



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de medicina
Especialidad en Geriátría

“EFICACIA DE LA APLICACIÓN DE LA TOXINA BOTULÍNICA
INTRAARTICULAR COMPARADA CON LA APLICACIÓN DE
METILPREDNISOLONA INTRA ARTICULAR, EN GONARTROSIS GRADO III Y
IV EN ADULTOS MAYORES.”

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de
Especialista en Geriátría

Presenta:

Dr. Víctor Cortés Sánchez

Dirigido por:

Dra. Margareli Acosta Terán

Co- dirigido por:

Dr. José Juan García González

SINODALES:

- Dra. Margareli Acosta Terán: Presidente
- Dr. José Juan García González: Secretario
- Dr. Juan Carlos Márquez Solano: Vocal
- Dr. Guillermo Lazcano Botello: Suplente
- Dra. Roció Berenice Rodríguez Montoya: Suplente

Centro universitario. Querétaro, Querétaro.

1.- Investigador principal: Dra. Margareli Acosta Terán.

Jefa de servicio de rehabilitación del HGR1. Santiago de Querétaro, Querétaro.
Matrícula: 99383087. a_mat29@gmail.com. Teléfono: 4422847333.

2.-Investigador adjunto: Dr. José Juan García González.

Coordinador auxiliar médico de investigación en salud, jefatura de servicio de prestaciones médicas, delegación Querétaro, Santiago de Querétaro, Querétaro.
Matrícula: 11494646. jose.garciago@imss.gob.mx. Teléfono: 4423564994.

3.- Investigador adjunto: Dr. Víctor Cortés Sánchez.

Médico residente de cuarto año de geriatría, HGR1. Santiago de Querétaro, Querétaro. Matrícula: 99237094. dr.victorcortessanchez@gmail.com. Teléfono: 4426194801.

Dirección General de Bibliotecas de la UAQ

ÍNDICE

Dedicatorias.....	4
Agradecimientos.....	5
Resumen.....	6
Índice de escalas.....	7
Índice de tablas.....	8
Introducción.....	9
Marco teórico.....	10
Justificación.....	16
Planteamiento del problema.....	17
Objetivo general.....	18
Objetivos específicos.....	19
Hipótesis.....	20
Metodología.....	21
Resultados.....	26
Discusión.....	38
Conclusión.....	39
Propuestas.....	39
Bibliografía.....	48

DEDICATORIAS

A mi madre, Lorena, por haberme cubierto con su amor incondicional, por cultivar valiosos valores, y cuidados en todo este recorrido en busca de ser médico especialista. Te amo infinitamente!

A mi padre, Víctor por ser mi maestro de vida, mi consejero y mi respaldo durante todos estos años, sin tu soporte no lo hubiera conseguido

A mis hermanos, Rebeca y Víctor Enrique por inspirarme todos los días con sus ejemplos de determinación y constancia, me contagian con sus ganas de salir adelante.

Al amor de mi vida, Mario Arturo, por caminar a mi lado en este árido recorrido por la especialidad, tu amor es mi terapia intensiva para mi alma, y mi motivo para lograr nuestros sueños.

AGRADECIMIENTOS

A la vida y al espíritu creador por siempre proteger mis pasos.

A mi directora de tesis la Dra Margareli Acosta por su confianza, respaldo y constante consejo durante este proyecto de investigación.

Al Dr Juan Carlos Márquez, gran médico y maestro, gracias por todo el apoyo y sus enseñanzas durante mi formación.

Al Dr José Juan García, por su paciencia, y su valiosa aportación metodológica en este proyecto de investigación.

Dirección General de Bibliotecas de la UAQ

RESUMEN

Introducción: La enfermedad articular degenerativa de rodilla, representa una de las enfermedades más prevalentes del adulto mayor, impactando directamente en su calidad de vida, funcionalidad y le condiciona potencial discapacidad y riesgo latente de caídas, orillando a estos adultos mayores al consumo crónico de AINES, u otros manejos farmacológicos no adecuados para el manejo del dolor crónico, al mismo tiempo por la presencia de comorbilidad y alto riesgo cardiovascular no todos los adultos mayores son candidatos a tratamientos quirúrgicos, actualmente el esteroide intraarticular es un manejo optativo para el dolor y la discapacidad de los pacientes afectados con gonartrosis, sin embargo existen efectos adversos a la aplicación del esteroide limitando su uso, por su parte la toxina botulinica ha ido abriéndose terreno como tratamiento para diversas enfermedades musculo esqueléticas, actualmente es de interés la aplicación intraarticular y su papel en el manejo del dolor crónico. **Objetivo:** Identificar la efectividad de la aplicación intraarticular de toxina botulínica como terapia alternativa en gonartrosis en adultos mayores versus Metilprednisolona. **Metodología:** Diseño de estudio, Ensayo Clínico Aleatorizado. Población pacientes mayores de 65 años derecho habientes con gonartrosis Grado III y IV. **Resultados:** Tras la aplicación de una dosis única de Metilprednisolona en un grupo de pacientes control, y una dosis única de toxina, en otro grupo homogéneo, se dio seguimiento puntual telefónico durante seis meses para monitorizar la analgesia a través de la escala del dolor de EVA, la discapacidad medida a través de la escala de WOMAC, riesgo de caídas y caídas, así como impacto en las actividades básicas de la vida diaria. Por parte de la analgesia de ambos grupos, existió diferencia durante los seis meses a favor de la toxina, sin embargo solo durante el cuarto mes la diferencia fue estadísticamente significativa, se observó una mayor duración de la analgesia comparado con los pacientes que recibieron esteroide, al mismo tiempo el grupo de pacientes que se les aplico toxina tuvieron menor discapacidad particularmente en los últimos tres meses tras la aplicación del medicamento, en cuanto al riesgo de caídas, cantidad de caídas y funcionalidad para actividades básicas de la vida diaria, no hubo diferencias. **Conclusiones:** Se observó una diferencia estadísticamente significativa, particularmente en el cuarto mes tanto para analgesia como para discapacidad, esto se explica tanto por el principio analgésico de la toxina A, que actúa inhibiendo los receptores de la sustancia P, receptores sensibles a capsaicina y receptores TRPV1, la mayor duración de analgesia y menor discapacidad a través del tiempo podrían explicarse por el papel que tiene la toxina como inhibidor no solo de neuropeptidos, si no de células inmunitarias proinflamatorias.

(Palabras clave: Gonartrosis, Toxina botulinica, Metilprednisolona)

ÍNDICE DE ESCALAS

Escala de discapacidad de WOMAC.....	40
Clasificación radiológica de Kellegren y Lawrence.....	44
Escala de riesgo de caídas de Downtown.....	45
Escala de Barthel.....	46

Dirección General de Bibliotecas de la UAQ

INDICE DE TABLAS

Tabla estadística por edad toxina versus Metilprednisolona.....	26
Tabla estadística por sexo toxina versus Metilprednisolona.....	27
Tabla estadística por estado civil toxina versus Metilprednisolona.....	27
Tabla estadística por escolaridad toxina versus Metilprednisolona.....	28
Tabla estadística por grado de gonartrosis toxina versus Metilprednisolona.....	29
Tabla estadística por talla, peso e IMC toxina versus Metilprednisolona.....	30
Tabla estadística por comorbilidad toxina versus Metilprednisolona.....	31
Tabla estadística: duración de la analgesia toxina versus Metilprednisolona.....	34
Tabla estadística: discapacidad física toxina versus Metilprednisolona.....	35
Tabla estadística por funcionalidad toxina versus Metilprednisolona.....	36
Tabla estadística: riesgo de caídas toxina versus Metilprednisolona.....	37
Tabla estadística por caídas toxina versus Metilprednisolona.....	37

INTRODUCCIÓN

Dentro de las enfermedades que con mayor frecuencia afectan a los ancianos se encuentra la gonartrosis, el término fue descrito por primera vez por el alemán Friedrich Von Muller, aunque hallazgos arqueológicos en momias egipcias y fósiles prehistóricos evidencian que esta enfermedad es tan antigua como varias especies de mamíferos. Alrededor de 10% de los adultos mayores presentan gonartrosis en una o ambas rodillas, impactando directamente en la movilidad de los adultos mayores y condicionándoles dolor crónico y riesgo de caídas alto.

Actualmente existen diversos tratamientos farmacológicos y quirúrgicos dependiendo del grado de afección articular y limitación funcional de los pacientes. Sin embargo existen diversos efectos adversos farmacológicos que limitan el uso crónico de estos tratamientos tanto sistémicos como intra lesionales.

