

11245



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES DE POSTGRADO

HOSPITAL DE TRAUMATOLOGIA Y ORTOPEDIA  
"DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ"  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TEMA

PARALISIS CEREBRAL INFANTIL  
(EFECTOS DE LA TOXINA BOTULINICA TIPO "A" EN  
ESPASTICIDAD DE MUSCULOS ADUCTORES)

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO  
DE ESPECIALISTA EN  
"TRAUMATOLOGIA Y ORTOPEDIA"

PRESENTA

DR. GILDARDO ALVARADO ESTRADA

ASESOR: DR. SALVADOR ANTONIO ARTEAGA DOMINGUEZ  
DR. ENRIQUE ESPINOSA URRUTIA



IMSS

México.

2004



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.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

**AUTORIDADES MÉDICAS**

**DR. RAFAEL RODRIGUEZ CABRERA**  
DIRECTOR DEL HOSPITAL DE TRAUMATOLOGIA "DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ".  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO TRAUMATOLOGIA Y ORTOPEdia.

**DR. ALBERTO ROBLES URIBE**  
DIRECTOR DEL HOSPITAL DE ORTOPEdia "DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ"

**DR. ENRIQUE ESPINOSA URRUTIA**  
JEFE DE DIVISION DE EDUCACION MEDICA E INVESTIGACION EN SALUD HOSPITAL DE ORTOPEdia "DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ"

**DR. GUILLERMO REDONDO AQUINO**  
JEFE DE DIVISION DE EDUCACION MEDICA E INVESTIGACION HOSPITAL DE TRAUMATOLOGIA " DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ."

**DR. ENRIQUE GUINCHARD Y SANCHEZ**  
SUBJEFE DE DIVISION DE EDUCACION MEDICA E INVESTIGACION HOSPITAL DE ORTOPEdia "VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ"

**DR. ROBERTO PALAPA GARCIA**  
SUBJEFE DE DIVISION DE EDUCACION MEDICA E INVESTIGACION HOSPITAL DE TRAUMATOLOGIA " DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ ".

**DR. SALVADOR ANTONIO ARTEAGA DOMINGUEZ**  
ASESOR DE TESIS ESPECIALISTA EN ORTOPEdia, MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL DE ORTOPEdia "VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ "

**DR. GILDARDO ALVARADO ESTRADA**  
MEDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE ORTOPEdia Y TRAUMATOLOGIA HOSPITAL TRAUMATOLOGIA Y ORTOPEdia "VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ ".



HOSPITAL DE TRAUMATOLOGIA Y ORTOPEdia "DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ"  
JEFATURA DE DIVISION DE EDUCACION MEDICA E INVESTIGACION

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Dr. Alvarado Estrada

GILDARDO

FECHA: 01-MARZO-2004

FIRMA: \_\_\_\_\_

**DEDICATORIA**

**A DIOS:**

**Por Todo lo que me ha Dado, su Amor y Perdón**

**A MIS PADRES**

**Por su Apoyo, Ayuda y sobretodo Entereza**

**A MI ESPOSA, JUDITH VERONICA**

**De quien tanto Apoyo, Consejos y Comprensión  
Recibí en los momentos más Difíciles**

**A mi Hijo, YAHIEL SEBASTIAN**

**Quien llegó dando Luz a Mi Vida, e impulsándome  
A continuar en mi Preparación**

**A mis Hermanos**

**Que de una u otra forma estuvieron conmigo  
A lo largo de Mi Carrera**

**A la VIDA**

**Por Permitirme SER y DISFRUTAR**

## INDICE

CONTENIDO:	Págs.
1- ANTECEDENTES CIENTIFICOS	4
2- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA E HIPOTESIS	12
3.- OBJETIVOS	13
4.- MATERIAL Y METODOS	14
5.- RESULTADOS	15
6.- DISCUSION	23
7.- ANEXOS	25
8.- BIBLIOGRAFIA	26

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La Parálisis Cerebral Infantil ( PCI) se define como un conjunto de trastornos del sistema motor o de la postura no progresivos, aunque con frecuencia cambiantes, consecuencia de alteraciones del cerebro con fases tempranas de su desarrollo.<sup>1,2,3</sup> En la bibliografía neurológica se define como una “ Encefalopatía Estática”. Hay un déficit anatómico fijo que puede llevar a una enfermedad progresiva en el niño en crecimiento, debido a un desequilibrio mantenido de las fuerzas musculares, siendo en este momento la lesión neurológica irreversible.<sup>3</sup>

Las unidades de cuidados intensivos neonatales consiguen actualmente sacar adelante más niños prematuros y debajo peso al nacer que hace años; estos niños son más proclives que otros a tener lesiones neonatales o defectos prenatales lo que lleva a un aumento del número de niños con parálisis cerebral. Ahora se consiguen salvar más niños con pesos inferiores a los 1.500 gr. La Parálisis cerebral es 27 veces más frecuente en niños con peso igual o inferior a 1.500 gr. que en aquellos que pesan más de 2.500 gr.

La PCI se divide en: Espástica, es la forma más frecuente y ocurre en 65% de los pacientes. La forma Atetoide es la segunda forma de presentación en 25% de los casos, esta a su vez se divide en Atetoide Tensional, Distonía, Corea, Balismo y Rigidez. Menos del 3% de los pacientes padecen la presentación Atáxica y las más raras formas Hipotónicas y temblorosas. Las lesiones cerebrales que causan alteraciones en los movimientos o en la postura se producen primariamente en cuatro áreas: Corteza Cerebral (espasticidad), Tronco o Base del Encéfalo (Atetosis), el Cerebelo (Ataxia) y el Daño Cerebral Difuso (mixto).

