Non-Approved Injection Regimens for Botulinum Toxins in Spasticity Springer International Publishing 2017; 1-10.
- 38.- O' Flaherty Stephen J, Janakan Vyshnavi, Morrow Angela M., Scheinberg Adam M., Waugh Mary Clare A. Adverse events and health status following botulinum toxin type A injections in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2011; 53: 125–130.
- 39.- Lillo S. Susana, Haro D. Mariana. Usos prácticos de la toxina botulínica en niños y adolescentes en medicina física y rehabilitación. *Revista Médica Clínica Las Condes*.2014; 25 (2): 209-223.
- 40.- Nahma Nickolas J., Grahamb H. Kerr, Gormley Jr Mark E., Georgiadis Andrew G.. Management of hypertonia in cerebral palsy. *Ortopedics* 2017; 29 (80): 2-8.
- 41.- Novak Iona, Mcintyre Sarah, Morgan Catherine, et al. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2013; 55: 885–910.
- 42.- Oliel Noemi Dahan, Kasaa Bahar, Montpetit Kathleen, Hamdy Reggie. Effectiveness and Safety of Botulinum Toxin Type A in Children with Muscleskeletal Conditions: What Is the Current State of Evidence?. *International Journal of Pediatrics* 2012; 1-16.
- 43.- NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-220-SSA1-2002. Instalación y operación de la Farmacovigilancia. Estados Unidos Mexicanos, Secretaría de Salud
- 44.- Ley General de Salud. México: Diario oficial de la federación, 7 de febrero de 1984 y sus reformas y adiciones hasta el 19 de enero 2004.
- 45.- Calderón Cecilia, González Antequera Jorge, Herrera Luis Eduardo y cols. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia. Guía de farmacovigilancia para el reporte de eventos adversos en investigación clínica. http://www.cofepris.gob.mx/az/documents/guia_estudios_clinicos_1_1_.pdf

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

NSS: _____

EDAD: _____ SEXO: _____

DIAGNOSTICO: _____

PESO EN KG: _____

FECHA DE ADMINISTRACION DE TB:

NUMERO DE APLICACIÓN DE TB: _____

DOSIS DE APLICACIÓN DE TOXINA:

- UNIDADES POR SESION: _____
- UNIDADES POR KG PESO: _____

PRESENCIA DE REACCION ADVERSA: SI NO

TIPO DE REACCION ADVERSA: _____

SEVERIDAD DE REACCION ADVERSA: _____

FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:

