
ARTÍCULO ORIGINAL

EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A Y UN PROGRAMA DE TERAPIA OCUPACIONAL EN NIÑOS CON PARÁLISIS CEREBRAL TIPO ESPÁSTICA EN EL CENTRO DE REHABILITACIÓN INFANTIL OAXACA

González-Serrano Beatriz,* Mendoza-Medellín Lizbeth N,* Castillo-Arriaga Alexis*

*Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Oaxaca.

CORRESPONDENCIA/CORRESPONDENCE

DETALLES DEL ARTÍCULO

Recibido el 30 de Marzo de 2011.

Aceptado el 10 de Mayo de 2011.

Rev Eviden Invest Clin 2011; 4 (3): 82-87.

L.T.O. Beatriz González Serrano

Blvd. Guadalupe Hinojosa de Murat Núm. 1000

San Raymundo Jalpan, Oaxaca C.P. 71248.

Teléfono: 502 1125

bgonzalez@teleton-oax.org.mx

Effect of administration of botulinum toxin type A and occupational therapy program for children with spastic cerebral paralysis in the Oaxaca Children's Rehabilitation Center

Abstract

Key words: Spastic hand, Botulinum toxin, Spasticity, Occupational therapy.

Introduction: Neurological damage is the common cause of physical disability in children with an incidence of 2 to 2.5 per 1000 live births, and has the highest demand for care at CRIT in Oaxaca. Botulinum toxin type A is an option for the treatment of spasticity, inhibiting the release of acetylcholine at the neuromuscular function. The objective of study to determine the degree of improvement in children with neurological damage in spastic hand functionality after application of botulinum toxin type A followed by an occupational therapy program.

Material and methods: Prospective longitudinal study with a sample of 21 patients with spastic cerebral lesions.

Results: The results show improvement after the application of botulinum toxin type A and the proposed treatment program. 57.1% of the sample presented with apprehension-delayed grip, while 42.9% were able to grip at a normal rate. In relation to the R. Erhardt gripping component scale, after treatment 52.4% were able to perform a radio-digital grip, 36.1% were able to perform a radio-palmar grip, and 4.8% had a palmar grip equal to a cubital grip. Statistical analysis was performed using a paired t-test with a value of $p = .000$.

Discussion: The application of botulinum toxin type A in conjunction with an occupational therapy program enhances the functionality of hand spasticity in children with neurological damage.

Resumen

Palabras clave: Mano espástica, Toxina botulínica, Espasticidad, Terapia ocupacional.

Introducción: El daño neurológico es la principal causa de discapacidad física en niños con una incidencia de 2 a 2.5 por 1,000 nacidos vivos, ocupando el primer lugar de demanda en atención en el CRIT Oaxaca. Una opción para el tratamiento de la espasticidad es la toxina botulínica tipo A al inhibir la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular. El objetivo del estudio fue determinar el grado de mejoría que presentan los niños con parálisis cerebral tipo espástica posterior a la administración de toxina botulínica tipo A y un programa de terapia ocupacional.

Material y métodos: Estudio prospectivo y longitudinal, con una muestra de 21 pacientes con lesión cerebral espástica.

Resultados: Los resultados posteriores a la aplicación de la TXB-A y el programa terapéutico mostraron mejoría, ya que 57.1 % de la población realizó prensión retrasada y 42.9% de tipo normal. En relación con el componente de prensión de acuerdo a la escala de Erhardt R., posterior al tratamiento arrojó que 52.4% realizó una pinza radio-digital, 36.1% llevo a cabo una pinza radio-palmar y 4.8% realizó la pinza palmar al igual que la pinza cubital. Para el análisis estadístico se realizó una prueba T pareada, encontrando un valor de $p=0.000$.

Discusión: La aplicación de la toxina botulínica tipo A y un programa de terapia ocupacional mejora la funcionalidad de la mano espástica en niños con daño neurológico.

INTRODUCCIÓN

La parálisis cerebral es un importante problema de salud pública, siendo la causa más frecuente de espasticidad y afectando la calidad de vida de los niños por el dolor y deformidad de sus articulaciones.