Desde la fecundación hasta la primera infancia el cerebro inmaduro es muy sensible por lo que la Etiología es muy amplia. El resultado de la agresión depende, más que de su naturaleza, del momento de maduración del sistema Nervioso. Las causas de PCI pueden ser:

1. **Causas Prenatales:** Comprenden desde la concepción hasta el comienzo del parto, dentro de las causas de este periodo se encuentran los defectos congénitos, como ausencia del cuerpo calloso. Afecciones Intrauterinas del grupo TORCH (toxoplasma, rubéola, citomegalovirus y herpes), SIDA. Enfermedades Maternas como Diabetes, Preeclamsia o Enfermedades Infecciosas pueden provocar PCI. La Eritroblastosis Fetal era anteriormente una causa frecuente, actualmente el uso de anticuerpos anti RH maternos ha hecho que sea extraordinariamente rara. Otras causas, la Anoxia fetal por Ruptura de Placenta, Infartos Placentarios, Neumonías Maternas o Enfermedad Cardiorrespiratorias, dependencia al alcohol, drogas (crack). El 2% son consecuencias de alteraciones Cromosómicas, que se asocian a migración neuronal y provocar espasticidad simétrica. En algunas familias se ha descrito una región de homocigosis en el brazo largo del cromosoma 2 que codifica un grupo de proteínas que intervienen en el desarrollo del Sistema Nervioso Central.
2. **Causas Peri natales o Natales:** periodo que comprende desde el inicio del parto hasta el séptimo día después del nacimiento. Estas causas han disminuido gracias a las mejoras habidas en los cuidados obstétricos. Incluyen traumatismos o asfixia durante el parto; accidente cerebrovascular del feto durante un episodio de eclampsia de la madre. La prematuridad es, con mucho, la causa natal más frecuente, por tener el cerebro más inmaduro y susceptible a la asfixia, el aparato respiratorio se encuentra asimismo menos desarrollado y puede ser incapaz de asimilar el oxígeno suficiente a través del árbol traqueobronquioalveolar.
3. **Causas postnatales:** las más frecuentes son las infecciones del Sistema Nervioso Central (encefalitis y meningitis), gracias a las medidas para el control de la infección, tales como la inmunización, los antibióticos, y otras medidas farmacológicas sea visto en franco descenso. Otra de las causas se encuentran los traumatismos craneoencefálicos por accidentes en vehículos automotores y por maltratos.



#### 4. Clasificación de la PCI:<sup>1,2,3</sup>

##### a) Clasificación Sindrómica:

- Espasticidad
- Dystonia
- Corea
- Atetosis
- Ataxia.

##### b) Clasificación clínica:

- Tetraplejía Espástica
- Diplejía Congénita: - Espástica
  - Atáxica
- Hemiplejía
- Parálisis Cerebral Discinética
- Parálisis Cerebral Atáxica: - Diplejía Atáxica
  - Ataxia Simple
  - Síndrome del Desequilibrio

##### Clasificación Sindromica:

La PCI puede clasificarse según el tipo predominante de trastorno del movimiento con que se presente. En general cursan con espasticidad, dystonia, corea, atetosis o ataxia. Es frecuente que en un paciente coexistan dos o tres de estos síndromes.

- 1.- Espasticidad: es un trastorno en el que el tono muscular se incrementa dependiendo de la velocidad con que se estire pasivamente el músculo. Es frecuente en la semiología de la PCI que afecte más a las extremidades inferiores. Cursan con datos clínicos de afectación de primera neurona: paresia, hiperreflexia y reflejos plantares flexores.
- 2.- Dystonia: se caracteriza por la contracción simultánea de músculos agonistas y antagonistas, lo que provoca movimientos de torsión repetitivos o posturales anormales. Los movimientos distónicos en la PCI pueden aumentar con la edad, ya que la mielinización de los ganglios basales se lleva a cabo principalmente tras

en nacimiento, de modo que si la agresión es muy temprana solo se manifestará una vez que el sistema extrapiramidal haya madurado.

- 3.- Corea: se caracteriza por movimientos bruscos, irregulares, que se distribuyen de manera anárquica que afectan a la cara y las extremidades. Los pacientes son incapaces de mantener posturas voluntariamente. Como en el caso de la distonía, puede manifestarse de manera tardía o aumentar con la edad.
- 4.- Atetosis: es un trastorno que origina movimientos lentos raptantes de la musculatura apendicular. Se produce por afectación de los ganglios basales, que consiste en la aparición de una red de fibras mielinizadas que alteran el patrón estriado normal del putamen y el caudado, dándole un aspecto parecido al del mármol. Afecta también al tálamo y se asocia a atrofia neuronal, gliosis y necrosis cortical laminar.<sup>2</sup>

#### Clasificación Clínica (anatómica):

Se debe identificar la localización topográfica o la región anatómica del cuerpo afectado por el trastorno del movimiento. En la mayoría de los casos estas clasificaciones se refieren a los pacientes con espasticidad; sin embargo los otros tipos clínicos tales como la atetosis pueden afectar a localizaciones topográficas más específicas. Según las extremidades afectadas, la PCI puede ser:

- a) Monoplejía: solo está afectada una de las extremidades, bien sea de las superiores o las inferiores; este tipo es extremadamente raro y se suele observar tras una meningitis. Frecuentemente el niño se pondrá de puntillas sobre el lado ipsilateral y adoptará una actitud típica con la extremidad superior ipsilateral.
- b) Hemiplejía: están afectadas ambas extremidades del mismo lado. Típicamente la extremidad superior está más afectada que la inferior. Dado que están lesionadas tanto el área motora como sensitiva, los pacientes con Hemiplejía Espástica presentan alteraciones sensitivas en las extremidades afectadas. Estas alteraciones sensitivas no suelen afectar la percepción al dolor y a la temperatura, sino que suelen afectar a la sensibilidad fina. Los síntomas se manifiestan de forma tardía, tras un periodo llamado de luna de miel. Pueden observarse al cuarto mes de vida cuando el niño comienza a

utilizar la mano sana en detrimento de la afectada. Este dato es patognomónico a esta edad, pues la preferencia manual no se desarrolla hasta el segundo año. Con el paso del tiempo la alteración de la extremidad superior se hace más evidente, con tendencia a mantener el puño cerrado, incluyendo el pulgar, por aumento del tono o por disminución de la movilidad. La afectación del miembro inferior se constata cuando se inicia la marcha que está retrasada respecto a los niños sanos. El trastorno evoluciona hacia el mantenimiento de la muñeca en pronación y el antebrazo en flexión forzada. Es frecuente la presencia de movimientos atetósicos de la mano. El pie se deforma en equinovaro, por lo que la marcha se realiza con abducción y circunducción de la extremidad inferior.