En 1897 Van Ermengem describió la intoxicación alimentaria por la toxina de *Clostridium botulinum*, fue en el año de 1949 cuando la toxina botulínica tipo A, mostro bloqueo en la transmisión neuromuscular. En 1989 la FDA autorizo el uso de toxina botulínica como tratamiento para estrabismo, blefaroespasma y espasmo hemifacial. En 1992 se reportó a través del médico otorrinolaringólogo William Brinder el uso de toxina botulínica como tratamiento cosmético facial para disminuir líneas de expresión, así como tratamiento alternativo para la migraña. Para el 2000 se aprobó su uso para el tratamiento de distonía cervical y en el año 2002 en el tratamiento para enfermedad temporo mandibular. El primer protocolo intra articular se realizó en el año 2009 Singh y sus colegas inyectaron 100 unidades de toxina A.

En dicho protocolo había nueve mujeres y dos hombres con edades comprendidas entre 42 y 82 años. Se encontró disminución clínica y estadísticamente significativa en la severidad del dolor y la mejora en la función se observó desde el inicio: que el dolor en el hombro disminuyó de 7 a 2.7 y 8.2 a 2.4, respectivamente; la flexión y abducción del hombro mejoró de 68 a 113 grados y de 50 a 74 grados, respectivamente. La duración del analgésico y funcional duró 3-10 meses, y el alivio comenzó en 2 semanas en la mayoría de los pacientes. Ninguno de los pacientes experimentó ningún evento adverso.

MARCO TEORICO

Envejecimiento y enfermedad articular: El envejecimiento poblacional es un fenómeno demográfico a nivel mundial de los últimos treinta años, en el cual la población de personas con edad avanzada ha aumentado progresivamente, en relación con los otros grupos poblacionales. Dicho aumento de la expectativa de vida conlleva a un incremento en la incidencia de enfermedades reumáticas, principalmente de gonartrosis, en el cuál contribuyen mecanismos de envejecimiento articular que se caracterizan por la pérdida del contenido de agua articular, así como la reducción en la cantidad de proteoglicanos en las cadenas de condroitín sulfato, aumento en el nivel de keratín sulfato y del ácido hialurónico.

i

Se observan calcificación del cartílago y reducción de la adaptación al estrés repetitivo, lo que ocasiona la pérdida progresiva del cartílago articular con formación de hueso nuevo en los márgenes articulares y disminución del espacio intraarticular.ⁱⁱ

Enfermedad articular degenerativa: Es un padecimiento frecuente en las personas adultas mayores, que se caracteriza por defectos histológicos en la integridad del cartílago articular y el hueso subyacente, es una enfermedad relativamente prevenible, diagnosticable con facilidad, pero con una gran cantidad de tratamiento descritos en la literatura médica acorde a las características de los pacientes, el grado de afección de la enfermedad y su repercusión funcional.ⁱⁱⁱ La enfermedad es multifactorial y suele ser concomitante con otros trastornos de índole metabólica como la obesidad y la diabetes tipo 2, representa una de las principales causas de discapacidad en el adulto mayor. Dentro de los síndromes geriátricos asociados al dolor crónico por gonartrosis se encuentra el riesgo de caídas, trastornos de la marcha, deterioro funcional y trastorno depresivo mayor.^{iv}

Ante la sospecha de un paciente con gonartrosis se deberá interrogar la historia familiar, los factores de riesgo de osteoartritis, la presencia de rigidez matutina mayor de 30 minutos, el dolor articular intenso que incrementa con la bipedestación, prolongada, el inicio de la marcha, el subir y bajar escaleras, la crepitación del movimiento y la deformidad de la articulación.^v

La clasificación funcional de Streinbrocker permite elaborar recomendaciones no farmacológicas y tratamiento paliativo de los pacientes afectados. La escala de Womac por su parte nos permite valorar la sintomatología y discapacidad física de los pacientes afectados finalmente la clasificación radiológica de Kellegren y Lawrence dictamina el grado de afección articular para discernir qué tipo de tratamiento se utilizará en los pacientes.^{vi}

2.- Marco epidemiológico de la enfermedad articular degenerativa

Epidemiología mundial: La osteoartritis es la enfermedad articular más frecuente en el adulto mayor a nivel mundial, afecta principalmente al sexo femenino, la articulación de la rodilla la más afectada, con afección bilateral de hasta el 10%, en Estados Unidos se estima que cerca de 9.9 millones de adultos mayores padecen gonartrosis. Su prevalencia aumenta directamente relacionada con la longevidad, con reportes en cohortes internacionales de hasta el 15% en adultos mayores.⁶

A los 60 años cerca de 100% de la población tiene cambios histológicos de degeneración de los cartílagos de la rodilla, casi 80% tienen cambios radiográficos sugestivos de la enfermedad en al menos una articulación, alrededor de 40% informan manifestaciones de la misma y 10% tienen limitación de las actividades causadas por ésta. Es la patología responsable de más alteraciones en la marcha y de más reemplazos de cadera a nivel mundial. El riesgo de discapacidad atribuible a la osteoartritis es mayor que el de cualquier otra enfermedad en los ancianos.⁴

Epidemiología nacional: En México se ubica como la segunda causa de morbilidad en los adultos mayores con una prevalencia del 10.5% de acuerdo a una publicación del año 2013, con un predominio en el sexo femenino de 11.7% y 8.7% en el sexo masculino, con variaciones importantes en algunas regiones del país: Chihuahua 20.5%, Nuevo León 16%, Ciudad de México 12.8%, Yucatán 6.7% y Sinaloa 2.5%.²

Epidemiología institucional: En el IMSS la osteoartritis de rodilla constituye uno de los 10 principales motivos de consulta y discapacidad, con una prevalencia mayor en mujeres menopaúsicas.²

3.- Fisiopatología de la enfermedad articular degenerativa: En las primeras etapas de la enfermedad articular suele observarse el depósito de fibras de colágeno y proteoglicanos en cúmulos desordenados, lo que refleja una mayor producción de estas sustancias como respuesta a la destrucción aumentada. Para mantener las propiedades funcionales del cartílago es necesaria no solo una síntesis adecuada de matriz extracelular sino además un catabolismo ordenado y programado de la misma. El condrocito responde a las condiciones del medio secundarias a la presión intraarticular modificando su composición iónica y alterando el transporte de solutos y agua en su membrana, cuando existe daño degenerativo se desencadenan cambios de osmolaridad externa ocasionan movimientos de agua a través de la membrana del condrocito que es libremente permeable a ella gracias

a la expresión de acuaporina, cuando el líquido extracelular es hipotónico, la tendencia es a que aumente el volumen celular por la entrada osmótica de agua, pero la célula lo contrae mediante la salida de solutos osmóticamente activos como taurina y potasio, activando vías de transporte específicas y arrastrando agua al exterior. La activación de MMP y de agreginasas por diferentes sustancias inflamatorias induce destrucción de las FC y de los PG, y los fragmentos de fibronectina resultantes de su digestión enzimática tienen efectos potenciadores del catabolismo de la matriz, dichos radicales activan MMP e inducen la liberación de TNF- α , IL-1 β y TGF- α , que a su vez activan también MMP y otras sustancias pro inflamatorias, ampliando el problema.^{vii}

4.- Tratamiento de la enfermedad de la enfermedad degenerativa:

Principios farmacológicos de los esteroides intraarticulares: Hay pocas indicaciones médicas para el uso de esteroides intraarticulares en una osteoartritis crónica. Teóricamente los esteroides pueden inhibir la formación y reparación del cartílago, disminuyendo la síntesis de interleucinas inflamatorias e inhibiendo la liberación de hidrolasas ácidas leucocitarias.^{viii} Por otra parte se han descrito múltiples efectos adversos a la colocación de esteroide intralesional lo que nos obliga a buscar otro tipo de tratamientos para estos pacientes, entre los efectos de la aplicación del esteroide se encuentran: efectos locales como la destrucción de los condrocitos intraarticulares tras la aplicación de esteroide con resultados aún no concluyentes, así como dolor por la infiltración el cual puede durar hasta 36 horas de la infiltración, a veces por la cristalización del esteroide, hematomas, infecciones en el sitio de la aplicación, atrofia cutánea. En cuanto a los efectos sistémicos se han descrito a la reacción vasovagal por infiltración de esteroides, inmunosupresión, infecciones sistémicas, descontrol metabólico e hipertensivo, trombosis, síndrome de Cushing, osteoporosis y enfermedad ácido péptica.^{ix}

Principios farmacológicos de la toxina botulínica: La toxina botulínica es el resultado de la fermentación de la bacteria gram positiva formadora de esporas *Clostridium botulinum*. Las neurotoxinas producidas por la bacteria se han clasificado en A, B, C1, D, F, E y G. La más estudiada y utilizada como tratamiento para múltiples afecciones es la toxina A la cual es una molécula compleja de 150 kDa cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, reduciendo así las contracciones del músculo estriado, la propiedad analgésica propuesta se atribuyó inicialmente a la relajación muscular. Un efecto analgésico específico de toxina A, es difícil de concluir a partir de estudios en los que el dolor está condicionado por otros síntomas asociados, como la

distonía, la contracción muscular o la espasticidad. Una alternativa es evaluar críticamente los ensayos clínicos donde se estudió la NTBo como la intervención activa y el dolor evaluado como un resultado. A partir de este análisis, hay evidencia convincente de la efectividad de la NTBo en el tratamiento del dolor asociado con la distonía cervical. Para todos los demás síndromes de dolor, se han realizado relativamente pocos estudios controlados con placebo y los resultados de estos estudios han sido contradictorios o no concluyentes. Para establecer las propiedades analgésicas de la NTBo existe la necesidad de estudios controlados aleatorizados exploratorios, diseñados adecuadamente, en modelos humanos bien aceptados de dolor nociceptivo o neuropático. Esto no excluye la necesidad subsiguiente de llevar a cabo ensayos pragmáticos para evaluar la efectividad de la NTBo en afecciones donde la mejoría del dolor o cualquier signo o síntoma clínico asociado puede ser de relevancia clínica.^x

