



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

USO DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON TRASTORNOS DE PARESIA Y PLEJIAS DESDE SEPTIEMBRE DEL 2012 A SEPTIEMBRE DEL 2015 EN CENTROS HOSPITALARIOS DE GUAYAQUIL.

AUTOR (A):

CHRISTOPHER ANGEL FLORES ROMERO

AUGUSTO FELIPE DAU COFRE

Trabajo de Titulación previo a la Obtención del Título de:

MÉDICO GENERAL

TUTOR:

DR. MARIO PAREDES CRUZ, M.Sc.

Guayaquil, Ecuador

2015 - 2016



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA: MEDICINA
CERTIFICACIÓN**

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por
CHRISTOPHER ANGEL FLORES ROMERO, como requerimiento parcial
para la obtención del Título de **MEDICO**

TUTOR (A)

OPONENTE

DR. MARIO PAREDES

DIRECTOR(A) DE CARRERA

COORDINADOR(A) DE ÁREA

DR. JUAN LUIS AGUIRRE MARTINEZ

DR. DIEGO VASQUEZ CEDEÑO

Guayaquil, a los 22 días del mes de abril del año 2016



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA: MEDICINA
CERTIFICACIÓN**

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por **AUGUSTO FELIPE DAU COFRE**, como requerimiento parcial para la obtención del Título de **MEDICO**

TUTOR (A)

OPONENTE

DR. MARIO PAREDES

DIRECTOR(A) DE CARRERA

COORDINADOR(A) DE ÁREA

DR. JUAN LUIS AGUIRRE MARTINEZ

DR. DIEGO VASQUEZ CEDEÑO

Guayaquil, a los 22 días del mes de abril del año 2016



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA: MEDICINA**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, CHRISTOPHER ANGEL FLORES ROMERO

DECLARO QUE:

El Trabajo de **USO DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON TRASTORNOS DE PARESIA Y PLEJIAS DESDE SEPTIEMBRE DEL 2012 A SEPTIEMBRE DEL 2015 EN CENTROS HOSPITALARIOS DE GUAYAQUIL**, previo a la obtención del Título de **MEDICO**, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan al pie de las páginas correspondientes, cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 22 días del mes de abril del año 2016

EL AUTOR (A)

CHRISTOPHER ANGEL, FLORES ROMERO



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA: MEDICINA**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, AUGUSTO FELIPE DAU COFRE

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación **USO DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON TRASTORNOS DE PARESIA Y PLEJIAS DESDE SEPTIEMBRE DEL 2012 A SEPTIEMBRE DEL 2015 EN CENTROS HOSPITALARIOS DE GUAYAQUIL**, previo a la obtención del Título de **MEDICO**, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan al pie de las páginas correspondientes, cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 22 días del mes de abril del año 2016

EL AUTOR

AUGUSTO FELIPE, DAU COFRE



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA: MEDICINA
AUTORIZACIÓN**

Yo, **AUGUSTO FELIPE DAU COFRE**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: **USO DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON TRASTORNOS DE PARESIA Y PLEJIAS DESDE SEPTIEMBRE DEL 2012 A SEPTIEMBRE DEL 2015 EN CENTROS HOSPITALARIOS DE GUAYAQUIL**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 22 días del mes de abril del año 2016

EL AUTOR:

AUGUSTO FELIPE, DAU COFRE



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA: MEDICINA
AUTORIZACIÓN**

Yo, CHRISTOPHER ANGEL FLORES ROMERO

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: **USO DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON TRASTORNOS DE PARESIA Y PLEJIAS DESDE SEPTIEMBRE DEL 2012 A SEPTIEMBRE DEL 2015 EN CENTROS HOSPITALARIOS DE GUAYAQUIL.**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 22 días del mes de abril del año 2016

EL AUTOR:

CHRISTOPHER ANGEL, FLORES ROMERO

AGRADECIMIENTO

Agradecemos principalmente a Dios por bendecirnos día a día, ya que nos ha dado la fuerza para terminar nuestra carrera y convertirnos en su instrumento para curar enfermedades. Así mismo a nuestros profesores quienes han sido guía, soporte y luz en este arduo camino de años duros y gran sacrificio llamado medicina. A nuestra amada Universidad Católica que nos ha acogido durante nuestra carrera velando siempre por nuestros intereses académicos. A nuestro tutor Dr. Mario Paredes por guiarnos con mucha paciencia en la realización de este trabajo.

También agradecemos de manera especial a Christian Ulich y Lcda. Carmen Carvajal por la muy amable predisposición al colaborar con este trabajo investigativo.

“En todos los asuntos humanos hay esfuerzos, y hay resultados, y la fortaleza del esfuerzo es la medida del resultado”

James Allen

CHRISTOPHER ANGEL FLORES ROMERO

AUGUSTO FELIPE DAU COFRE

DEDICATORIA

Dedico mi trabajo, mis horas de sueño y mi vida, a la medicina, y a quienes confiaron en mí.

Mónica quien me ha cuidado durante toda mi vida, Víctor quien es mi ejemplo a seguir y superar, mi abuelo quien es mi maestro, Aquiles quien ha sido mi fortaleza durante toda mi vida y por quien estudie medicina.

Augusto mi amigo quien me ha ayudado durante la carrera y eso lo agradezco.

Maestros y profesores quienes me han guiado durante los años duros, sublime reflejo de perseverancia y sacrificio que es cursar medicina, no los defraudaré.

*"Hasta el ave que nace en cautiverio, tiene un par de alas que esperan tocar
la libertad del viento"*

H.: M.: Christopher Flores Romero

DEDICATORIA

Este trabajo, mi título se lo dedico sobre todo a mi padre, José Antonio quien me dio su apoyo incondicional durante toda la carrera, a mi madre Emilia de las Mercedes, quien con sus dulces palabras de aliento me daba fuerzas para avanzar; a mis hermanos Emilio y Pedro, quienes estuvieron allí en todo momento. A esa persona especial que apareció de la nada para convertirse en mi todo, mi esposa Isabel y nuestra pequeña Hanin que son mi motor para seguir luchando.

Gracias a Dios

El equipo gana...!!!

AUGUSTO FELIPE DAU COFRE

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

DR. MARIO PAREDES

Ó TUTOR

JUAN LUIS AGUIRRE MARTINEZ

DIRECTOR DE CARRERA

DR. DIEGO VASQUEZ CEDEÑO

COORDINADOR DEL ÁREA

OPONENTE



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA: MEDICINA
CALIFICACIÓN**

**DR. MARIO PAREDES
TUTOR**

**JUAN LUIS AGUIRRE MARTINEZ
DIRECTOR DE CARRERA**

**DR. DIEGO VASQUEZ CEDEÑO
COORDINADOR DEL ÁREA**

OPONENTE

ÍNDICE GENERAL

ABSTRACT	VII
RESUMEN.....	VI
INTRODUCCIÓN.....	1
JUSTIFICACION	2
PROBLEMA A INVESTIGAR.....	2
HIPÓTESIS	3
OBJETIVO GENERAL.....	3
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	3
CAPÍTULO I.....	4
MARCO TEORICO	4
QUE ES LA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A.....	4
HISTORIA DE LA TOXINA BOTULÍNICA	5
MECANISMO DE ACCIÓN.....	5
CARACTERISTICAS	7
SEGURIDAD.....	7
CAPITULO II.....	8
ANTECEDENTES	8
CAPÍTULO III.....	10
METODO.....	10
VARIABLES	11
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE LOS PACIENTES.....	12
CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES	12
DOSIS UTILIZADA DE TBA	12
OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	13
CAPITULO IV.....	14
RESULTADOS.....	14
CONCLUSION	25
RECOMENDACIÓN.....	25
BIBLIOGRAFÍA	27

RESUMEN

La aplicación local toxina botulínica tipo A en inyecciones para relajar los músculos anormalmente contracturados ha demostrado ser un tratamiento eficaz y bien tolerado en una variedad de trastornos del movimiento, otros trastornos neurológicos y no neurológicos. A pesar de casi 30 años de uso terapéutico, hay sólo unos pocos estudios de pacientes tratados con inyecciones de toxina botulínica tipo A durante largo período. Siendo este estudio descriptivo, retrospectivo, no experimental, correlacional y de cohorte. Estos datos publicados apoyan claramente la conclusión de que toxina botulínica tipo A no sólo proporciona un alivio sintomático, seguro y eficaz de la distonía, sino también un beneficio a largo plazo y, posiblemente podría modificar favorablemente la historia natural de la enfermedad.

La investigación se basa en su totalidad utilizando toxina botulínica en pacientes con plejias y paresias mejorando la calidad de vida, con universo de 101 pacientes, hasta con 5 aplicaciones. Según la correlación de Pearson el grupo control de la primera aplicación tiene correlación positiva (0.897%), demostrando (48,51 % de pacientes) una resolución favorable de su cuadro, mejorando tonicidad y dolor respectivamente

Palabras claves:

Plejía, paresia, Toxina botulínicas, musculo espasmo, enfermedades neuromusculares

(ABSTRACT)

Local application of type A botulinum toxin injections to relax the abnormally tight muscles has proven to be an effective and well tolerated treatment in a variety of movement disorders, other neurological and non-neurological disorders. Despite nearly 30 years of therapeutic use, there are only a few studies of patients treated with injections of type A botulinum toxin for a long period of time. Being this a descriptive, retrospective, non-experimental, correlational and cohort, this published data clearly support the conclusion that botulinum toxin type A not only provides symptomatic, safe and effective relief of dystonia, but also a long-term benefit and possibly could favorably modify the natural history of the disease.

The research is based entirely using botulinum toxin in patients with paresis and plegia and improving the quality of life, with a universe of 101 patients, up to 5 applications. According to the Pearson correlation, the control group of the first application has positive correlation (0.897%), demonstrating (48.51% of patients) a favorable resolution of their condition, improving tone and pain respectively

Key words

Paraplegia, paresis, Botulinum Toxin, muscle spasm, neuromuscular diseases

Introducción

De los diferentes tipos de trastornos que tienen como consecuencia la alteración del compromiso motor voluntario, están principalmente el PCI (parálisis cerebral de la infancia) y en el adulto las parálisis secundarias a diferentes lesiones a nivel cerebral, tienen como resultado un aumento en la espasticidad muscular lo que conlleva a una carga extra al entorno que rodea al paciente.

La bacteria *Clostridium botulinum* produce 7 serotipos de toxina, que se denominan de la A a la G. Estos polipéptidos actúan en los terminales presinápticos de las fibras nerviosas colinérgicas bloqueando la liberación de su neurotransmisor, la acetil colina. La toxina tipo A, actúa a través de la inhibición de la molécula SNAP-25 (proteína asociada al sinaptosoma) y la toxina tipo B inhibiendo la VAMP (proteína asociada a la Sinaptobrevina) produciendo mediante este efecto, una quimio-denervación, dosis dependiente y reversible de la fibra nerviosa. (1)

Los serotipos actualmente disponibles para su uso terapéutico son la Neuro Toxina Botulínica A (BoNT-A) y la Neuro Toxina Botulínica B (BoNT-B). La BoNT-A es la más potente y de mayor duración de los 7 serotipos, siendo, desde 1970, la más utilizada con fines terapéuticos, con la mayor evidencia en su efectividad y seguridad. A nivel de la placa motora, la toxina botulínica inhibe parcialmente la contracción muscular y a nivel glandular, la secreción de las glándulas ecrinas. (1)

El uso de la Toxina Botulínica tipo A a nivel mundial está indicado principalmente en Distrofia focal siendo las principales el blefaroespasmos, a nivel cervical, como la tortícolis espasmódica, distrofia craneal (oromandibular),

El estudio se lo realizo con pacientes de diferentes centros hospitalarios de la ciudad de Guayaquil, como lo son el Hospital Teodoro Maldonado Carbo, el Hospital Francisco Icaza Bustamante y Centro de Equinoterapia de la Prefectura del Guayas, donde se realizó un estudio retrospectivo desde el año 2012 hasta el 2015, siendo descriptivo, retrospectivo, no experimental, correlacional y de cohorte.

PROBLEMA A INVESTIGAR

Los diferentes tipos de paresias y plejias producen varias dificultades en los pacientes, tanto de dolor como la incomodidad al momento de realizarle el aseo diario por parte del propio paciente asi como de la persona encargada de cuidarlo.. Investigar el uso de la toxina Botulinica tipo A en los pacientes con dichas patologías, para observar el beneficio con disminución de la espasticidad muscular, es de mucha importancia porque podemos observar el aumento en la calidad de vida de los pacientes.

Se espera como resultado demostrar que con el uso de la Toxina Botulinica tipo A en varias aplicaciones se mejore la calidad de vida de los pacientes

JUSTIFICACION

Debido a que el uso de la Toxina Botulinica tipo A esta presente hace más de 15 años a nivel mundial, en el Ecuador su uso es principalmente cosmético pero no está muy promocionada a nivel terapéutico, los pacientes no tienen la información necesaria para la utilización de éste como tratamiento. Por lo cual se pretende establecer un estudio que sirva de base para generalizar el uso e investigación de la Toxina Botulinica tipo A a nivel médico así rompiendo tabú de que uso es solo cosmetológico.

Objetivo general.

- Establecer el grado de mejoría en pacientes con paresias y plejias que han sido tratados con toxina botulínica tipo A.

Objetivos específicos.

- Evitar o retrasar la cirugías en pacientes con parálisis espásticas
- Facilitar la movilidad de los pacientes durante la higiene.
- Demostrar la adaptación de nuevas posturas en sus actividades diarias

Hipótesis

- El uso de la toxina botulínica tipo A, incide en el aumento de la calidad de vida de los pacientes con la mejora de la tonicidad muscular.

CAPÍTULO I

MARCO TEORICO

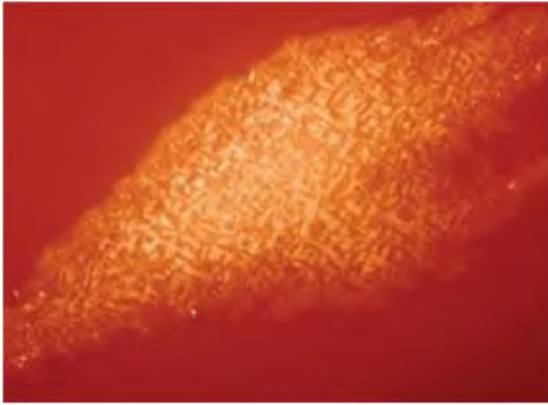
Que es la toxina botulínica tipo A

La toxina botulínica es un conjunto de proteínas neurotóxicas sintetizadas por el *Clostridium botulinum*. Su modo de acción se basa en la capacidad de estas sustancias para bloquear la transmisión de los impulsos nerviosos desde las neuronas colinérgicas a las sinapsis neuromusculares y del sistema nervioso autónomo, produce 7 serotipos de toxina, que se denominan de la A a la G. (2) (1)