- c) Diplejía: la diplejía espástica se observa típicamente en los niños prematuros con peso al nacer de 448 a 1.344 grs. Se produce por una pérdida del flujo sanguíneo en la región periventricular. Las extremidades inferiores son más afectadas que las superiores.
- d) Triplejía: No existe ninguna parálisis cerebral con triplejía.
- e) Tetraplejía: Las cuatro extremidades están afectadas por igual.<sup>2,3</sup>

#### Fisiopatología de la Parálisis Cerebral Infantil:

Como se ha señalado anteriormente, la espasticidad consiste en un aumento del tono muscular que depende de la velocidad de estiramiento pasivo del músculo. El tono muscular está regulado por neuronas supraespinales (tracto piramidal, vestibuloespinal, rubroespinal y reticuloespinal) y por neuronas espinales (motoneuronas, neuronas procedentes del huso neuromuscular e interneuronas), la activación de un músculo puede resumirse de la siguiente manera:

- 1- El impulso nervioso se transmite de la motoneurona alfa que inerva el músculo agonista y se activa, al tiempo que se inhiben las motoneuronas de los músculos antagonistas.
- 2- De los husos neuromusculares parten las fibras nerviosas, las que activan directamente las motoneuronas de los músculos agonistas e inhiben por medio de interneuronas las motoneuronas de los músculos antagonistas (inhibición recíproca). Además, existen neuronas que inhiben presinápticamente las neuronas Ia.

- 3- De los órganos tendinosos de golgi salen fibras nerviosas 1b que inhiben mediante interneuronas las motoneuronas de los músculos agonistas (inhibición no recíproca) y activan directamente la de los músculos antagonistas.
- 4- Existen fibras axoaxónicas que inhiben presinápticamente la actividad de las motoneuronas alfa.

En la actualidad se piensa que la espasticidad es provocada por las neuronas supraespinales y por las interneuronas. En la espasticidad existe una disminución de la inhibición presináptica de las neuronas 1a y una disminución de la inhibición no recíproca por las neuronas 1b. En la espasticidad de la PCI intervienen mecanismos dependientes de neuronas espinales; se ha sugerido la existencia de disminución en la inhibición recíproca, la mediada por las neuronas 1a sobre los músculos antagonistas. Myklebust et al. Comprobaron que en condiciones normales la flexión dorsal rápida del pie desencadenaba una respuesta miotática de estiramiento registrada mediante electromiografía en el músculo soleo, pero no en el tibial anterior. Sin embargo, en PCI esta respuesta se registra en ambos músculos.

Se ha visto que el reflejo "H" (expresión indirecta de la actividad de la motoneurona Alfa), que en condiciones normales es inhibido por la vibración aplicada sobre el tendón, disminuye menos en los casos de PCI, probablemente por disminución de la inhibición presináptica sobre las motoneuronas Alfa. Finalmente se ha observado que el mecanismo de inhibición no recíproca está también alterado, de modo que contribuye a la génesis de la espasticidad.

#### Tratamiento:

A la hora de tratar una PCI es preciso tener en cuenta diversos factores:

- 1.- La exactitud del trastorno es esencial, ya que diversos trastornos metabólicos pueden simular una PCI.
- 2.- Debe diagnosticarse correctamente el síntoma. Por ejemplo, es preciso diferenciar la espasticidad de la distonía o determinar si ambos síntomas coexisten.
- 3.- El enfoque del tratamiento ha de ser interdisciplinado o implicar diversos especialistas, Ortopedistas, Neurólogos, Psicólogos y Rehabilitadores.

Los diferentes tratamientos se han dividido en tres grupo:

- 1.- Tratamiento Medico - a) Medicamentoso  
-b) Rehabilitación
- 2.- Tratamiento Quirúrgico
- 3.- Fisioterapia
- 4.- Tratamiento con Toxina Botulínica Tipo "A"<sup>3</sup>

La aplicación de Toxina Botulínica Tipo "A" ha hecho que la utilización de Alcohol, Fenol y Anestésico local ha disminuido notablemente. Los objetivos del tratamiento es la mejoría de la función articular sin provocar debilidad; la mejoría estética o la disminución de la hipertonia para facilitar los cuidados personales del paciente. La aplicación de Toxina Botulínica en el tratamiento de PCI es reciente. Es eficaz para tratar la hipertonia, sobre todo en su forma espástica, que forma parte de este grupo de alteraciones. Al mejorar la espasticidad disminuyen las deformidades articulares y mejorar el funcionamiento de las articulaciones y la marcha. Las indicaciones con este tratamiento son:

- 1.- En el miembro Superior el pulgar en flexión o aducción forzada, cualquier postura anómala de la muñeca que limite el funcionalismo de la mano y la flexión forzada de codo.
- 2.- En el Miembro Inferior la Espasticidad de los Aductores, el pie equino espástico y la deformidad dinámica en la rodilla mayor de 20 grados que interfieran con la marcha.<sup>4,5,6</sup>

La Toxina Botulínica es sintetizada en el citoplasma del Clostridium Botulinum (bacteria anaeróbica). Existen 07 serotipos diferentes de toxina A, B, C, D, E, F y G, de las cuales la tipo "A" es la más potente y actúa en seres humanos. El complejo Toxina Botulínica Tipo "A" ( 9000 kDa de PM ) está compuesto por dos subunidades (450 kDa ) cada una de las cuales está compuesta a su vez por una fracción tóxica (2 cadenas polipeptídicas unidad por 1 enlace bisulfuro ) de 150 kDa y otra fracción no tóxica ( hemaglutinina + moléculas no tóxicas ) de 300 kDa. La fracción tóxica se activa mediante una transformación que comprende desdoblamiento de la estructura en dos cadenas, una pesada de 100 kDa y otra liviana de 50 kDa asociada a un átomo de Zn.

El mecanismo de Acción de las Toxinas Botulínica es un potente inhibidor, de uso local, altamente específico que produce un efecto de denervación química por bloqueo de la liberación del neurotransmisor (acetilcolina) a nivel de la placa motora. En estado normal, los impulsos nerviosos recibidos en la unión neuromuscular son transmitidos mediante la liberación de acetilcolina provocando la contracción muscular. La contracción hiperactiva del músculo se caracteriza por la excesiva estimulación del nervio y el consecuente aumento de la liberación de acetilcolina.