Seguridad del uso de la toxina botulínica para el tratamiento de la enfermedad

articular: Las revisiones recientes resumen nuestra comprensión actual del dolor articular y diversos mecanismos que contribuyen a ello. Las articulaciones están inervadas con nervios articulares que contienen A-delta, A-beta y C-fibras. Todas las estructuras articulares excepto el cartílago articular tienen estas terminaciones nerviosas. En personas sanas normales, estos nociceptores tienen un umbral alto para la excitación en respuesta a estímulos mecánicos y térmicos, de modo que las actividades normales de caminar, subir escaleras, practicar deportes y palpar la articulación no están asociadas con dolor. Sin embargo, en presencia de una lesión en las articulaciones o inflamación, el umbral de excitación de muchas de estas fibras nerviosas disminuye. Esto conduce a respuestas mejoradas a estímulos mecánicos, químicos y térmicos inocuos y nocivos. Este fenómeno se llama sensibilización periférica.^{xi} La inflamación crónica de las articulaciones también está asociada con la hiperexcitabilidad de las neuronas nociceptivas espinales, es decir, la sensibilización central. Una variedad de mediadores puede sensibilizar los nervios y nociceptores de las articulaciones a estímulos mecánicos que incluyen bradiquinina, prostaglandina E2, prostaglandina I2, serotonina, sustancia P y neuropéptido Y. Otro factor que contribuye al dolor y la inflamación de las articulaciones es la inflamación neurogénica. Los nervios articulares estimulados debido a la inflamación en la artritis liberan neuropéptidos de las terminaciones nerviosas como resultado de los reflejos axónicos. Los nervios simpáticos posganglionares liberan neuropéptidos debido a los reflejos simpáticos, y las células inflamatorias locales liberan neuropéptidos debido a la estimulación de

citocinas o neuropéptidos. Es probable que estos procesos sean la base de los signos y síntomas clínicos observados de dolor e hiperalgesia mecánica en las articulaciones inflamadas.^{xii}

La activación de las células gliales, otras células inmunes, citocinas y neuropéptidos contribuye a la generación de dolor.

Se ha demostrado que la toxina A interfiere con la expresión de varios neuropéptidos, como SP y la proteína relacionada con el gen de calcitonina, que son mediadores clave de la inflamación neurogénica. En un modelo animal de toxina botulínica A, las inyecciones en las patas de rata redujeron el edema de pata inducido por formalina, la liberación de glutamato tisular y las excitaciones eléctricas de la médula espinal inhibió la liberación estimulada de SP. Se ha concluido al momento que la toxina A botulínica inhibe las citocinas, neuropéptidos y otros mediadores inflamatorios que desempeñan un papel importante en la fisiopatología de la artritis reumatoide y la osteoartritis.^{xiii}

La toxina botulínica en la enfermedad degenerativa articular no solo actúa inhibiendo la liberación de la placa motora de acetilcolina, sino que también bloquea importantes nociceptores como la sustancia P, receptores sensibles a capsaicina, receptores TRPV1 el péptido genéticamente relacionado con la calcitonina y el glutamato.^{xiv}

Experiencia mundial del uso de la toxina botulínica para el tratamiento de la enfermedad articular degenerativa: El primer protocolo intraarticular se realizó en el año 2009 Singh y sus colegas inyectaron 100 unidades de toxina A en articulaciones glenohumorales de pacientes con osteoartritis o artritis reumatoide relacionada con tratamientos refractarios: corticosteroides articulares y medicamentos orales.^{xv}

En dicho protocolo había nueve mujeres y dos hombres con edades comprendidas entre 42 y 82 años. Se encontró disminución clínica y estadísticamente significativa en la severidad del dolor y la mejora en la función se observó desde el inicio: que el dolor en el hombro disminuyó de 7 a 2.7 y 8.2 a 2.4, respectivamente; la flexión y abducción del hombro mejoró de 68 a 113 grados y de 50 a 74 grados, respectivamente. La duración del analgésico y funcional duró 3-10 meses, y el alivio comenzó en 2 semanas en la mayoría de los pacientes. Ninguno de los pacientes experimentó ningún evento adverso.¹⁶

En el seguimiento a largo plazo de estos 11 pacientes, se reinyectaron 10 articulaciones con 30-150 unidades de la toxina A intraarticularmente. Nueve de las 10 reinyecciones se relacionaron con la reducción del dolor, como se observó con la primera inyección. Se

observó una reducción en la gravedad del dolor de 6,6 a 3,3 con una duración de 3-17 meses, que fue estadísticamente significativa ($p = 0,003$). Ninguno de los pacientes experimentó ningún evento adverso sistémico relacionado con la toxina A.¹⁶

En otra serie de casos, en 2011; con 11 adultos con diagnóstico de dolor refractario articular fueron sometidos a inyección de Toxina botulinica tipo A (25-100 unidades; Botox, Allergan) o tipo B (5000 unidades; Myobloc, Solstice Neurosciences, San Francisco, California, EE. UU. Las articulaciones tratadas fueron: sacroilíacas, cervicales, articulaciones lumbares facetarias, articulares esternoclaviculares.^{xvi}

Hubo nueve mujeres y dos hombres con una edad media de 48 años. Las puntuaciones medias de dolor disminuyeron significativamente después de las inyecciones de toxina botulínica, con una disminución media de 3 en una escala de dolor de 0-10. La disminución del dolor comenzó dentro de 3-5 días para los pacientes que respondieron. Tres pacientes no presentaron cambios en la gravedad del dolor después de las inyecciones de toxina botulinica A, mientras que ocho tuvieron una disminución. Cinco pacientes recibieron inyecciones repetidas sin evidencia de disminución de la eficacia del alivio del dolor con la aplicación de inyecciones; de hecho, la duración del alivio del dolor aumentó con cada tratamiento sucesivo para cuatro de los cinco pacientes que tenían tratamientos múltiples. La mediana de duración del alivio del dolor con inyecciones fue 1,6 meses más larga que la observada con las inyecciones de corticosteroides. No se informaron eventos adversos por parte de los pacientes.¹⁶

Actualmente en México se dispone de tres marcas de toxina botulinica: BOTOX la cual viene en presentaciones de 100 u y 200 u, es la molécula más grande en el mercado de 900 kda. Fue la primera marca de toxina botulinica y es el patrón básico de comparación con otras marcas su pico máximo es de 5 a 7 días y su efecto dura de 5 a 7 días.

DYSPOORT de 500 u, de 500 Kda, cuyo efecto máximo se da en 24 horas y su efecto dura de 5 a 6 meses.

XEOMIN de 100 u, es la molécula más pequeña de 150 Kda, su efecto comienza en 24 horas, el tiempo de duración es alrededor de tres meses, es la más barata de todas las toxinas.

Entre los efectos adversos de la toxina botulinica descritos en la literatura varían entre el 0% hasta el 18.7% e incluyen dolor en sitio de aplicación, hematoma, sangrados y debilidad muscular, al mismo tiempo se ha observado que los efectos de aplicación local no duran más allá de 20 días.^{xvii}

JUSTIFICACIÓN

Conocer si existe efectividad analgésica, mejoría funcional, prevención de caídas con la aplicación de toxina botulínica intraarticular en adultos mayores con gonartrosis Grado III y IV, versus Metilprednisolona con el objetivo de administrarlo como una opción terapéutica para tratamiento de esta enfermedad.

El aumento de la expectativa de vida en México y el aumento en la obesidad en nuestra población permite predecir la incidencia de gonartrosis alcanzara cifras elevadas aún no predecibles.

La incidencia de complicaciones asociadas a gonartrosis como son limitación funcional, trastorno de la marcha y riesgo de caídas en el adulto mayor nos obliga a buscar nuevos tratamientos médicos para mejorar la calidad de vida del adulto mayor y evitar las complicaciones asociadas al uso de tratamientos no quirúrgicos de manera crónica así como el uso de AINES de manera empírica que pueden condicionar riesgo gastro intestinal, renal y cardiovascular. En el grupo etario longevo de nuestro estudio múltiples pacientes no son candidatos a artroplastia de rodilla tomando en cuenta diversas comorbilidades que le condicionan alto riesgo quirúrgico como: diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica crónica, dislipidemia, hipotiroidismo, antecedente de neoplasias o eventos cerebrales vasculares etc.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La gonartrosis es la enfermedad crónica degenerativa más común que afecta las rodillas de los adultos mayores causando dolor, discapacidad así como riesgo de caídas. Todos los tratamientos no quirúrgicos tienen como objetivo reducir el dolor de los pacientes y evitar la pérdida de la autonomía de los pacientes afectados.