La toxina tipo A, actúa través de la inhibición de la molécula SNAP-25 (proteína asociada al sinaptosoma) y la toxina tipo B inhibiendo la proteína asociada a la Sinaptobrevina produciendo mediante este efecto, una quimio-denervación, dosis dependiente y reversible de la fibra nerviosa. (2) (1)

Los serotipos actualmente disponibles para su uso terapéutico son la Neuro Toxina Botulínica A (BoNT-A) y la Neuro Toxina Botulínica B (BoNT-B). (2)

La BoNT-A es la más potente y de mayor duración de los 7 serotipos, siendo, desde 1970, la más utilizada con fines terapéuticos, con la mayor evidencia en su efectividad y seguridad. A nivel de la placa motora, la toxina botulínica inhibe parcialmente la contracción muscular y a nivel glandular, la secreción de las glándulas ecrinas. (1; 2)



Clostridium botulinum tipo A colonia crecida en un 48 horas (derecha) y una placa de agar sangre de 72 horas (a la izquierda) . La bacteria *C. botulinum* produce una toxina nerviosa que causa el botulismo rara pero grave enfermedad parálitica. Hay siete

tipos de toxina del botulismo designado por las letras A a G; sólo los tipos A, B, E y F causar enfermedades en los seres humanos

HISTORIA DE LA TOXINA BOTULÍNICA

La idea de utilizar la toxina botulínica en forma terapéutica fue desarrollada por el médico y poeta alemán **Justinus Kerner** (1786-1862), quien describió en diferentes artículos las manifestaciones clínicas observadas en grupos de pacientes envenenados con la



toxina, transmitida en algunos alimentos. Adjudica a esta sustancia tóxica que denominó “ácidos grasos” o “veneno de las salchichas”, la responsabilidad de la parálisis neuromuscular. (3)

En el año 1895 en una villa llamada Hellezelles, Bélgica, un grupo de músicos, luego de tocar en un funeral, decidieron compartir en una cena. Algunos murieron, otros enfermaron gravemente. (3)

Fue así como el profesor microbiólogo **Emile Pierre Marie Van Ermengem** (1851-1932) fue llamado a investigar el caso y estudió en su laboratorio tanto los jamones consumidos como algunos de los órganos de las víctimas.

Finalmente pudo aislar el bacilo anaeróbico y lo denominó *Bacillus botulinus*, del latín "botulus" que significa salchicha, pues los síntomas eran similares a los descritos con anterioridad en Alemania luego de consumir este tipo de alimentos. (3)

MECANISMO DE ACCIÓN

La toxina botulínica produce denervación transitoria que se manifiesta por parálisis de la musculatura inervada por el sistema nervioso somático (músculo estriado) o autonómico (glándulas exocrinas y músculo liso). Específicamente, la neurotoxina inhibe la transmisión de potenciales de acción a nivel de la unión neuromuscular de la unidad motora y a nivel preganglionar, donde es clivada por proteasas específicas en dos fragmentos, los



cuales se reúnen de manera diferente a través de puentes bisulfitos, adquiriendo actividad enzimática y con capacidad para clivar proteínas endosomales presinápticas y evitando así la unión de la membrana presináptica con la membrana de la vesícula presináptica. (3)

En consecuencia, se evita la liberación de la acetilcolina, al espacio sináptico, produciendo la parálisis flácida del músculo o impidiendo la función de la glándula exocrina correspondiente. (3)

Además de inhibir la liberación de acetilcolina, la neurotoxina botulínica inhibe también la secreción de neurotransmisores como la sustancia P, el glutamato y la noradrenalina dando una mejoría en algunas funciones motoras, como lo explica la **Tabla 1** (3)

TABLA 1 .- Implicacion practica de toxina botulinica tipo A

Mejorar el crecimiento y el balance muscular entre agonistas y antagonistas	Retardar la aparición de contracturas articulares y torsiones óseas
Mejorar el Control Motor Selectivo	Mejorar la estabilidad y el patrón de marcha
Mejorar la fuerza muscular y la movilidad	Mejorar la función de extremidades superiores
Retrasar y reducir las cirugias ortopédicas	Mantener las correcciones conseguidas con la cirugía
Evitar el dolor y espasmos musculares	Mejorar la postura y el confort
Facilitar el uso de órtesis y mobiliario	Facilitar el cuidado, higiene y prevenir lesiones de la piel
Mejorar la Independencia y Autonomía	Lograr mayor participación social

SEGURIDAD

Es un fármaco seguro, incluso en menores de dos años de edad. La mayoría de las reacciones adversas descritas son leves, transitorias, de baja frecuencia y controlables mediante una adecuada prescripción y técnica de administración. Las reacciones adversas más frecuentes son debilidad muscular transitoria y dolor en los sitios de punción. (2) (4)

Se han reportado también, malestar general y mialgias (“flu-like syndrome”), eritema, ptosis palpebral, vómitos, sequedad bucal, disnea, estridor, disfagia, disartria, compromiso respiratorio severo, pudiendo ser fatal. (2) (4)

De acuerdo a la literatura, las reacciones adversas severas, relacionadas con el compromiso respiratorio, se han descrito en pacientes con compromiso neurológico grave y con dosis altas. Estas reacciones pueden ocurrir los primeros días o varias semanas después, lo que obliga a un adecuado seguimiento y dar información clara y completa al paciente y familia, de manera de estar alerta ante eventuales complicaciones (2) (4)

CARACTERISTICAS

La toxina botulínica A está ampliamente comercializada y disponible como Botox® (Allergan, Inc) en América, Xeomin® (Merz company) en Alemania y como Dysport® (Speywood) en otros países europeos. En China también se produce toxina botulínica tipo A para uso clínico (Lanzhou®, BTXA®) (Moyano,2010)

La potencia se expresa en unidades. Una unidad es equivalente a la cantidad de toxina capaz de matar al 50% de un grupo de ratones hembras Swiss-Webster de 18-20 gramos de peso (DL50). (3)

La DL50 estimada en humanos es de 2.500-5.000 unidades según algunos autores, y más cercana a 5.000 de acuerdo con otros. (3)

En EE.UU., aproximadamente 0,4 nanogramos de la toxina proteica equivalen a 1 unidad o –expresado de otra forma- 2,5 unidades son equivalentes a 1 nanogramo (3).

La solución diluida se recoge en una jeringa de tuberculina y la toxina se inyecta con una aguja de calibre 26-30 y de 0,5 pulgadas de largo en músculos superficiales, y de calibre 22 con 1,5 pulgadas de largo en músculos profundos. Se pueden preparar diferentes diluciones dependiendo del sitio que va a ser inyectado: 2,5-5 unidades por 0,1cc para músculos cervicales y 1,25-2,5 unidades por 0,1cc para blefarospasmo o espasmo hemifacial. (3) (5)

Capítulo II

ANTECEDENTES

Múltiple evidencia a nivel mundial muestra indicaciones terapéuticas para la utilización de BoNTA en trastornos musculares, secretorios y algunas condiciones de dolor, además para uso en estética. La toxina Botulinica tipo A tienen seis indicaciones en común en todo el mundo, las cuales son: blefaroespasma, estrabismo, espasmo hemifacial, tortícolis/distonía cervical, hiperhidrosis, espasticidad focal y la asociada a parálisis cerebral. Sin embargo, la BoNTA se utiliza en otras condiciones clínicas recomendadas por panel de expertos y experiencias de otros grupos, que aún no han sido aprobadas por la FDA ni por la EMA. (6)