Una vez inyectada la Toxina, se une al terminal nervioso motor presináptico través de receptores selectivos de alta afinidad hacia el serotipo "A". La unión dominante desarrollada con la cadena pesada de la fracción tóxica del complejo es la selectiva para las terminaciones nerviosas colinérgicas. Es de suma importancia que en la toxina se encuentre en perfecto estado los enlaces bisulfuro (no desnaturalizada) en el momento de la unión ya que en caso contrario, la cadena liviana (toxica) no ingresará y no se obtendrá efecto alguno.

El pase al interior de la célula se produce por un mecanismo de endocitosis, independiente de la concentración de Calcio, parcialmente dependiente de la estimulación del nervio u dependiente energéticamente ( los medios ácidos aceleran el proceso y el enfriamiento lo retarda ). Una vez dentro del citoplasma, se produce uniones disulfuro por peptidasas Zn dependientes provocando la separación de las fracciones de la toxina y activación de la misma. Posteriormente se produce una translocación de la cadena liviana desde el endosoma hacia el interior del citoplasma donde disrumpe la unión normal de las vesículas de acetilcolina en la membrana terminal del axón evitando, por consiguiente, la liberación del neurotransmisor.

En la unión normal de las vesículas de acetilcolina en la membrana terminal del axón participante alrededor de 12 proteínas. De estas las bloqueadas por toxina botulínica son las siguientes:

- La VAMP / sinaptobrevina ( sitio de la unión de la vesícula )
- La SNAP / 25 ( sitio de unión en la membrana terminal ) y
- La syntaxina ( proteína del complejo de membrana )

La evidencia indica la denervación química de la unión neuromuscular es un proceso totalmente reversible, ya que luego de inyección de Toxina Botulínica se produce una expansión de la región muscular postsináptica y una estimulación para el desarrollo de terminales colaterales.<sup>5,6,7,8,9,10</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso de la Toxina Botulínica Tipo "A" aplicada intramuscularmente, ha probado su eficiencia como relajante muscular, ya que bloquea la liberación de la Acetilcolina a nivel de la placa neuromuscular, produciendo una denervación química transitoria del músculo involucrado. por lo que su aplicación en los músculos aductores en los pacientes con PCI, facilita movilidad de la cadera afectada, y las condiciones higiénicas genitourinarias que permite una mejor evolución del padecimiento y su integración de la sociedad.

¿La toxina botulínica tipo A, aplicada a dosis de 100 a 200 U puede producir una relajación significativa de los aductores en pacientes con PCI?

## HIPÓTESIS GENERAL

La aplicación de Toxina Botulínica Tipo "A" en músculos aductores espásticos en niños con PCI mejoraría de manera significativa el desequilibrio muscular.

## OBJETIVOS

### Objetivo Principal:

El Objetivo Principal de este estudio es evaluar la eficacia de la Toxina Botulínica Tipo "A" en la Población con PCI de 5 – 12 años con Espasticidad de los Músculos Aductores.

### Objetivo Secundario:

- 1- Describir la evolución clínica en paciente pediátricos de 5 – 12 años con PCI con Espasticidad de los Músculos Aductores posterior a la aplicación de la Toxina Botulínica Tipo "A"
- 2- Evaluar por medio de Escalas Estándar el manejo clínico (evaluación clínica) a pacientes pediátricos de 5 – 12 años tratados con Toxina Botulínica previo a la aplicación y en 02 consultas subsecuentes posteriores a su aplicación con intervalo de tiempo de 01 meses hasta los 03 meses, evaluando:
  - Grado de deformidad en Aducción de la Cadera a 90° de flexión y en rodillas a 90°.
  - Grado de abducción de las caderas posterior a la aplicación de Toxina Botulínica, con caderas en flexión a 90° y rodilla en flexión a 90°.



## MATERIAL Y METODOS

Se realizará un estudio prospectivo, observacional, longitudinal, en 15 pacientes pediátricos de 5 – 12 años portadores de PCI, detectados previamente en la consulta externa de pediatría del HOVFN a quienes no se les ha realizado ningún tratamiento. A quienes se les producirá relajación de los músculos aductores con la aplicación de Toxina Botulínica Tipo “A” Intramuscular; para en mejoramiento de las condiciones higiénicas genitourinarias, facilitar la movilidad de la cadera afectada y que me permita una mejor evolución del padecimiento.

La Toxina Botulínica Tipo “A” tiene una presentación en forma cristalina, que viene en frasco de vidrio estériles, conteniendo cada uno 100 unidades de Clostridium Botulinum Tipo A Liofilizado; el frasco ampolla al vacío, estéril, se presenta como un tenue precipitado depositado en el fondo del frasco; debe ser diluido en solución Fisiológica 0.9 %. Después de aspirar el diluyente, debe tenerse precaución al inyectarlo en el frasco dado que la toxina es desnaturalizada por agitación o efervescencia violenta. Debe ser almacenada en contenedor de 2 a 8 grados y utilizarse dentro de las 04 hrs. después de su reconstitución.

TABLA DE DILUCIÓN

Diluyente Adicional	Dosis Resultantes / 0.1 ml.
1.0 ml	10 Unidades
2.0 ml	5 //
4.0 ml	2.5 //
8.0 ml	1.25 //

La aplicación de la Toxina se realizará directamente en los músculos Aductores Espásticos que se desean beneficiar, las dosis varían entre 10 y 250 Unidades, cuidando que no sean más de 300 U. El sitio de la aplicación se realizará de acuerdo al Mapeo (anexo). Los efectos aparecen entre 3 y 7 días después de la inyección y la duración de los efectos es de semanas con una rango de entre 16 – 18 semanas. Bloqueando la conducción neuromuscular ligándose a los sitios receptores de las terminales de nervios motores, entrando en las terminales nerviosas e inhibiendo la liberación de acetilcolina.