Es factible realizar el estudio ya que se cuenta con población de pacientes adultos mayores en la consulta externa de geriatría y rehabilitación que acuden a los servicios médicos para tratar la artralgia de rodillas, población con la cuál se puede incidir para valorar la evolución de los pacientes y evitar el consume empírico de anti inflamatorios no esteroideos o la administración de celecoxib.

Actualmente la toxina botulínica se ha utilizado como tratamiento en diversas afecciones como síndrome de hombre doloroso, neuralgia del trigémino, síndrome del túnel del carpo entre otras afecciones aún en protocolo de estudio.

Por lo que se establece la siguiente pregunta de investigación ¿Cuál es la eficacia de la aplicación de la toxina botulínica intra articular comparada con la aplicación de Metilprednisolona intra articular, en gonartrosis grado III y IV en adultos mayores?

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la eficacia de la aplicación de la toxina botulínica intraarticular comparada con la aplicación de Metilprednisolona intraarticular, en gonartrosis grado III y IV en adultos mayores.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la intensidad analgésica de la aplicación de la toxina botulínica intraarticular comparada con la aplicación de Metilprednisolona intraarticular, en gonartrosis grado III y IV en adultos mayores.
- Determinar la duración analgésica de la aplicación de la toxina botulínica intraarticular comparada con la aplicación de Metilprednisolona intraarticular, en gonartrosis grado III y IV en adultos mayores.
- Determinar el grado de discapacidad entre los pacientes que se aplican toxina botulínica intraarticular comparada con la aplicación de Metilprednisolona intraarticular, en gonartrosis grado III y IV durante los seis meses posteriores a su aplicación.
- Determinar el grado de funcionalidad, de la aplicación de la toxina botulínica intraarticular comparada con la aplicación de Metilprednisolona intraarticular, en gonartrosis grado III y IV en adultos mayores.
- Determinar el riesgo de caídas, en pacientes que se aplican toxina botulínica intraarticular comparada con la aplicación de Metilprednisolona intraarticular, en gonartrosis grado III y IV en adultos mayores, a seis meses después de su aplicación.
- Determinar el número de caídas, en pacientes que se aplican toxina botulínica intraarticular comparada con la aplicación de Metilprednisolona intraarticular, en gonartrosis grado III y IV en adultos mayores, a seis meses después de su aplicación.
- Determinar la calidad de vida entre los pacientes que se aplican toxina botulínica intraarticular comparada con la aplicación de Metilprednisolona intraarticular, en gonartrosis grado III y IV durante los seis meses posteriores a su aplicación.

HIPÓTESIS

- **Hipótesis principal:** Dado que no existe información en la literatura para poder plantear nuestras hipótesis de trabajo (estadísticas), se realizó un consenso de expertos integrados por cuatro médicos rehabilitadores certificados, a partir de este consenso, se establecen los parámetros estadísticos para la formulación de las hipótesis.
- **Primera hipótesis de trabajo:** Los pacientes que se aplican toxina botulínica intraarticular tienen una disminución de cinco puntos de la escala de EVA, respecto a la basal, mientras que la aplicación de Metilprednisolona intraarticular disminuye tres puntos de la escala de EVA, respecto a la basal.
- **Segunda hipótesis de trabajo:** Los pacientes que se aplican toxina botulínica intraarticular tienen una duración analgésica de seis meses, en comparación con la aplicación de Metilprednisolona intraarticular que con una duración de tres meses.
- **Tercera hipótesis de trabajo:** Los pacientes que se aplican toxina botulínica intraarticular tienen una disminución del 30% de la escala de WOMAC, respecto a la basal de WOMAC, comparado la aplicación de Metilprednisolona intraarticular, la cual tendrá una disminución del 15% de la escala de WOMAC.
- **Cuarta hipótesis de trabajo:** Los pacientes que se aplican toxina botulínica intraarticular, tendrán una mejoría de 30% en relación a la medición basal en escala de Barthel, en comparación con 15% de los que se aplican Metilprednisolona intraarticular, al mes de aplicación.
- **Quinta hipótesis de trabajo:** Los pacientes que se aplican toxina botulínica intraarticular, tendrán menor riesgo de caídas, respecto a los pacientes que se aplican Metilprednisolona intraarticular, durante seis meses del estudio.
- **Sexta hipótesis de trabajo:** Los pacientes que se aplican toxina botulínica intraarticular, tendrán 30% menos caídas en relación con los pacientes que se aplican Metilprednisolona intraarticular, durante seis meses del estudio.
- **Séptima hipótesis de trabajo:** Los pacientes que se aplican toxina botulínica intraarticular, tendrán 50% mejor calidad de vida, medidos a través del EuroQol – 5D respecto a los pacientes que se aplican Metilprednisolona, intraarticular, durante seis meses del estudio.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio: Ensayo clínico aleatorizado.

Tamaño de muestra: Dado que no existe información en la literatura para poder plantear fórmulas para calcular el tamaño de la muestra, se realizó un consenso de expertos integrados por cuatro médicos rehabilitadores certificados, a partir de este consenso, se estableció que se utilizarán 30 pacientes por cada grupo del estudio.

Muestreo: Aleatorio simple, usando tabla de números aleatorizados, para asignar a los pacientes al grupo de estudio o grupo de comparación.

Grupo de estudio: Pacientes que se les aplicará toxina botulinica intraarticular.

Grupo de comparación: Pacientes que se les aplicará Metilprednisolona intraarticular.

Universo de estudio: Pacientes de 65 y más derecho habientes y usuarios del HGR No 1 IMSS Querétaro.

Población blanco: Pacientes de 65 años y más con gonartrosis grado III a IV que acuden al servicio de rehabilitación del HGR No 1 IMSS Querétaro.

Unidad de medición: Pacientes.

Lugar: Pacientes de la consulta externa de rehabilitación y geriatría del HGR1 No 1 IMSS, Querétaro.

Tiempo: Seis meses.

Criterios de selección:

1.- Criterios de inclusión

Diagnóstico radiológico confirmado de gonartrosis grado III a IV con dolor refractario a uso de paracetamol, aines y opioides.

Pacientes no candidatos a cirugía

Edad 65 años y más.

Pacientes que firmen consentimiento informado para participar en el estudio.

2.- Criterios de exclusión

Pacientes con prótesis de rodilla.

Anquilosis de la articulación de la rodilla.

Alergias conocidas a toxina botulínica y/o esteroides.

Infecciones sistémicas y locales.

Pacientes con síndrome de inmovilidad crónica absoluta

3.- Criterios de eliminación

Pacientes que no acepten participar en el estudio.

Trabajo operativo del protocolo: A 60 pacientes se les aplicará una evaluación clínica y radiológica en los pacientes de la consulta externa de Geriatria y Rehabilitación del HGR1 del IMSS mayores de 65 años con diagnóstico de gonartrosis grado III y IV, posteriormente se entregó una muestra de recolección que recogía los aspectos socio demográfico y epidemiológico de los pacientes.

Reclutamiento de los pacientes:

Grupo 1: Pacientes mayores de 65 años con gonartrosis grado III a IV a los que se le aplicará toxina botulínica, previo consentimiento informado.

Grupo 2: Pacientes mayores de 65 años con gonartrosis grado III a IV a los que se aplicará Metilprednisolona intra articular

Técnica de aleatorización: Una vez identificados los pacientes, se hará el listado de los mismos en el programa SPS a través del comando selección aleatoria seleccionaremos pacientes a los que se aplicará toxina botulinica, el restante se le aplicará esteroide.

Medición basal: Se medirá la intensidad y duración del dolor con escala de EVA y la escala funcional de Womac, la funcionalidad del paciente con la escala de Barthel y se cuestionará sobre el riesgo de caídas con la evaluación de Downtown Finalmente se interrogará la calidad de vida del paciente con EuroQol – 5D.

Técnica de aplicación: Previo consentimiento informado a 30 pacientes elegidos de manera aleatoria fueron infiltrados con una aguja de 25 G con 100 UI de toxina botulinica

disuelta en 3 ml de solución fisiológica, en sedestación con las rodillas flexionadas a 90 grados y en condiciones de máxima asepsia en el sitio femoro tibial externo.

Previo consentimiento informado a 30 pacientes elegidos de manera aleatoria, fueron infiltrados con una aguja de 25 G con 40mg/mL de Acetato de Metilprednisolona, en sedestación con las rodillas flexionadas a 90 grados y en condiciones de máxima asepsia en el sitio femoro tibial externo.