Con los antecedentes descritos no extrañan que la Toxina Botulinica pronto se empleara en otros tipos de contractura anormal, especialmente en distonías, que se caracterizan por contractura muscular que induce posturas anormales (7). La distonías es muy variable desde el punto de vista clínico; puede ser generalizada y afectar a múltiples grupos musculares, especialmente si aparece en la infancia, o puede ser focal. La distonía focal es propia del adulto y afecta a distintas áreas musculares, incluyendo la región orbicular (el conocido blefaroespasma), la región cervical (torticolis), los miembros, e incluso los músculos laríngeos (distonía laríngea o disfonía espasmódica) (7) (6). La Toxina Botulinica se empleó inicialmente en blefaroespasma con sorprendente resultado: los pacientes mejoraban de forma contundente y previsible durante meses. Posteriormente, la Toxina Botulinica se empleó en distonía cervical; el resultado fue también contundente, aunque algo menos previsible que en el blefaroespasma, probablemente porque la distonía cervical es más compleja y requiere una dosis mucho mayor (5). (7) En cualquier caso, se ha confirmado que la distonía cervical puede tratarse con TB eficazmente durante muchos años, sin pérdida importante de efecto. (7) (5) Posteriormente se aplicó la TB en otras

distonías focales, incluyendo la laríngea. La Toxina Botulinica también se ha utilizado en distonías más complejas, especialmente distonías ocupacionales de músicos, pero en estos casos la respuesta no es brillante; en general, las distonías ocupacionales son extraordinariamente difíciles de tratar. En términos generales, la Toxina Botulinica se utiliza de forma rutinaria en la mayor parte de las distonías focales; se ha demostrado que es la mejor opción terapéutica disponible, claramente superior a los fármacos anti distónicos clásicos. Indicaciones incluyen sialorrea, migraña y dolor miofascial, entre otras.

(7) (6)

CAPÍTULO III

METODO

El siguiente trabajo es descriptivo, retrospectivo, no experimental, correlacional y de cohorte.

La investigación se basa en su totalidad utilizando toxina botulínica en pacientes con plejias y paresias mejorando la calidad de vida

Para el análisis se creó una base de datos en formato Excel, en la cual se incluyeron todas las variables descritas en el presente estudio, luego se procedió a la depuración de los datos obteniéndose una tabla la cual se verificó e ingreso al software SPS IBM versión 2.0 obteniéndose cuadros y tablas detallando las variables mediante frecuencia simple y porcentual, posteriormente se hizo una correlación de variables entre el porcentaje de discapacidad con el que ingresaron los paciente y se lo confronto con el porcentaje de discapacidad registrado luego de la aplicación de la segunda, tercera, cuarta y quinta dosis respectivamente.

El resultado del análisis se plasmó utilizando los coeficientes de correlación de Pearson, y coeficiente de correlación de Spearman, dichos resultados posteriormente fueron reingresados al software Excel para la elaboración de tablas y gráficos respectivos.

El universo de nuestro proyecto se basa en recopilación de datos con 101 pacientes en el hospital de niño Francisco Icaza Bustamante, en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo y del Centro Equinoterapia de la Prefectura del Guayas, entre los 6 meses y 78 años que han utilizado la toxina butulinica tipo A durante diferentes aplicaciones.

Variables.

- Edad
- Sexo
- Edad
- Diagnostico
- Porcentaje de discapacidad
- Dosis aplicadas

Criterios de inclusión de los pacientes

- ✓ Parálisis cerebrales espástica o mixta con espasticidad.
- ✓ Espasticidad con contractura dinámica.
- ✓ Parálisis cerebrales discinética con distonía de predominio focal.

Criterios de exclusión de los pacientes

- ✓ Existencia de retracción con acortamiento musculotendinoso.
- ✓ Enfermedad autoinmune.
- ✓ Existencia de un proceso febril o respiratorio. (Se retrasó la infiltración hasta que superase el proceso agudo).
- ✓ En general, la existencia de una enfermedad degenerativa era excluyente, excepto si se planteaba como un tratamiento paliativo.
- ✓ individuos con hipersensibilidad conocida al complejo de neurotoxina tipo A de Clostridium botulinum

También se realizaron mediciones del rango de movilidad articular pasiva de las extremidades afectadas pre y postinfiltración.

Esta medición puede variar en distintos momentos de la exploración, influida especialmente por el estado emocional del paciente.

En algunas ocasiones observamos una clara mejoría en la función sin cambios significativos en la movilización pasiva de la articulación y, al

contrario, una disminución del tono muscular con empeoramiento de la función.

Dosis utilizada de Toxina Botulinica tipo A

-1-4 U/kg/músculo. Dosis total de hasta 12-14 U/kg, sin sobrepasar en presentaciones de 300 U. (2)

-3-12 U/kg/músculo. Dosis total de 20-30 U/kg total, sin sobrepasar en presentaciones de 750 U (2)

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Las características o atributos que admiten determinados valores en cada una de las variables objeto de este estudio se las presentamos a continuación:

Variable	Concepto	Dimensión	Categoría	Escala
Edad	Edad que le registro cuando se aplicaron la primera dosis	Años desde 6 meses en adelante	Cuantitativa	6 meses a 78 años
Genero	Fenotipo sexual	Género humano	Cualitativa	Masculino O femenino
Dosis	Cantidad de toxina en cada aplicación	Según peso en kg en relación a la presentación del producto.	Cuantitativa	1-4 U/kg/músculo 300U 3-12 U/kg/músculo 750 U.
Dolor	Escala numerada del 1-10, donde 0 es la ausencia y 10 la mayor intensidad,	Del 1 al 10	Cuantitativa	0 sin dolor 10 máximo dolor
Alteraciones funcionales	Diferentes formas de compromiso motor voluntario.	Paresias y Plejias	Cualitativa	Porcentaje de discapacidad evaluado previo a tratamiento

CAPITULO IV

RESULTADOS

En este estudio constan los pacientes que han realizado el tratamiento en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo y Hospital Francisco Icaza Bustamante, que presentaban trastornos de parestias y/o plejias y que fueron tratados con la Toxina Botulínica tipo A desde septiembre del 2012 hasta septiembre del 2015.

Como primera variable a tener en cuenta se tomó en consideración la edad de los pacientes y se puede observar a través del gráfico 1 que los pacientes de 5 a 9 años y de 10 a 14 años se encuentran en el 14,85 % de pacientes que reciben tratamiento, continuando en un 10,89% los pacientes de 45 a 49 %, lo que relaciona que los principales trastornos psicomotores están relacionados con la edad pediátrica. En el grafico 2 observamos que la incidencia de pacientes masculinos es de 78% en relación al género femenino en un 22%,