La dosis se determina 12 U X Kg. en niños Menores de 15 años, no se administrará a niños menores de 2 años por la falta de Inmunidad (anexo Cartilla Nacional de Vacunación); la dosis tipificada como máxima en pacientes pediátricos es de 300 U en total.

#### DEFINICIÓN DE VARIABLES

Pacientes pediátricos de 5 - 12 años se valorará el grado de abducción de las caderas de 0° a 30° posterior a la aplicación de la Toxina Botulínica Tipo "A" con rodillas a 90° de flexión y caderas a 90° de flexión a los 30 y 90 días.

##### a).-Variable Independiente

Pacientes pediátricos masculino y femenino de 5 - 12 años con PCI seleccionados clínicamente, con enfermedad espástica con contractura en aducción de los aductores de caderas, vírgenes a tratamiento y con problemas de higiene genitourinario que acepten el tratamiento.

##### b).- Variable Dependiente

- Relajación de los músculos aductores de la cadera de más de 10° con respecto a su posición original
- Mejoramiento de los arcos de movilidad de la cadera

### CRITERIO DE INCLUSIÓN

- a) Pacientes de ambos géneros con PCI que presentan deformidades espásticas de los músculos aductores que interfieren en la postura y los hábitos higiénicos.
- b) Población de niños y niñas de 5 - 12 años con PCI que no hayan recibido tratamiento.
- c) Deberá suscribir los padres o tutor del paciente el consentimiento informado, que se obtendrá antes de la realización de cualquier procedimiento específico de este protocolo.
- d) No serán indispensable los estudios EMG (electro miografía), sin embargo, si el paciente en su historia clínica refiere tenerlos deberán ser enunciados y registrados los resultados obtenidos en el reporte del caso.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a) Pacientes que clínicamente se sospeche o esté confirmado patologías preexistentes, insuficiencia renal, hepáticas, en aparato respiratoria (alto o bajo); malformaciones congénitas, hematológicas y oncológicas.
- b) No estar medicándose con antivirales (mínimo 72 horas de retiro del medicamento antiviral antes del ingreso al estudio).
- c) Que presenten otro tipo de distonías conocidas.
- d) Pacientes que hayan participado en un programa o estudio previo empleando la Toxina Botulínica a dosis múltiples o repetidas.
- e) Que hayan manifestado respuestas idiosincráticas de sensibilidad al medicamento en ensayo.
- f) Pacientes que no radiquen en el D. F. o área Metropolitana.

## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- a) Pacientes que no cumplan con los criterios de reclutamientos.
- b) Pacientes cuyos padres o tutores decidan voluntariamente no continuar con el tratamiento.
- c) Cuando aparece un evento adverso durante el estudio, el cual requiere atención, confirmación, y comunicación para su selección.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	BIAS			
	0	36	90	120
RECLUTAMIENTO DE PACIENTES	X			
HISTORIA CLINICA	X			
APLICACIÓN DE LA TOXINA	X			
EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES		X	X	
ANLISIS DE DATOS				X
REDACCION				X
INFORME				
				X

## ASPECTOS ETICOS

Se trata de un estudio experimental en el cual se va a aplicar Toxina Botulínica Tipo "A" intramuscularmente a pacientes con PCI para relajar (provocar flacidez) los músculos aductores. El efecto de este compuesto como denervante químico está plenamente probado en pacientes espásticos y en cirugía cosmética, conociéndose plenamente su farmacocinética, su farmacodinamia, sus efectos colaterales y efectos adversos. En el presente estudio se probará el beneficio de los pacientes pediátricos con PCI utilizando el compuesto relajante mencionado.

De acuerdo a lo que dicta la Ley General de Salud, artículos y declaración de Helsinki de 1975, no se está experimentando con una sustancia nueva ni se está poniendo en riesgo la vida ni la función de los individuos en estudio. En caso de que el tratamiento propuesto no brinde los beneficios esperados, tampoco entorpecerá la evolución del padecimiento.

Todos los participantes firmarán carta de consentimiento informado y tendrán vigilancia médica continua e ininterrumpida.



## RESULTADOS

Se analizaron 15 pacientes de los cuales 08 (53.3%) eran Hombres y 07 (46.6%) Mujeres que presentaban PCI ( Encefalopatía Hipoxiaca ) en un periodo de 04 meses comprendiendo los meses de Septiembre a Diciembre del 2003. Los pacientes fueron seleccionados con previa valoración por Médicos del Servicio de Pediatría del Hospital de Ortopedia Victorio de la Fuente Narváez , sin presentar antecedentes de tratamientos previos, presentando deformidad en Adicción de Cadera en un rango de 0 a 15° y en Flexión de 30 a 100°.

Los pacientes analizados presentaban un promedio de edad de 08 años y un rango de 5 a 12 años , con una media de 8 años y moda de 8.25. De los antecedentes personales de importancia que presentaban estos pacientes se encontró que 03 ( 20% ) presentaban Pie Equino Varo Adueto Bilateral; 02 (13.3 ) SX de Down; en relación al Trabajo de parto Todos fueron obtenidos por Parto Eutócico presentando una edad gestacional de 07 meses, con una rango de 6 a 9 meses y al momento del parto se les encuentra un peso con un rango de 1200 a 3000 grs. 02 de los niños presentaron Crisis Convulsivas, 01 a partir de las 02 semanas del parto requiriendo de la administración de Difenilhidantoinato de Sodio y Fenobarbital hasta la edad de 1ª 8/12; y 01 a la semana siendo tratado con Valproato de Sodio. De los antecedentes maternos presentaban 01 con antecedentes de Crisis Convulsivas estando en tratamiento a base de Carbamazepina, que al momento del parto presenta Hipoxia Neonatal; 02 madres presentaron durante el embarazo TORCH ; 01 Madre presentaba antecedentes de Poliomieltis y 01 con antecedentes de Seudotumoración Uterina (miomatosis).