Seguimiento: A ambos grupos se les realizará la evaluación de Womac para evaluar el dolor articular. Simultáneamente se evaluaron la escala de Barthel para evaluar funcionalidad y escala de Downtown para predecir caídas así como la escala de EuroQol-5D para evaluar calidad de vida, en total se realizarán cinco seguimientos de 4,8,16 y a las 24 semanas a la aplicación de toxina botulinica y/o Metilprednisolona con el mismo régimen de rehabilitación física.

Protocolo de seguridad en caso de efectos adversos: En caso de efectos adversos con la aplicación de algún medicamento intraarticular se canalizarán a los pacientes al servicio de urgencias médico quirúrgicas, se gestionarán las interconsultas con los especialistas necesarios para garantizar su atención de manera oportuna, y se dará seguimiento al paciente hasta su alta, y se incorporará a rehabilitación en caso de ser necesario, al mismo tiempo se interrogará durante la aplicación y sus seguimientos de manera intencionada la posible presencia de efectos adversos a los medicamentos o en los sitios de aplicación.

VARIABLES

Características de la población

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de medición	Fuente de información
Edad	Tiempo transcurrido desde que nació el paciente hasta el momento de la aplicación de la fecha de inclusión en el estudio.	Se solicitará su INE para calcular su edad.	Cuantitativa Discreta	Documentación oficial.
Sexo	Características fenotípicas del paciente	Lo referido por el paciente Femenino Masculino	Cualitativa Nominal	Paciente
Estado civil	Condición de una persona según el registro civil en función si tiene o no pareja y su situación legal respecto a eso.	Lo referido por el paciente Soltero Viudo Casado Unión libre	Cualitativa Nominal	Paciente
Escolaridad	Tiempo transcurrido en la asistencia a la escuela para completar estudios formales.	Lo referido por el paciente Primaria Secundaria Preparatoria Licenciatura Posgrado	Cualitativa Nominal	Paciente

Características clínicas

Variable Independientes	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de medición	Fuente de información
Evolución de la Gonartrosis	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico médica a la fecha de inclusión en el estudio.	Lo referido por el paciente	Cuantitativa Discreta	Paciente
Talla	Medida para calcular el tamaño de un individuo	Se medirá al paciente con una báscula institucional	Cuantitativa Continua	Paciente
Peso	Medida para calcular la fuerza de atracción de un cuerpo sobre la tierra.	Se medirá al paciente con una báscula institucional	Cuantitativa Continua	Paciente
Índice de masa corporal	Relación talla(metros) sobre peso (kilogramos)	$(Talla)^2/Peso$	Cuantitativa Continua	Paciente
Comorbilidad	Presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad primaria.	Lo referido por el paciente	Cualitativa Discreta	Paciente
Variables dependientes	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de medición	Fuente de información
Intensidad analgésica	Es la expresión clínica del proceso inflamatorio local.	La cantidad del dolor percibida por el paciente a través de la escala de EVA del dolor.	Cuantitativa Discreta	Paciente
Duración analgésica	La duración de la ausencia del dolor articular después de la aplicación intra articular del medicamento.	El mantenimiento de la mejoría del dolor a través de la escala visual análoga de EVA considerándose como ausencia de dolor el	Cuantitativa Discreta	Paciente

		valor de cero en la articulación infiltrada.		
Discapacidad	Falta o limitación de alguna facultad física o mental que imposibilita o dificulta el desarrollo normal de la actividad de una persona.	Se medirá la mejoría progresiva a través de la escala de Womac	Cuantitativa Discreta	Paciente
Funcionalidad	La capacidad de desarrollar las actividades básicas de la vida diaria, sin ayuda de otras personas.	Se medirá el puntaje funcional a través de la escala de Barthel	Cuantitativa Discreta	Paciente
Riesgo de caídas.	Posibilidad de que el paciente sufra alguna pérdida de sustentación.	Se medirá a través de la escala de Downtown	Cuantitativa Discreta	Paciente
Caídas.	La pérdida del plano de sustentación del individuo.	Caídas secundarias a inestabilidad articular de las rodillas.	Cuantitativa Discreta	Paciente

RESULTADOS

A continuación se expone la primera tabla del análisis estadístico realizado tras la recolección de todas las variables durante un periodo de seis meses, en esta primera tabla se observa que tanto en el grupo que se le aplicó toxina, como al grupo que se le aplicó esteroide, la edad media fue de 71 años, ambos grupos son homogéneos. Dentro del estudio encontramos dos pacientes nonagenarios, los pacientes más jóvenes que conformaron el estudio fueron de 60 años.

TABLA DE ANALISIS ESTADISTICO POR EDAD TOXINA VERSUS METILPREDNISOLONA

Estadísticos de grupo

Tipo tratamiento	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad Toxina	30	71.13	8.657	1.581
Esteroides	30	71.00	8.614	1.573

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl.	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Edad	Se han asumido varianzas iguales	.033	.856	.060	58	.953	.133	2.230	-4.330	4.597
	No se han asumido varianzas iguales			.060	57.999	.953	.133	2.230	-4.330	4.597

La segunda tabla expone que en el grupo que conforman los pacientes que les aplicó toxina, está compuesto por 83.6% de mujeres y 16.7% de hombres, mientras el grupo de pacientes que se les aplicó esteroide lo conforman 86% por mujeres y 13.3% de hombres, por lo cual es considerado homogéneo y evitamos algún tipo de sesgo estadístico por sexo.

**TABLA DE ANALISIS ESTADISTICO POR SEXO TOXINA VERSUS
METILPREDNISOLONA**

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Sexo * Tipo tratamiento	60	100.0%	0	0.0%	60	100.0%

Tabla de contingencia Sexo ^ Tipo tratamiento

			Tipo tratamiento		Total
			Toxina	Esteroide	
Sexo	Femenino	Recuento	25	26	51
		% dentro de Tipo tratamiento	83.3%	86.7%	85.0%
	Masculino	Recuento	5	4	9
		% dentro de Tipo tratamiento	16.7%	13.3%	15.0%
Total		Recuento	30	30	60
		% dentro de Tipo tratamiento	100.0%	100.0%	100.0%

En la tercera y cuarta tabla se expone el estado civil de ambos grupos investigados. En total se obtuvieron 32 pacientes casados, 4 solteros y 24 viudos. Por su parte en la cuarta tabla se observa la distribución de estos en ambos grupos

**TABLAS ESTADISTICA POR ESTADO CIVIL TOXINA VERSUS
METILPREDNISOLONA**

Estado Civil

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Casado	32	53.3	53.3	53.3
	Soltero	4	6.7	6.7	60.0
	Viudo	24	40.0	40.0	100.0
	Total	60	100.0	100.0	

Tabla de contingencia Estado Civil ^ Tipo tratamiento

Recuento

		Tipo tratamiento		Total
		Toxina	Esteroides	
Estado Civil	Casado	14	18	32
	Soltero	3	1	4
	Viudo	13	11	24
Total		30	30	60

En la siguiente tabla observamos que la escolaridad promedio (en número de años) de los pacientes que conforman el grupo de toxina fue de 4.63 años mientras que el del esteroide fue de 5.3 años.

TABLA ESTADISTICA POR ESCOLARIDAD TOXINA VERSUS METILPREDNISOLONA

Estadísticos de grupo

Tipo tratamiento		N	Media	Desviación tip.	Error tip. de la media
Escolaridad	Toxina	30	4.63	3.168	.578
	Esteroides	30	5.30	3.583	.654

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error tip. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Escolaridad	Se han asumido varianzas iguales	.244	.623	-.764	58	.448	-.667	.873	-2.414	1.081
	No se han asumido varianzas iguales			-.764	57.141	.448	-.667	.873	-2.415	1.082

A continuación, el grado de gonartrosis diagnosticados durante el primer contacto de los pacientes con el equipo médico de rehabilitación, en el grupo de la toxina botulinica 26 pacientes fueron diagnosticados con gonartrosis grado III, lo cual representa un 86.7%, en contraste solo 4 pacientes adultos mayores fueron catalogados con una gonartrosis grado IV, lo cual representa el 13.3%. En contraste los pacientes a los que se les aplico esteroide estuvo conformado por 24 pacientes con gonartrosis grado III, lo cual representa el 80% de los pacientes y 6 pacientes con gonartrosis grado IV. Para clasificar la enfermedad articular utilizamos la clasificación radiológica de Kellgren y Lawrence, cabe aclarar que el grado

de gonartrosis no fue necesariamente relacionado con la percepción del dolor ni la discapacidad. Ambos grupos fueron homogéneos para evitar sesgos estadísticos.