Figura 1. Edad registrada de la primera aplicación

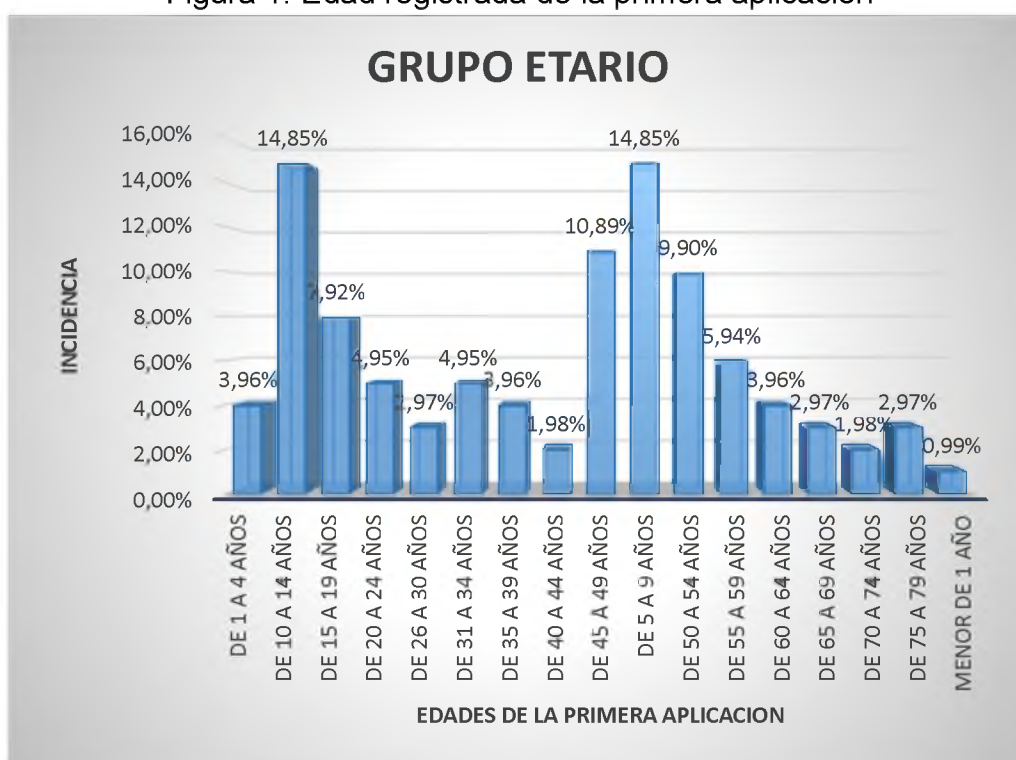
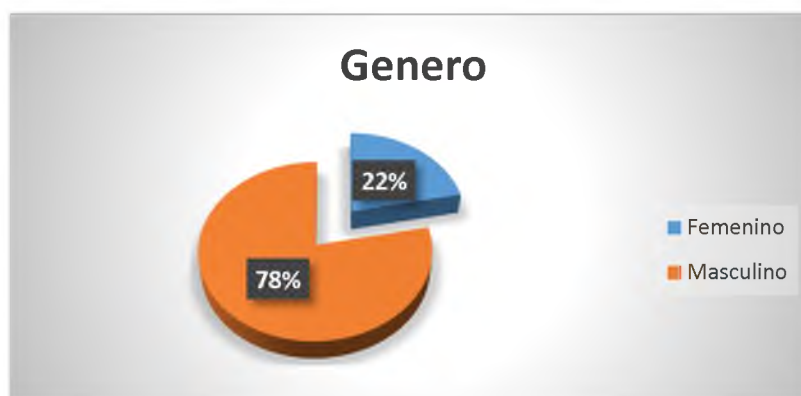
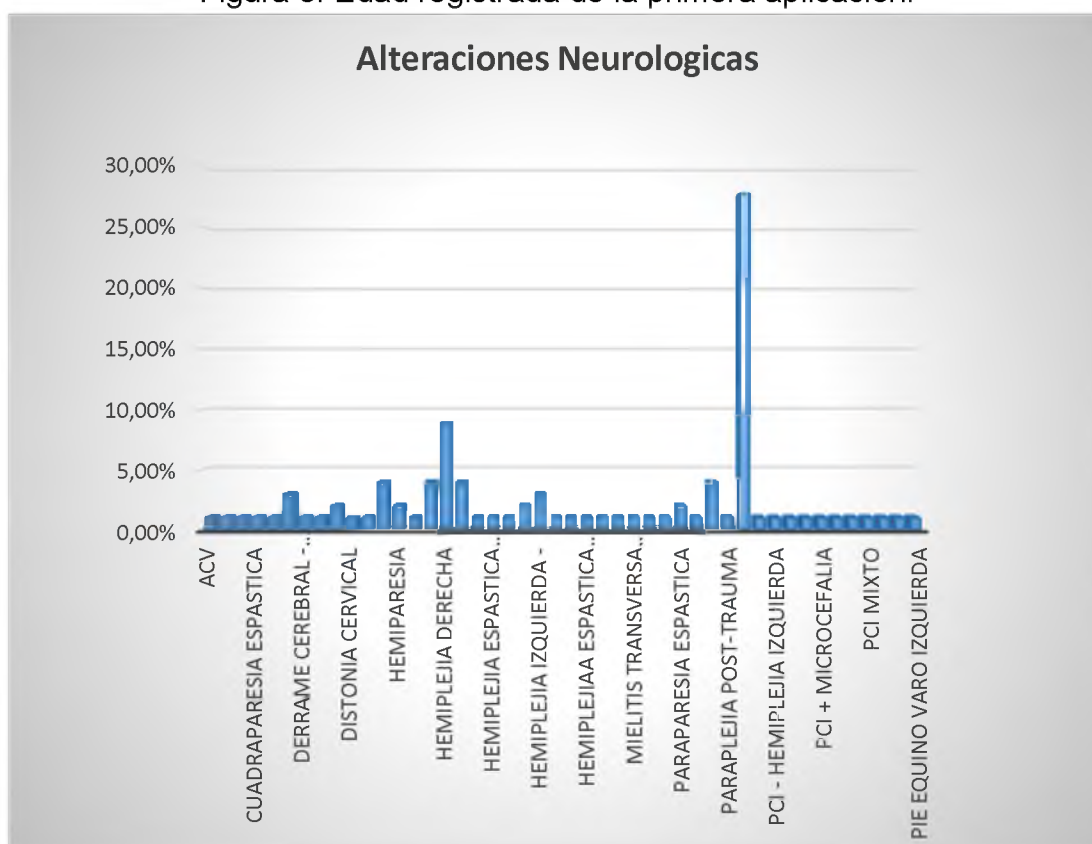


Figura 2. Sexo de mayor prevalencia



La siguiente variable es la valoración de la alteración funcional que provoca las diferentes formas de compromiso motor voluntario que se reflejan en paresias o plejias; en este el estudio PCI está encabezando un 27,72 % la misma que tiene relación con el grupo etario expuesto con anterioridad, seguido de la hemiplejia derecha en 8,91%. Figura 3

Figura 3. Edad registrada de la primera aplicación.



La siguiente variable a investigar es la Escala del dolor basándonos en la escala del dolor del 1 al 10 de la OMS, considerando que 0 es sin dolor y 10 máximo dolor, se observa que en el grado 9 con 21,78% antes de la administración de la primera dosis, siendo un 17,82% el grado 8.

Figura 4. Escala de dolor según la OMS.



En la variable de Dosis administradas con las consecuentes aplicaciones, observamos en que después de la primera aplicación con en 100% de la muestra, la segunda dosis corresponde a un 51,49 % de pacientes aplicados (A), ya en la tercera dosis disminuye a un 22,77%,(B) en una cuarta dosis 4,95% (C), y los pacientes realizados en una quinta sesión un 2,97% (D) .
 Figura 5

Figura 5. Aplicación de las dosis.