Los pacientes fueron citados para la aplicación de la Toxina Botulínica Topo A (BOTOX) cada Viernes del mes de Septiembre del 2003 a la Consulta Externa del Servicio de Pediatría del Hospital de Ortopedia "Victorio de la Fuente Narváez" del INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL. Los pacientes fueron colocados en las mesas de exploración y realizando asepsia y antisepsia a nivel de los miembros pélvicos y colocación de campos estériles se realiza la localización del Punto Motor Primario a nivel de los Músculos Aductores Bilateralmente ( según Anexo 01) se realiza la preparación de la Toxina Botulínica con la aplicación de 1.0 ml. a un vial sin realizar agitación para evitar efervescencia e inactivación de la toxina aplicándose a una dosis

con un rango de 100 a 250 UI en forma bilateral a nivel de los músculos aductores. Durante la aplicación No se presentaron inconvenientes para su aplicación así como sin presentarse reacciones secundarias.

Los pacientes fueron citados los viernes de los Meses de Octubre y Diciembre para evaluar los resultados siendo estos a los 30 días de su aplicación, una mejoría en 03 niños (20%) de 15° de Abducción de las caderas siendo en un inicio de 0 a 5°; en 05 niños (33.3%) hubo mejoría de 20° siendo al inicio de 0 a 10°; en 03 niños (20%) hubo mejoría de 25° siendo al inicio de 0°; en 03 niños (20%) hubo mejoría de 30° siendo al inicio de 10° de abducción de las caderas bilateralmente; 01 niño (6.6%) presentó una mejoría de 35°, siendo al inicio de 15°. No se presentaron complicaciones en el sitio de la aplicación de la Toxina ni efectos Secundarios. Posteriormente se citaron a los 90 días para de nuevo ser valorados apreciándose los siguientes resultados: 06 niños (40%) presentaron una mejoría de 45° de Abducción de las Caderas; 06 niños (40%) mejoraron 50° de Abducción y 03 niños (20%) presentaron una mejoría de 55°.



**APLICACIÓN DE TOXINA BOTULINICA A NIÑOS CON PCI CON  
ESPASTICIDAD DE MUSCULOS ADUCTORES**

NUMERO DE NIÑOS	PREVIO A LA APLICACIÓN DE TOXINA	RESULTADOS A 30 DIAS
-----------------	--	-------------------------

3	0-5°	15°
5	0-10°	20°
3	0°	25°
3	10°	30°
1	15°	35°

**RESULTADOS A 90 DIAS DE APLICACIÓN DE TOXINA BOTULINICA**

NUMERO DE NIÑOS	GRADOS DE ABDUCCION
-----------------	---------------------

6	45°
6	45°
3	55°

## DISCUSION

El mecanismo de acción de la Toxina Botulínica Tipo "A" es un potente inhibidor, se uso local, altamente específico que produce un efecto de denervación química por bloqueo de la liberación del Neurotransmisor (acetilcolina ) a nivel de la placa motora. En estado normal, los impulsos nerviosos recibidos en la unión neuromuscular son transmitidos mediante la liberación de acetilcolina provocando la contracción muscular. La contracción hiperactiva del músculo se caracteriza por la excesiva estimulación del nervio y el consecuente aumento de la liberación de acetilcolina.

La aplicación de Toxina Botulínica Tipo "A" en Pacientes Pediátricos portadores de PCI con Espasticidad de Músculos Aductores, es un excelente opción para mejorar las condiciones Físicas e Higiénicas Genitourinarias; como lo refieren Show y col, al realizar un estudio en Canadá en 1990; mejorando las condiciones al realizar de manera conjunta Rehabilitación Física, prolongando los efectos de la Toxina en la Abducción de las Caderas mayor tiempo y de continuar es probable la mejoría de manera permanente.

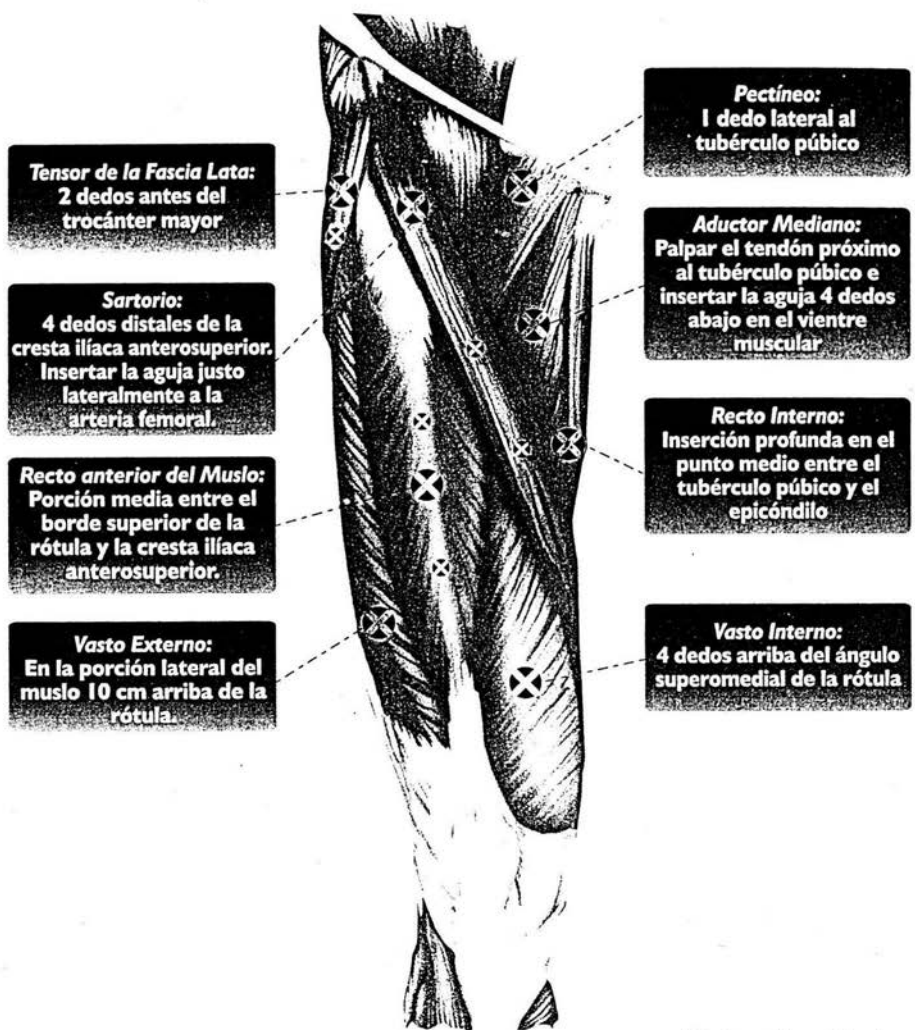
Los resultados obtenidos se aprecian comparados al inicio de la aplicación de la Toxina de 5° - 15°, y valorados posteriormente a los 30 días hubo una mejoría de 15° - 35° y a los 90 días de 45° - 55°; sin referirse efectos secundarios por parte de los familiares, comparados con los resultados obtenidos por Thomas Cava y col; donde se presentaron reacciones secundarias como Eritema en el sitio de la aplicación y Fatiga Temporal muscular; otros investigadores reportan Nauseas y Vómito. Esto probablemente debido a una mala dosificación de la Toxina Botulínica así como a probablemente una patología agregada al momento de su aplicación.