TABLA ESTADISTICA POR GRADO DE GONARTROSIS TOXINA VERSUS METILPREDNISOLONA

Tabla de contingencia Grado ^ Tipo tratamiento

			Tipo tratamiento		Total
			Toxina	Esteroides	
Grado	Grado III	Recuento	26	24	50
		% dentro de Tipo tratamiento	86.7%	80.0%	83.3%
	Grado IV	Recuento	4	6	10
		% dentro de Tipo tratamiento	13.3%	20.0%	16.7%
Total		Recuento	30	30	60
		% dentro de Tipo tratamiento	100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.480 ^a	1	.488		
Corrección por continuidad ^b	.120	1	.729		
Razón de verosimilitudes	.483	1	.487		
Estadístico exacto de Fisher				.731	.365
Asociación lineal por lineal	.472	1	.492		
N de casos válidos	60				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5.00.

En la siguiente tabla se expone el peso, la talla y el índice de masa corporal de los pacientes de ambos grupos, La talla promedio fue de 1.59 m para el grupo de toxina, mientras que la talla promedio de los pacientes con esteroide fue de 1.61 m. En cuanto la media en cuanto al peso de los pacientes con toxina fue de 70.7 kg, mientras que el grupo de pacientes con esteroide fue de 71.9%, la media de índice de masa corporal fue de 22.1 para los pacientes a los que se les aplicó toxina y 22.3 para los pacientes que se les aplicó esteroide.

**TABLA ESTADISTICA POR TALLA, PESO E IMC TOXINA VERSUS
METILPREDNISOLONA**

Tipo tratamiento	N	Media	Desviación tip.	Error tip. de la media	
Talla	Toxina	30	1.5920	.06054	.01105
	Esteroides	30	1.6163	.05834	.01065
Peso	Toxina	30	70.7667	10.61126	1.93734
	Esteroides	30	71.9000	7.66249	1.39897
IMC	Toxina	30	22.1333	2.96803	.54189
	Esteroides	30	22.3333	2.03983	.37242

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error tip. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Talla	Se han asumido varianzas iguales	.022	.883	-1.585	58	.118	-.02433	.01535	-.05506	.00639
	No se han asumido varianzas iguales			-1.585	57.921	.118	-.02433	.01535	-.05506	.00639
Peso	Se han asumido varianzas iguales	2.414	.126	-.474	58	.637	-1.13333	2.38965	-5.91674	3.65007
	No se han asumido varianzas iguales			-.474	52.778	.637	-1.13333	2.38965	-5.92683	3.66017
IMC	Se han asumido varianzas iguales	3.865	.054	-.304	58	.762	-.20000	.65752	-1.51618	1.11618
	No se han asumido varianzas iguales			-.304	51.398	.762	-.20000	.65752	-1.51979	1.11979

Las siguientes son un grupo de cinco tablas donde se expone la comorbilidad de los pacientes que conformaron el protocolo de investigación en ambos grupos, se consideraron cinco importantes enfermedades: Diabetes tipo 2, Hipertensión arterial sistémica, Infarto agudo al miocardio, Insuficiencia cardiaca y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

TABLA ESTADISTICA POR COMORBILIDAD TOXINA VERSUS METILPREDNISOLONA

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
DM2 * Tipo tratamiento	60	100.0%	0	0.0%	60	100.0%
HAS * Tipo tratamiento	60	100.0%	0	0.0%	60	100.0%
IAM * Tipo tratamiento	60	100.0%	0	0.0%	60	100.0%
ICC * Tipo tratamiento	60	100.0%	0	0.0%	60	100.0%
EPOC * Tipo tratamiento	60	100.0%	0	0.0%	60	100.0%

DM2 * Tipo tratamiento

Tabla de contingencia

			Tipo tratamiento		Total
			Toxina	Esteroide	
DM2	Si	Recuento	26	24	50
		% dentro de Tipo tratamiento	86.7%	80.0%	83.3%
	No	Recuento	4	6	10
		% dentro de Tipo tratamiento	13.3%	20.0%	16.7%
Total		Recuento	30	30	60
		% dentro de Tipo tratamiento	100.0%	100.0%	100.0%

HAS * Tipo tratamiento

Tabla de contingencia

			Tipo tratamiento		Total
			Toxina	Esteroides	
HAS	Si	Recuento	19	22	41
		% dentro de Tipo tratamiento	63.3%	73.3%	68.3%
	No	Recuento	11	8	19
		% dentro de Tipo tratamiento	36.7%	26.7%	31.7%
Total		Recuento	30	30	60
		% dentro de Tipo tratamiento	100.0%	100.0%	100.0%

IAM * Tipo tratamiento

Tabla de contingencia

			Tipo tratamiento		Total
			Toxina	Esteroides	
IAM	Si	Recuento	1	1	2
		% dentro de Tipo tratamiento	3.3%	3.3%	3.3%
	No	Recuento	29	29	58
		% dentro de Tipo tratamiento	96.7%	96.7%	96.7%
Total		Recuento	30	30	60
		% dentro de Tipo tratamiento	100.0%	100.0%	100.0%

ICC * Tipo tratamiento

Tabla de contingencia

			Tipo tratamiento		Total
			Toxina	Esteroides	
ICC	Si	Recuento	2	2	4
		% dentro de Tipo tratamiento	6.7%	6.7%	6.7%
	No	Recuento	28	28	56
		% dentro de Tipo tratamiento	93.3%	93.3%	93.3%
Total		Recuento	30	30	60
		% dentro de Tipo tratamiento	100.0%	100.0%	100.0%

EPOC * Tipo tratamiento

Tabla de contingencia

			Tipo tratamiento		Total
			Toxina	Esteroides	
EPOC	Si	Recuento	0	1	1
		% dentro de Tipo tratamiento	0.0%	3.3%	1.7%
	No	Recuento	30	29	59
		% dentro de Tipo tratamiento	100.0%	96.7%	98.3%
Total		Recuento	30	30	60
		% dentro de Tipo tratamiento	100.0%	100.0%	100.0%

En esta siguiente tabla se puede observar el fenómeno de analgesia a través del tiempo que tuvieron ambos grupos estudiados, los siguientes resultados se midieron con la escala del dolor de EVA. En el primer mes de aplicación de ambos medicamentos se observa que el esteroide tuvo una media del dolor de 7.57, superior a la de la toxina que tuvo una media de 7.63, explicado quizás por el efecto predominantemente antiinflamatorio del esteroide y su máximo alcance terapéutico en las primeras tres semanas, sin embargo a partir del segundo mes de la aplicación y hasta el sexto mes de haberse aplicado ambos medicamentos observamos una diferencia analgésica a favor de la toxina botulinica, alcanzando su mayor diferencia terapéutica entre el tercero y quinto mes de la aplicación. Particularmente el cuarto mes se observa una diferencia estadísticamente significativa, por su parte el comportamiento del esteroide a partir del tercer mes, es una tendencia a la alza de la escala del análogo del dolor.

TABLA ESTADISTICA: DURACIÓN DE LA ANALGESIA TOXINA VERSUS METILPREDNISOLONA

Estadísticos de grupo

	Tipo tratamiento	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
ANALGESIA	Toxina	30	7.63	1.426	.260
	Esteroides	30	7.57	1.406	.257
ANALGESIA 2	Toxina	30	7.07	1.363	.249
	Esteroides	30	6.93	1.363	.249
ANALGESIA 3	Toxina	30	6.73	1.461	.267
	Esteroides	30	7.10	1.539	.281
ANALGESIA 4	Toxina	30	6.60	1.453	.265
	Esteroides	30	7.43	1.716	.313
ANALGESIA 5	Toxina	30	7.00	1.145	.209
	Esteroides	30	7.63	1.650	.301
ANALGESIA 6	Toxina	30	7.23	1.223	.223
	Esteroides	30	7.80	1.472	.269

El comportamiento del dolor a través del tiempo podría explicarse por la vida media del medicamento que actúa de manera sostenida inhibiendo la transmisión del dolor y deteniendo el ciclo inflamatorio a través de la inhibición de células inmunológicas y por lo tanto de citocinas.

La siguiente tabla nos muestra la discapacidad a través del tiempo, se ambos grupos estudiados, para medir la discapacidad utilizamos la escala de Womac, la cual evalúa tres parámetros importantes: dolor, rigidez y capacidad funcional. El rango oscila entre 0-98 puntos. Observamos que desde la primera aplicación existe una diferencia importante entre ambos grupos, a favor de la toxina botulinica A, igualmente el puntaje minio de discapacidad de la toxina, y el cuál fue estadísticamente significativo fue en el cuarto mes posterior a la aplicación, durante el cuarto mes la media de la escala de WOMAC en el grupo de pacientes que se les aplico toxina fue de 51, mientras que el del esteroide fue de 61, cabe hacer énfasis que el rubro donde mayor mejoría refirieron los pacientes entrevistados fue la rigidez articular.