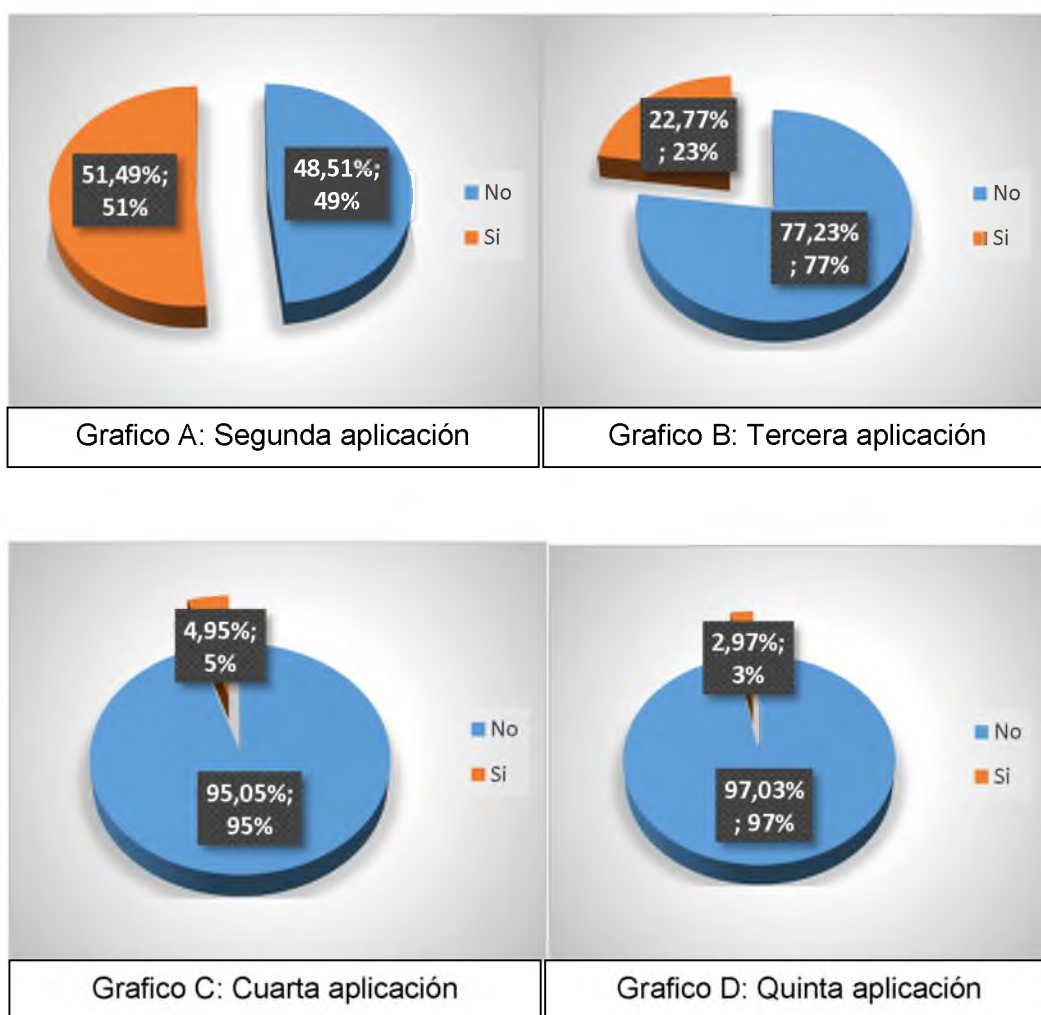


Figura 6. Porcentaje de discapacidad agrupado posterior a la primera dosis



Figura 7. Porcentaje de discapacidad agrupado posterior a la segunda dosis



Figura 8. Porcentaje de discapacidad agrupado posterior a la tercera dosis

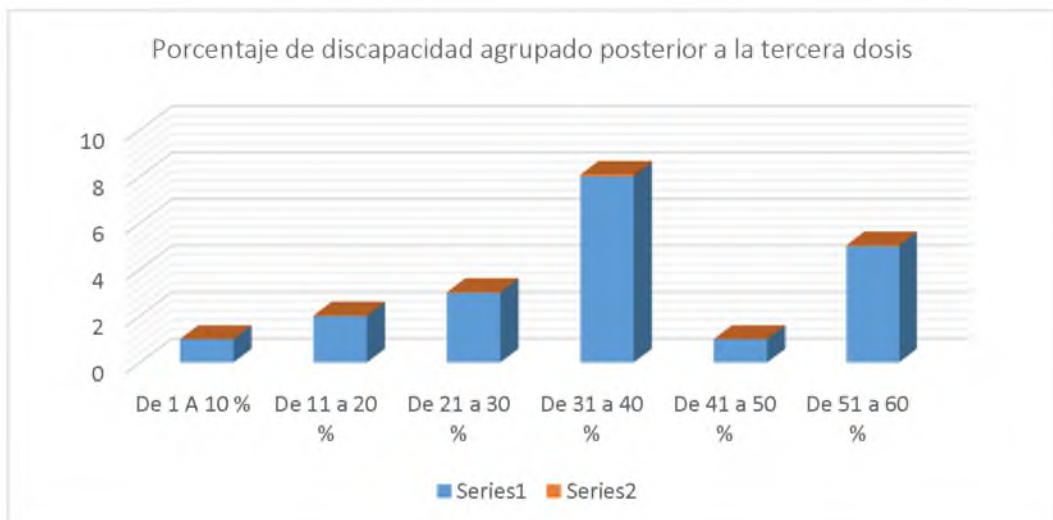


Figura 9. Porcentaje de discapacidad agrupado posterior a la cuarta dosis

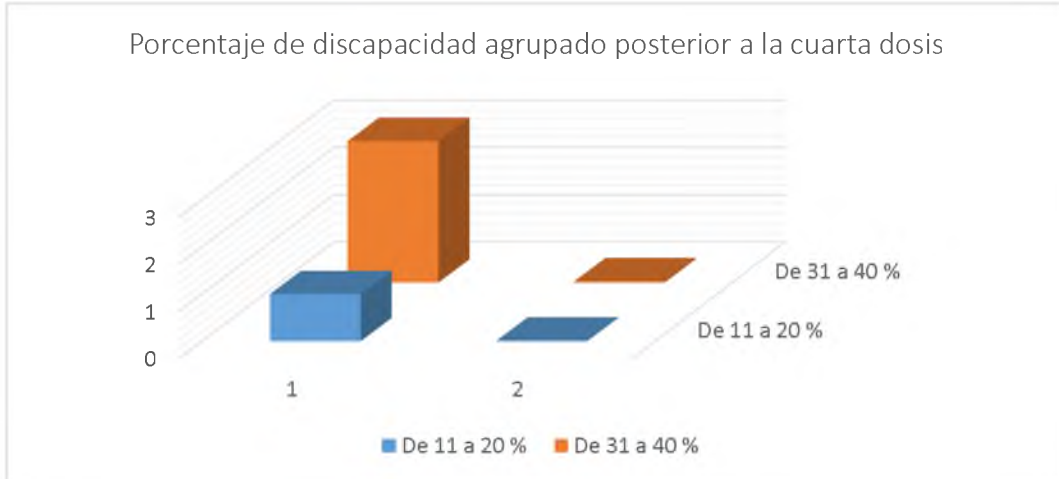
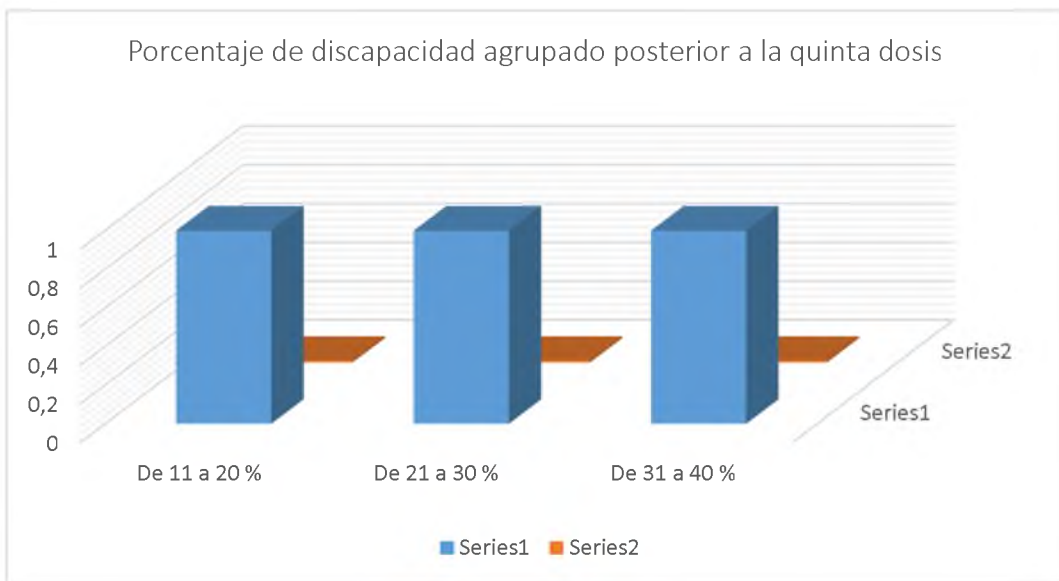