En la valoración de la Espasticidad de los músculos Aductores se aprecia una mejoría notable a las 04 semanas se la aplicación de la Toxina con una disminución del Tono Muscular, esto comparado con los estudios de investigación realizados por Cava y col; los cuales reportan mejoría a las 6 semanas y su máximo efecto de la Toxina a los 3 - 6 meses comparado con el presente estudio el cálculo de la dosificación de la Toxina se realiza de manera estricta y la localización del sitio de aplicación del Punto Motor Primario ( anexo 1 ). Esta mejoría se encuentra reportada en estudios realizados

por DAS Y PARK en 1989 los cuales aplicaron la Toxina a pacientes pediátricos con Hemiplejia Espástica.

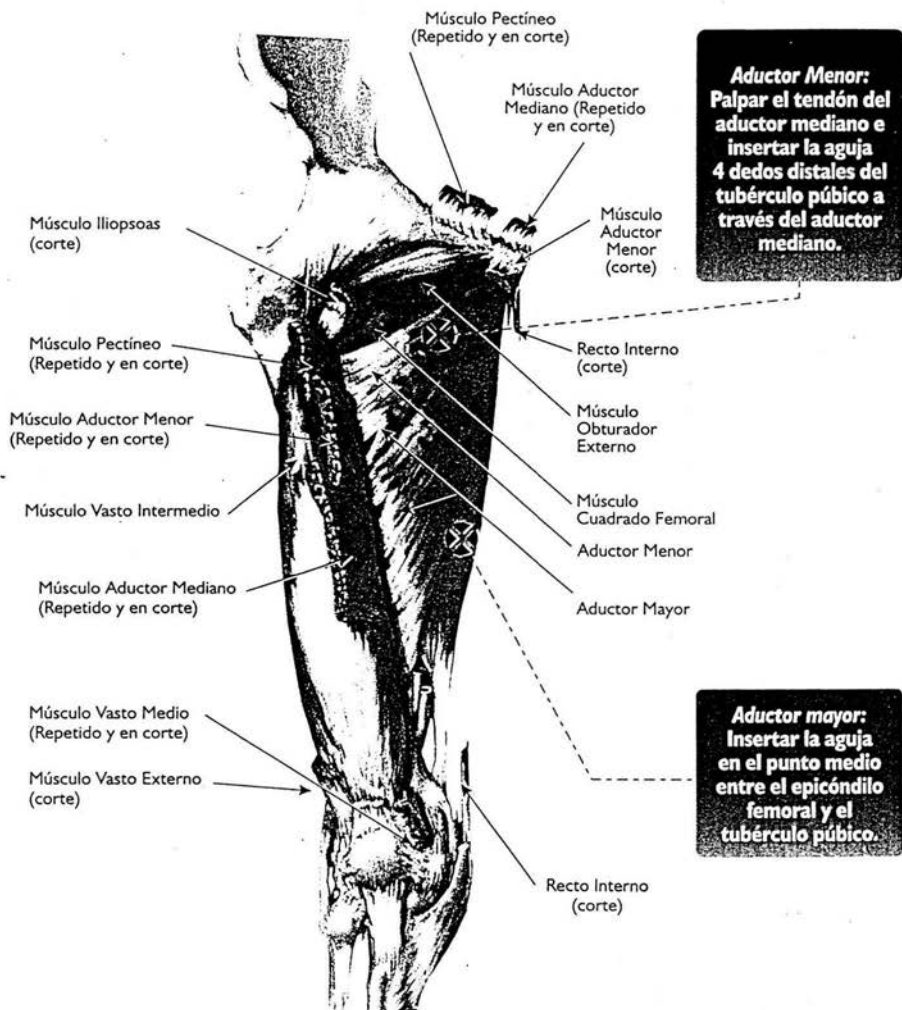
Podemos afirmar que los resultados en pacientes pediátricos portadores de PCI con Espasticidad de Músculos Aductores tienen un futuro muy alentador para mejorar sus condiciones Físicas y de Higiene Genitourinarias posterior a la aplicación de Toxina Botulínica Tipo "A" evitando los Altos Riesgos a la Intervención Quirúrgica y Anestésica. Desafortunadamente el alto Costo de la Toxina la hace un recurso material inalcanzable para un gran número de pacientes portadores de PCI con Espasticidad de Músculos Aductores, así como la dificultad para la adquisición de este recurso material por parte del Sector Salud y su incorporación al Cuadro Básico; esto limita realizar una selección de estos pacientes para otorgar una atención adecuada y un seguimiento en el mejoramiento de sus condiciones Físicas, así como su incorporación posterior a la Sociedad.

## Musculatura Anterior del Muslo



- ⊗ Punto Motor Primario
- ⊗ Punto Motor Secundario

# Musculatura Anteromedial Interna del Muslo<sup>1</sup>



**Aductor Menor:**  
 Palpar el tendón del aductor mediano e insertar la aguja 4 dedos distales del tubérculo púbico a través del aductor mediano.

**Aductor mayor:**  
 Insertar la aguja en el punto medio entre el epicóndilo femoral y el tubérculo púbico.

<sup>1</sup> Paciente en posición supina



Organización Mundial para la Información y Educación Referente a Desordenes de Movimiento\*.

## Terapia Pediátrica con Toxina Botulínica Tipo A

### Manejo de la espasticidad con Toxina Botulínica Tipo A

Edición 2.0, Revisada en Abril del 2001.