TABLA ESTADISTICA: DISCAPACIDAD FÍSICA TOXINA VERSUS METILPREDNISOLONA

Estadísticos de grupo

	Tipo tratamiento	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
DISCAPACIDAD 1	Toxina	30	58.57	13.718	2.505
	Esteroides	30	61.57	14.097	2.574
DISCAPACIDAD 2	Toxina	30	53.87	13.582	2.480
	Esteroides	30	57.87	13.261	2.421
DISCAPACIDAD 3	Toxina	30	52.17	13.674	2.496
	Esteroides	30	57.83	13.496	2.464
DISCAPACIDAD 4	Toxina	30	51.00	13.759	2.512
	Esteroides	30	60.27	13.455	2.456
DISCAPACIDAD 5	Toxina	30	52.57	13.592	2.482
	Esteroides	30	61.67	13.260	2.421
DISCAPACIDAD 6	Toxina	30	53.73	13.978	2.552
	Esteroides	30	61.50	13.156	2.402

Al igual que el comportamiento del esteroide con respecto al dolor, podemos observar que la Metilprednisolona tuvo una respuesta sostenida durante los primeros tres meses, posterior a ella se observa un aumento paulatino de la discapacidad articular.

A continuación se expone la siguiente tabla del monitoreo de la escala de Barthel durante los siguientes seis meses de ambos grupos de investigación. Durante el seguimiento que se les dio a ambos grupos estudiados estos no tuvieron pérdida funcional durante el seguimiento.

TABLA ESTADISTICA POR FUNCIONALIDAD TOXINA VERSUS METILPREDNISOLONA

Estadísticos de grupo

	Tipo tratamiento	N	Media	Desviación típ.	Error tip. de la media
BARTHEL 1	Toxina	30	98.67	3.457	.631
	Esteroides	30	99.17	2.960	.541
BARTHEL 2	Toxina	30	98.83	3.395	.620
	Esteroides	30	99.17	2.960	.541
BARTHEL 3	Toxina	30	98.83	3.395	.620
	Esteroides	30	99.17	2.960	.541
BARTHEL 4	Toxina	30	98.83	3.395	.620
	Esteroides	30	99.17	2.960	.541
BARTHEL 5	Toxina	30	98.83	3.395	.620
	Esteroides	30	99.17	2.960	.541
BARTHEL 6	Toxina	30	98.67	3.457	.631
	Esteroides	30	99.17	2.960	.541

Se puede concluir que pese a la existencia de dolor articular y su tratamiento se mantiene la funcionalidad de los pacientes adultos mayores.

En la siguiente tabla se observa el riesgo de caídas de ambos grupos medido por la escala de Downtown, que se elaboró durante los seis meses de monitoreo de ambos grupos.

**TABLA ESTADISTICA: RIESGO DE CAÍDAS TOXINA VERSUS
METILPREDNISOLONA**

Estadísticos de grupo

	Tipo tratamiento	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
RIESGO 1	Toxina	30	2.63	.669	.122
	Esteroides	30	2.80	.761	.139
RIESGO 2	Toxina	30	2.60	.675	.123
	Esteroides	30	2.80	.761	.139
RIESGO 3	Toxina	30	2.57	.728	.133
	Esteroides	30	2.77	.679	.124
RIESGO 4	Toxina	30	2.57	.728	.133
	Esteroides	30	2.77	.679	.124
RIESGO 5	Toxina	30	2.57	.728	.133
	Esteroides	30	2.77	.679	.124
RIESGO 6	Toxina	30	2.60	.724	.132
	Esteroides	30	2.80	.761	.139

En nuestra última tabla se observa el número de caídas que se presentaron en los pacientes de ambos grupos, podemos observar que en los treinta pacientes que conformaron ambos grupos de estudio, uno de cada grupo tuvo una caída en el periodo de seis meses, tomando en consideración los resultados de la tabla de riesgo de caídas y el número total de caídas durante el periodo de investigación se concluyó que ningún medicamento mejora el riesgo de caídas respecto al otro.

TABLA ESTADISTICA POR CAÍDAS TOXINA VERSUS METILPREDNISOLONA

Tabla de contingencia

			Tipo tratamiento		Total
			Toxina	Esteroides	
CAIDAS 6	Si	Recuento	1	1	2
		% dentro de Tipo tratamiento	3.3%	3.3%	3.3%
	No	Recuento	29	29	58
		% dentro de Tipo tratamiento	96.7%	96.7%	96.7%
Total		Recuento	30	30	60
		% dentro de Tipo tratamiento	100.0%	100.0%	100.0%

DISCUSIÓN

Tras la aplicación de una dosis única de Metilprednisolona en un grupo de pacientes control, y una dosis única de toxina, en otro grupo homogéneo, se dio seguimiento puntual telefónico durante seis meses para monitorizar la analgesia a través de la escala del dolor de EVA, la discapacidad medida a través de la escala de WOMAC, riesgo de caídas y caídas, así como impacto en las actividades básicas de la vida diaria. Por parte de la analgesia de ambos grupos, existió diferencia durante los seis meses a favor de la toxina, sin embargo solo durante el cuarto mes la diferencia fue estadísticamente significativa, se observó una mayor duración de la analgesia comparado con los pacientes que recibieron esteroide, al mismo tiempo el grupo de pacientes que se les aplicó toxina tuvieron menor discapacidad particularmente en los últimos tres meses tras la aplicación del medicamento, en cuanto al riesgo de caídas, cantidad de caídas y funcionalidad para actividades básicas de la vida diaria, no hubo diferencias.

Esto probablemente se explique en primer lugar por la vida media de la toxina que es aproximadamente de seis meses comparada con la vida media del esteroide intraarticular que es de 6 a 8 horas aunque el efecto analgésico tiene una larga duración, aunque variable para cada paciente de 3 semanas a 6 meses. En segundo lugar por los múltiples mecanismos que tiene la toxina A botulínica para inhibir la conducción del dolor, así como interrumpir la cascada de la inflamación. Si bien el esteroide es considerado un potente medicamento antiinflamatorio son bien conocidos los efectos secundarios sistémicos como la reacción vasovagal por infiltración, inmunosupresión, infecciones sistémicas, descontrol metabólico e hipertensivo, trombosis, síndrome de Cushing, osteoporosis y enfermedad ácido péptica. Por lo tanto no debe descartarse la toxina botulínica como un tratamiento eficaz en la gonartrosis por la menor cantidad de efectos secundarios locales y la nula existencia de efectos secundarios sistémicos.

En cuanto a los resultados de nuestro protocolo, respecto al primer protocolo de estudio que se elaboró en hombro encontramos coincidencia en la duración analgésica y funcional de 3 a 10 meses. Sin embargo el dolor de hombro tuvo mejor respuesta analgésica que la aplicación en rodilla, esto posiblemente porque nuestro grupo de estudio son adultos mayores y con un grado avanzado de la afección articular.

Una de las debilidades del estudio es la posibilidad de automedicación de los pacientes adultos mayores durante los seis meses que se elaboró el protocolo de estudio.

CONCLUSIÓN

Se observó una diferencia estadísticamente significativa, particularmente en el cuarto mes tanto para analgesia como para discapacidad, esto se explica tanto por el principio analgésico de la toxina A, que actúa inhibiendo los receptores de la sustancia P, receptores sensibles a capsaicina y receptores TRPV1, la mayor duración de analgesia y menor discapacidad a través del tiempo podrían explicarse por el papel que tiene la toxina como inhibidor no solo de neuropeptidos, si no de células inmunitarias proinflamatorias. Se concluye que la toxina puede ser un tratamiento efectivo en el manejo del dolor crónico intraarticular para los pacientes adultos mayores no candidatos a cirugía, para mejorar su calidad de vida, evitar discapacidad a la hora de realizar sus actividades básicas e instrumentadas de la vida diaria.

PROPUESTAS

Tomando en consideración la mayor cantidad de efectos colaterales del uso del esteroide intraarticular tanto a nivel local como a nivel sistémico, se debería considerar cada vez más realizar más protocolos de investigación que continúen respaldando el uso de la toxina botulínica para la enfermedad articular, entre ellos determinar grados de movilidad de la articulación de la rodilla, circunferencia de la articulación, etc, todo con el objetivo de ofrecer tratamientos a personas adultas mayores no candidatas a procedimientos quirúrgicos y con riesgo potencial de efectos adversos del esteroide, quizás el único inconveniente que tenga el uso de la toxina, sea los altos costos.

ESCALAS

Escala de discapacidad de WOMAC

Apartado A

INSTRUCCIONES

Las siguientes preguntas tratan sobre cuánto **DOLOR** siente usted en las **caderas y/o rodillas** como consecuencia de su **artrosis**. Para cada situación indique cuánto **DOLOR** ha notado en los **últimos 2 días**. (Por favor, marque sus respuestas con una "X".)

PREGUNTA: ¿Cuánto dolor tiene?

1. Al andar por un terreno llano.

Ninguno Poco Bastante Mucho Muchísimo

2. Al subir o bajar escaleras.

Ninguno Poco Bastante Mucho Muchísimo

3. Por la noche en la cama.

Ninguno Poco Bastante Mucho Muchísimo

4. Al estar sentado o tumbado.

Ninguno Poco Bastante Mucho Muchísimo

5. Al estar de pie.

Ninguno Poco Bastante Mucho Muchísimo

Apartado B

INSTRUCCIONES

Las siguientes preguntas sirven para conocer cuánta **RIGIDEZ** (no dolor) ha notado en sus **caderas y/o rodillas** en los **últimos 2 días**. **RIGIDEZ** es una sensación de dificultad inicial para mover con facilidad las articulaciones. (Por favor, marque sus respuestas con una "X".)