Figura 10. Porcentaje de discapacidad agrupado posterior a la quinta dosis



Los pacientes en su totalidad recibieron la primera aplicación de la toxina, la cual tiene una vida media de 6 meses aproximadamente, demostrando que a la primera dosis hay una leve a moderada mejoría en la espasticidad y dolor de los pacientes del universo (101 pacientes). A la segunda aplicación tenemos 52 pacientes que reciben segunda dosis de toxina Botulinica del tipo A, según la correlación de Pearson el grupo control de la primera aplicación tiene correlación positiva (0.897%), demostrando (48,51 % de pacientes) una resolución favorable de su cuadro, mejorando tonicidad y dolor respectivamente.

Se produce una tercera aplicación en el cual 23 pacientes (22.77%) acuden a recibir su tratamiento, lo cual demuestra que se coloca más dosis, en mayores sitios de aplicación, arrojando valores cerca de correlación positiva perfecta (0,943%) demostrando que existe una correlación directa progresiva

En el siguiente estadio cinco pacientes acuden a su cuarta dosis (4,95%), recibiendo mayor cantidad de toxina Botulinica de tipo A, pero en una mayor cantidad distribuida de manera cuadrangular, el estudio arroja un acercamiento a una correlación positiva perfecta (0,986%), la quinta dosis entra al estudio con valores de 3 pacientes que reciben su dosis (2,97%) dando correlación positiva (0,881%).

El estudio da una correlación directa a la hipótesis que presentamos, al aplicar toxina Botulinica se iba a mejorar la calidad de vida, por que el paciente iba a mejorar sus condiciones de movilidad, retrasar y evitar cirugías, y poder hacer cambios posturales a la hora del aseo y manejo del paciente.

El estudio se verifica según la correlación de Pearson y Rho de Spearman.

Tabla 2: Porcentaje de discapacidad evaluado previo a tratamiento.
Correlación de Pearson

Correlaciones			
		Porcentaje de discapacidad evaluado previo a tratamiento	Evaluacion posterior a segunda dosis
Porcentaje de discapacidad evaluado previo a tratamiento	Correlación de Pearson	1	,897**
	Sig. (bilateral)		,000
	N	101	52
Evaluacion posterior a segunda dosis	Correlación de Pearson	,897	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	52	52

****.** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 3: Porcentaje de discapacidad evaluado previo a tratamiento. Rho de Spearman

Correlaciones				
			Porcentaje de discapacidad evaluado previo a tratamiento	Evaluacion posterior a segunda dosis
Rho de Spearman	Porcentaje de discapacidad evaluado previo a tratamiento	Coeficiente de correlación	1,000	,871**
		Sig. (bilateral)		,000
		N	101	52
	Evaluacion posterior a segunda dosis	Coeficiente de correlación	,871**	1,000
		Sig. (bilateral)	,000	
		N	52	52

****.** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 4: Evaluación posterior a segunda dosis. Correlación de Pearson

Correlaciones				
		Evaluacion posterior a segunda dosis	Evaluacion posterior a tercera dosis	
Evaluacion posterior a segunda dosis	Correlación de Pearson	1	,943**	
	Sig. (bilateral)		,000	
	N	52	22	
Evaluacion posterior a tercera dosis	Correlación de Pearson	,943**	1	
	Sig. (bilateral)	,000		
	N	22	22	

****.** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 5: Evaluación posterior a segunda dosis. Rho de Spearman

		Correlaciones		
			Evaluacion posterior a segunda dosis	Evaluacion posterior a tercera dosis
Rho de Spearman	Evaluacion posterior a segunda dosis	Coefficiente de correlación	1,000	,899**
		Sig. (bilateral)		,000
		N	52	22
	Evaluacion posterior a tercera dosis	Coefficiente de correlación	,899**	1,000
		Sig. (bilateral)	,000	
		N	22	22

**** . La correlación es significativa al nivel 0,01 [bilateral].**

Tabla 6: Evaluación posterior a tercera dosis. Correlación de Pearson

		Correlaciones		
			Evaluacion posterior a tercera dosis	Evaluacion posterior a cuarta dosis
Evaluacion posterior a tercera dosis	Correlación de Pearson		1	,986**
	Sig. (bilateral)			,002
	N		22	5
Evaluacion posterior a cuarta dosis	Correlación de Pearson	,986**		1
	Sig. (bilateral)	,002		
	N	5		5

**** . La correlación es significativa al nivel 0,01 [bilateral].**

Tabla 7: Evaluación posterior a tercera dosis Rho de Spearman

		Correlaciones		
			Evaluacion posterior a tercera dosis	Evaluacion posterior a cuarta dosis
Rho de Spearman	Evaluacion posterior a tercera dosis	Coefficiente de correlación	1,000	,975**
		Sig. (bilateral)		,005
		N	22	5
	Evaluacion posterior a cuarta dosis	Coefficiente de correlación	,975**	1,000
		Sig. (bilateral)	,005	
		N	5	5

**** . La correlación es significativa al nivel 0,01 [bilateral].**

Tabla 8: Evaluación posterior a cuarta dosis. Correlación de Pearson

		Correlaciones	
		Evaluacion posterior a cuarta dosis	Evaluacion posterior a quinta dosis
Evaluacion posterior a cuarta dosis	Correlación de Pearson	1	,881
	Sig. (bilateral)		,314
	N	5	3
Evaluacion posterior a quinta dosis	Correlación de Pearson	,881	1
	Sig. (bilateral)	,314	
	N	3	3

Tabla 9: Evaluación posterior a cuarta dosis Rho de Spearman

		Correlaciones		
			Evaluacion posterior a cuarta dosis	Evaluacion posterior a quinta dosis
Rho de Spearman	Evaluacion posterior a cuarta dosis	Coefficiente de correlación	1,000	,866
		Sig. (bilateral)		,333
		N	5	3
	Evaluacion posterior a quinta dosis	Coefficiente de correlación	,866	1,000
		Sig. (bilateral)	,333	
		N	3	3

CONCLUSION

La BoNTA tiene indicaciones en múltiples condiciones clínicas, las cuales están autorizadas por agencias reguladoras de importancia como FDA (del inglés, Food and Drug Administration) en Estados Unidos (2002) o EMA (del inglés European Medicine Agency) en Europa (2006), (6)

Después de haber realizado las comparaciones de los resultados en primeras valoración y si comparamos el porcentaje de discapacidad evaluado al principio del tratamiento con la evaluación posterior a la segunda dosis, observamos que existe una relación positiva. Posteriormente al hacer una relación con la tercera, cuarta y quinta dosis, y se nota una disminución por lo que la cantidad de pacientes que se están evaluando es menor, ya que el primer estadio se evalúa el 100 % de pacientes, los cuales han ido disminuyendo por diversos motivos, y con los que quedan al final de la última dosis nos permite crear una correlación directa con la hipótesis que presentamos, en la cual al aplicar la toxina botulínica tipo A se mejora la condiciones de vida, por que el paciente mejora su movilidad, por lo tanto redundando en nuestros objetivos del estudio.,

RECOMENDACIÓN

Este trabajo se lo ha realizado con datos encontrados en el Hospital Teodoro Maldonado y Hospital Francisco Icaza B., y con médicos colaboradores que nos facilitaron los datos de los pacientes, por lo cual no hemos enfrentado problema alguno con la realización del mismo.