#### DOSIS PEDIÁTRICA SUGERIDA DE BOTOX®

CUADRO CLÍNICO	MÚSCULOS INVOLUCRADOS	Dosis de Botox® Unidades/Visita	Sitios de inyección
<b>EXTREMIDADES SUPERIORES</b>			
<b>HOMBRO</b> aducción/ rotación interna	pectoralis complex	2	2 - 3
	latissimus dorsi	2	2
	teres major	2	1 - 2
	subscapularis	1 - 2	1 - 2
<b>CODO</b> flexión	brachioradialis	1	1
	biceps	2	2 - 3
	brachialis	2	1 - 2
<b>ANTEBRAZO</b> pronación	pronator quadratus	0.5 - 1	1
	pronator teres	1	1
<b>MUÑECA</b> flexión	flexor carpi radialis	1 - 2	1
	flexor carpi ulnaris	1 - 2	1
	flexor pollicis longus	0.5 - 1	1
<b>PULGAR</b> en palma	adductor pollicis	0.5 - 1	1
	flexor pollicis brevis/opponens	0.5 - 1	1
	flexor digitorum profundus	1 - 2	1 - 2
<b>PUÑO</b> cerrado	flexor digitorum superficialis	1 - 2	1 - 2
	lumbricales/interossei	0.5 - 1	1
<b>DEDOS</b> en flexión			
<b>EXTREMIDADES INFERIORES</b>			
<b>CADERA</b> flexión	iliacus	1 - 2	1
	psoas		
	rectus femoris	3	2
<b>RODILLA</b> flexión	medial hamstrings	3 - 6	3 - 4
	gastrocnemius (as knee flexor)	3 - 6	2 - 4
	lateral hamstrings	2 - 3	1 - 2
<b>ADUCTORES</b> contraídos	adductor longus/brevis/magnus	3 - 6	1 - 2
<b>RODILLA</b> contraída (extensión)	quadiceps mechanism	3 - 6	4
<b>PIE</b> equinovaro	gastrocnemius medial/lateral	3 - 6	1 - 2
	soleus	2 - 3	1 - 2
	tibialis posterior	1 - 2	1
	tibialis anterior	1 - 3	1
	flexor digitorum longus/brevis	1 - 2	1
	flexor hallucis longus	1 - 2	1
	extensor hallucis longus	1 - 2	1
<b>DEDO</b> estriado			
- La dosis recomendada para adultos deberá indicarse en niños con peso superior a 60 Kg.			

## GUÍA DE DOSIFICACIÓN PEDIÁTRICA DE BOTOX®

Dosis máxima total por visita=menos de 12 Unidades por kilo o 400 Unidades

Dosis máxima por músculo grande por visita = 3 a 6 Unidades por kilo

Dosis máxima por músculo pequeño por visita = 1 a 2 Unidades por kilo

Dosis máxima-total por visita=50 Unidades

Volumen máximo por sitio de inyección= 0.5 ml, excepto en situación especial.

Reinyección +/- 3 meses.

Las dosis recomendadas están basadas en el consenso de opinión del Grupo de Estudio de la Espasticidad "We move"

## MODIFICADORES DE DOSIS DE BOTOX®

SITUACIÓN CLÍNICA	DOSIS POR MÚSCULO	
	Un decremento en la dosis deberá ser indicado si:	Un incremento en la dosis deberá ser indicado si:
Peso	bajo	alto
Duración de la terapia	crónica	aguda
Volumen muscular	muy pequeño	muy grande
Número de músculos a inyectarse simultáneamente	muchos	pocos
Puntuación "Ashworth"	bajo	muy alto
Probabilidad de que el tratamiento pueda resultar en debilidad excesiva, incluyendo problemas de deglución.	alta	baja
Resultados de terapias previas	demasiada debilidad	respuesta no satisfactoria

## PUNTOS CLAVE

- Botox® raramente presenta complicaciones o efectos adversos significativos en pacientes pediátricos.
- Los pacientes pediátricos pueden verse beneficiados si antes de la inyección se les administra ansiolíticos y/o anestésicos tópicos.
- Una evaluación significativa de los resultados del tratamiento, depende de establecer cuidadosamente los objetivos del tratamiento anticipadamente.
- Los efectos de Botox® se perciben después de varios días y su duración es de 3 a 4 meses.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Adams RD, Victor M; Principles of Neurology. New York, Mc Graw-Hill. 89, P 1083.
- 2.- Campbell; Cirugía Ortopédica. Madrid España; Editorial Harcourt Brace. 1998. 9º Ed. P 3895 – 3900.
- 3.- Luis J. López Del Val, Alfonso Castro García; Toxina Botulínica : Aplicación Terapéutica . Editorial MASSON. 2002. P 1-61, 205 – 246, 381 – 390
- 4.- Jankovic J, Brin MF; Therapeutic uses of Botulinum Toxin. NEM, 1991; 324. P 1186 – 1194.
- 5.- Simpson LL; The Structure and biological activity of botulinum Neurotoxin. IN: NIH Consensus Development Conference on Clinic; Use of Botulinum Toxin. P 18-18 NIH
- 6.- Komann AL, Mooney JF, Smith B, Goodman A, Mulvaney T. Management of Cerebral Palsy With Botulinum A Toxin: Preliminary Investigation. J. Ped. Ortho; 1993. 13; P 489 -- 495.
- 7.- Lange DJ, Rubin M, Grecu PE, Kong UJ, Moskowitz CB, Brin MF, Loyalace RE, Fahn S. Distant effect of locally injected Botulinum Toxin: double blind study of single - Fiber EMG Changes. Muscle Nerve. 1991; 14: 672 – 675.
- 8.- NIH Consensus Development. Conference Consensus Statement. Clinical Use of Botulinum Toxin. NIH Cons. Dev. Conf. 1993; P 8.
- 9.- Allergan. Monografía BOTOX. Botulinum Toxin A. 1994; P: 3 – 13.
- 10.- Coffield JA, Considine RV, Simpson LL. The Site and Mechanism of Action Botulinum Neurotoxin. 1994; P 3 – 13.