1. ¿Cuánta **rigidez** nota **después de despertarse** por la mañana?

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

2. ¿Cuánta **rigidez** nota durante **el resto del día** después de estar sentado, tumbado o descansando?

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

Apartado C

INSTRUCCIONES

Las siguientes preguntas sirven para conocer su **CAPACIDAD FUNCIONAL**. Es decir, su capacidad para moverse, desplazarse o cuidar de sí mismo. Indique cuánta dificultad ha notado en los **últimos 2 días** al realizar cada una de las siguientes actividades, como consecuencia de su **artrosis de caderas y/o rodillas**. (Por favor, marque sus respuestas con una "X".)

PREGUNTA: ¿Qué grado de dificultad tiene al...?

1. Bajar las escaleras.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

2. Subir las escaleras

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

3. Levantarse después de estar sentado.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

4. Estar de pie.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

5. Agacharse para coger algo del suelo.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

6. Andar por un terreno llano.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

7. Entrar y salir de un coche.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

8. Ir de compras.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

9. Ponerse las medias o los calcetines.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

11. Quitarse las medias o los calcetines.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

12. Estar tumbado en la cama.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

13. Entrar y salir de la ducha/bañera.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

14. Estar sentado.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

15. Sentarse y levantarse del retrete.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

16. Hacer tareas domésticas pesadas.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

17. Hacer tareas domésticas ligeras.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

Clasificación radiológica de Kellegren y Lawrence

Grado	Características
0	Normal
1	(Dudoso) Dudoso estrechamiento del espacio articular Posible osteofitos
2	(Leve) Posible disminución del espacio articular Osteofitos
3	(Moderado) Estrechamiento del espacio articular Osteofitos Leve esclerosis Posible deformidad de los extremos de los huesos
4	(Grave) Marcado disminución del espacio articular Abundantes osteofitos Esclerosis grave Deformidad de los extremos de los huesos

Escala de riesgo de caídas de Downtown

Sumar un punto por cada ítem con asterisco (*)

Caídas previas: no / si *

Medicamentos: Ninguno

Tranquilizantes-sedantes *

Diuréticos *

Hipotensores (no diuréticos) *

Antiparkinsonianos *

Antidepresivos *

Otros medicamentos

Déficit sensoriales: Ninguno

Alteraciones visuales *

Alteraciones auditivas *

En miembros * (ictus, etc.)

Estado mental: Orientado

Confuso *

Marcha: Normal

Segura con ayudas

Insegura con / sin ayudas *

Imposible

Dos o más puntos indican alto riesgo de caídas.

Escala de Barthel

ITEM	ACTIVIDAD BASICA DE LA VIDA DIARIA	PUNTOS
Comer	<ul style="list-style-type: none"> Totalmente independiente. Necesita ayuda para cortar carne, pan, etc. Dependiente. 	10
		5
		0
Lavarse	<ul style="list-style-type: none"> Independiente, entra y sale solo del baño. Dependiente. 	5
		0
Vestirse	<ul style="list-style-type: none"> Independiente, capaz de ponerse y quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos. Necesita ayuda. Dependiente. 	10
		5
		0
Arreglarse	<ul style="list-style-type: none"> Independiente para lavarse las cara, las manos, peinarse, afeitarse, maquillarse, etc. Dependiente. 	5
		0
Deposiciones*	<ul style="list-style-type: none"> Continente. Ocasionalmente, algún episodio de incontinencia o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas Incontinente. 	10
		5
		0
Micción*	<ul style="list-style-type: none"> Continente o es capaz de cuidarse la sonda. Ocasionalmente algún episodio de incontinencia en 24 h, necesita ayuda para cuidar la sonda. Incontinente. 	10
		5
		0
Usar el retrete	<ul style="list-style-type: none"> Independiente para ir al vater, quitarse y ponerse la ropa. Necesita ayuda para ir al vater pero se limpia solo. Dependiente. 	10
		5
		0
Trasladarse	<ul style="list-style-type: none"> Independiente para ir del sillón a la cama. Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50m Gran ayuda pero es capaz de mantenerse sentados sin ayuda. 	15
		10
		5

	<ul style="list-style-type: none"> • Dependiente. 	0
Deambular	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente camina solo 50m • Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50m • Independiente en silla de ruedas sin ayuda. • Dependiente. 	15 10 5 0
Escalones	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente para subir y bajar escaleras. • Necesita ayuda física o supervisión. • Dependiente. 	10 5 0

* Micción y deposición: valorar la semana previa.

- Máxima puntuación: 100 puntos (90 en caso con ir con silla de ruedas)
- Resultado:
 - < de 20 Dependiente total.
 - 20 a 35 Dependiente grave.
 - 40 a 55 Dependiente moderado.
 - > de 60 Dependiente leve.
 - 100 Independiente.

Total

BIBLIOGRAFÍA

ⁱ C. Hyver, LM. Gutiérrez.

Geriatría Tercera edición.

Manual Moderno, 3 (2014) pp. 346-357.

ⁱⁱ MN. Zarur, Nicolas, CE. Caldelas, BC. Gómez, B. Zenteno.

Uso de esteroides intraarticulares en rodilla y hombro.

Revista Mexicana de Ortopedia y Trauma, 34 (3) (2010) pp. 279-281

ⁱⁱⁱ KD. Allen, Y. Golightly.

Epidemiology of osteoarthritis state of evidence.

Curr Opin Rheumatol, 27 (3) (2015) pp. 276-283.

^{iv} N. Taylor.

Nonsurgical management of osteoarthritis knee pain in the older adult: an update.

Rheum Dis Clin North, 44 (3) (2017) pp. 513-524.

^v L. Torres, G. Espinosa Cuervo, J Peñaloza, CA. Landeros, L. Prieto, L. Torres.

Guía de practica clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de rehabilitación de osteoartosis en el adulto mayor, en los tres niveles de atención.

Catalogo maestro de guías de práctica clínica. IMSS, (2014) pp. 7-54.

^{vi} F. Vargas, MD. Medina, JC, Hermosa, RF. Medina.

Tratamiento del paciente con artrosis.

Atención primaria, 46 (1) (2014). Pp. 39-61.

^{vii} TW. O'Neill, DT. Felson.

Mechanisms of Osteoarthritis Pain.

Current Osteoporosis Reports, 16 (5), (2018) pp. 611–616.

^{viii} MV. Soto, F. Jiménez, P. Manonelles, C. Ramírez, J. Rodríguez, L. Fernández.

Consenso sobre utilización de las infiltraciones en el deporte.

Arch Med Deporte, 33 (2) (2016) pp- 114-125.

^{ix} CA. Cariño, CA Landeros, L Mendoza, W. Nesme.

Diagnóstico y Tratamiento de la Osteoartrosis de rodilla.

Catalogo maestro de guías de práctica clínica. IMSS, (2010) pp. 05-53.

^x Y. Safapour, B Jabbari.

Botulinum toxin for the treatment of pain syndromes.

Elsevier, 147 (1) (2018). pp. 120-128.

^{xi} JA Singh.

Botulinum Toxin Therapy for Osteoarticular Pain: An Evidence-Based Review.

The Adv Musculoskelet Dis, 12 (2) (2010). pp. 105-118.

^{xii} Z Waseem, C Boulias, A Gordon, F Ismail, G Sheean, AD Furlan.

Botulinum toxin injections for low-back pain and sciatica.

Cochrane Database Syst Rev, 19 (1) (2011). Pp. 32-36.

^{xiii} P.Fenollosa, R.M. Izquierdo, M.A. Canós, J. Pallarés.

Efectos de la toxina botulínica A, intra articular en la artrosis de rodilla avanzada.

Rev Soc Esp Dolor, 18 (6) (2011) pp. 320-325.

^{xiv} B Singer, PL Silbert, JW Dunne, S Song, KP Singer.

An open label pilot investigation of the efficacy of Botulinum toxin type A [Dysport] injection in the rehabilitation of chronic anterior knee pain.

Disabil Rehabil, 28 (11) (2016) pp. 15-28.

^{xv} JJ Arriaga, S. Quiñones, A. Toríz.

Resultados funcionales de la aplicación de toxina botulínica tipo A contra antiinflamatorios orales en la rehabilitación de síndrome de hombro doloroso por lesión del mango de los rotadores

Acta ortop. Mex, 28 (5) (2014) pp 23-41.

^{xvi} N. Roche, R. Zory, A. Sauthier, C. Bonnyaud, D. Pradon, D. Bensmail.

Effect of rehabilitation and botulinum toxin injection on gait in chronic stroke patients: a randomized controlled study.

J Rehabil Med, 47 (1) (2015) pp. 31-37.