Nos ha llenado de satisfacción observar el efecto que tiene la utilización de la Toxina Botulínica tipo A, en el campo de la rehabilitación como complemento de todo tratamiento médico y psicológico, ya que el beneficio no solo lo siente el paciente sino los familiares más cercanos sobretodo quien está encargado de su cuidado personal.

En otras palabras recomendamos:

- Facilitar el acceso al tratamiento con la Toxina Botulinica tipo A por medio de las entidades gubernamentales.
- Dar a conocer a la población las ventajas de su uso.
- Capacitar a médicos especialistas para la correcta aplicación y así llegar a la mayoría de hospitales del país.

Bibliografía

1. *Guía para el tratamiento con toxina botulínica de las distonías focales, el espasmo hemifacial y la espasticidad.* **Betancourt, R.** 2, Camagüey, Cuba : Revista Cubana Neurología y Neurocirugía, 2014, Vol. 4, págs. 192-200.
2. *Usos prácticos de la toxina botulínica en niños y adolescentes en medicina física y rehabilitación.* **Lillo, S. y Haro, M.** 2, Santiago, Chile : Revista Médica Clínica Las Condes, 2013, Vol. 25, págs. 209-223.
3. *Toxina botulínica y su importancia en el campo de la rehabilitación.* **A., Moyano y F., Cubillos.** 4, Santiago, Chile : Revista Hospital Clínico Universidad de Chile, 2010, Vol. 21, págs. 319-325.
4. *PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL.* **Gómez-López, S y Jaimes, V.** 1, Caracas, Venezuela : ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA, 2013, Vol. 76, págs. 30-39.
5. *Indicaciones y manejo de la toxina botulínica.* **Singer, C.** 1-2, Miami, EEUU : Sociedad Ecuatoriana de Neurología, 2000, Vol. 9.
6. *Conocimientos básicos sobre la toxina botulínica para una utilización terapéutica segura.* **Morales, M. y Payares, K.** 2, s.l. : Revista Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación, 2013, Vol. 23, págs. 147-159. 2256-5655.
7. *Aplicaciones de la toxina botulinica en Neurología.* **Garcia-Ruiz, P.** 1, Madrid, España : Medicina Clínica, 2013, Vol. 141.
8. *Conocimientos básicos sobre la toxina botulínica para una utilización terapéutica segura.* **Morales, M. y Payares, K.** 2, Antioquia, Colombia : Revista Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación, 2013, Vol. 23, págs. 147-159.
9. *EMPLEO DE LA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A EN EL TRATAMIENTO DEL ESPASMO HEMIFACIAL.* **Chirinos, L., C., Bandres. y González, M.** 1, Caracas, Venezuela : Acta Odontológica Venezolana, 2010, Vol. 48. 0001-6365.
10. *USOS TERAPÉUTICOS DE LA TOXINA BOTULÍNICA.* **Agustí, A. y Bosch, M.** 3, Guayaquil, Ecuador : Condes, 2003, Butlletí d'informació terapéutica, Vol. 15.
11. *Long-Term Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Injections in Dystonia Toxins (Basel).* **Ramirez-Castañeda, J. y Janovic, J.** 2, Houston : TOXINS, 2013, Vol. 5, págs. 249–266. ISSN 2072 - 6651.

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Dau Cofré Augusto Felipe con C.C: # 0918237413, autor del trabajo de titulación: Uso de toxina botulínica tipo A para mejorar la calidad de vida en pacientes con trastornos de paresia y plejias desde septiembre del 2012 a septiembre del 2015 en centros hospitalarios de Guayaquil; previo a la obtención del título de MÉDICO en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 26 de abril de 2016

DAU COFRÉ AUGUSTO FELIPE

f. _____
DAU COFRÉ AUGUSTO FELIPE
C.C: 0918237413

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Flores Romero Christopher Angel con C.C # 0921887832, autor del trabajo de titulación: Uso de toxina botulínica tipo A para mejorar la calidad de vida en pacientes con trastornos de paresia y plejias desde septiembre del 2012 a septiembre del 2015 en centros hospitalarios de Guayaquil; previo a la obtención del título de MÉDICO en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 26 de abril de 2016

FLORES ROMERO CHRISTOPHER ANGEL

f. _____

FLORES ROMERO CHRISTOPHER ANGEL

C.C: 0921887832

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TÍTULO Y SUBTÍTULO:	Uso de toxina botulínica tipo A para mejorar la calidad de vida en pacientes con trastornos de paresia y plejias desde septiembre del 2012 a septiembre del 2015 en centros hospitalarios de Guayaquil		
AUTOR(ES) (apellidos/nombres):	FLORES ROMERO CHRISTOPHER ANGEL DAU COFRÉ AUGUSTO FELIPE		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES) (apellidos/nombres):	PAREDES CRUZ MARIO ALBERTO		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Facultad de Ciencias Médicas		
CARRERA:	Medicina		
TITULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	26 de abril del 2016	No. DE PÁGINAS:	45
ÁREAS TEMÁTICAS:	NEUROLOGIA - REHABILITACION		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Plejía, paresia, Toxina botulínicas, musculo espasmo, enfermedades neuromusculares		
RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras):	<p>La aplicación local toxina botulínica tipo A en inyecciones para relajar los músculos anormalmente contracturados ha demostrado ser un tratamiento <input checked="" type="checkbox"/> eficaz y bien tolerado en una <input type="checkbox"/> variedad de trastornos del movimiento, otros trastornos neurológicos y no neurológicos. A pesar de casi 30 años de uso terapéutico, hay sólo unos pocos estudios de pacientes tratados con inyecciones de toxina botulínica tipo A durante largo período. Siendo este estudio descriptivo, retrospectivo, no experimental, correlacional y de cohorte.</p> <p>Estos datos publicados apoyan claramente la conclusión de que toxina botulínica tipo A no sólo proporciona un alivio sintomático, seguro y eficaz de la distonía, sino también un beneficio a largo plazo y, posiblemente podría modificar favorablemente la historia natural de la enfermedad.</p> <p>La investigación se basa en su totalidad utilizando toxina botulínica en pacientes con plejias y paresias mejorando la calidad de vida, con universo de 101 pacientes, hasta con 5 aplicaciones. Según la correlación de Pearson el grupo control de la primera aplicación tiene correlación positiva (0.897%), demostrando (48,51 % de pacientes) una resolución favorable de su cuadro, mejorando tonicidad y dolor respectivamente</p>		
ADJUNTO PDF:	SI	NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 0997181565	E-mail: chrisfloresromero@outlook.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN: COORDINADOR DEL PROCESO DE UTE	Nombre: Vásquez Cedeño , Diego Antonio		
	Teléfono: 0982742221		
	E-mail: diegoavasquez@gmail.com		

SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA

Nº. DE REGISTRO (en base a datos):	
Nº. DE CLASIFICACIÓN:	
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):	