La prevalencia de parálisis cerebral infantil (PCI) a nivel mundial es alrededor de 2 a 3 por cada 1,000 nacidos vivos,^{1,2,3} y de 1.5 en otros estudios.^{4,5} De acuerdo con el momento de ocurrencia del daño cerebral, se clasifica en congénita, cuando la lesión aparece en las etapas prenatal, natal o neonatal; y adquirida o posneonatal, cuando el daño al cerebro inmaduro ocurre después del primer mes de vida.^{3,4} Las causas prenatales y desconocidas representan entre 70-80% de los casos,⁵ y corresponde a la asfixia intraparto y otras complicaciones del nacimiento entre 6-8% de las PCI congénitas en países desarrollados, mientras que la PCI posneonatal representa 10-15% del total de las PCI.⁶

Existen varias definiciones sobre el término de parálisis cerebral infantil, pero cualquiera que sea debe tomar en cuenta los siguientes criterios: conjunto de trastornos crónicos secundarios a un defecto o lesión del cerebro inmaduro, presentes desde los primeros días de gestación hasta los 3 a 5 años de edad, que se manifieste con alteraciones del tono, movimiento y postura; es un trastorno no progresivo, pero que suele modificarse.^{7,8}

La parálisis cerebral espástica es causada por una lesión de la corteza motora o vías subcorticales intracerebrales, principalmente la vía piramidal y es la forma clínica más frecuente de PCI.^{5,8,9} La hipertonía es su característica más importante y puede haber tanto

espasticidad como rigidez. Se caracteriza por una resistencia continua o plástica a un estiramiento pasivo en toda la extensión del movimiento, observando así el denominado fenómeno de navaja.¹⁰

En 1973 el Dr. Alan Scott^{9,10} comenzó a usar la toxina botulínica para el tratamiento del estrabismo, en un inicio en primates y más tarde en humanos (1980). En 1984 Frueh y cols., describieron el uso de la toxina botulínica en el blefarospasmo. En 1990 Snow y cols., describieron un estudio controlado con placebo y toxina botulínica tipo A para tratamiento de la espasticidad.^{11,12}

El complejo toxina botulínica tipo A (TXB-A) de 900 kDa de peso molecular, está conformada por dos subunidades (450 kDa), cada una a su vez está compuesta por una fracción tóxica (dos cadenas polipeptídicas unidas por un enlace bisulfuro) de 150 kDa y otra fracción no tóxica (hemaglutinina + moléculas no tóxicas) de 300 kDa.^{12,13}

Su mecanismo de acción se basa en producir un bloqueo presináptico de la liberación de acetilcolina en la hendidura sináptica produciendo un efecto de denervación química, desarrollándose debilidad muscular y disminución de la hipertonía.^{14,15}

La prensión incluye la habilidad para aproximar y empuñar un objeto, manipularlo con la mano y soltarlo.¹⁶ La prensión depende de la estabilidad muscular que se desarrolla de forma gradual en los niños. Los pacientes con PCI tipo espástica por lo regular tienen limitada la función de la prensión debido a la alteración en el tono muscular, los movimientos anormales y reflejos.^{16,17,18} La prensión radio-palmar es una de las prensiones más difíciles de lograr en estos niños.

Se define como prensión normal al agarre natural o patrón apropiado que se presenta de acuerdo a la edad cronológica del niño. Prensión retrasada son patrones o agarres inapropiados del desarrollo primario. Prensión anormal es el agarre con patrones inapropiados del desarrollo secundario, con combinaciones de los componentes desde diferentes niveles del desarrollo.¹⁹ En los componentes de prensión se llama prensión radio-digital cuando el objeto se sostiene con el pulgar y los pulpejos del resto de los dedos; prensión radio-palmar cuando la muñeca está extendida, los dedos sobre el lado más alejado del objeto lo presionan contra el pulgar opuesto al lado radial de la palma; prensión palmar cuando el pulgar está aducido y prensión cubital cuando el dedo mayor es el más fuerte, la muñeca está flexionada.¹⁹

El objetivo del estudio fue determinar el grado de mejoría que se observa en los niños con parálisis cerebral tipo espástica en la función de la mano espástica después de la administración de toxina botulínica tipo A y un programa de terapia ocupacional en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón (CRIT) Oaxaca.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevo a cabo un estudio prospectivo, longitudinal, cuasi-experimental en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón (CRIT) en el periodo de febrero a mayo de 2009. Se incluyeron 21 pacientes de 4 a 18 años, con diagnóstico de parálisis cerebral infantil tipo espástica, evaluados de manera previa con la escala de comparación del desarrollo de la prensión normal, retrasada y anormal y el modelo terapéutico de Erhardt (1982). El estudio se aprobó por el Comité de Investigación y Enseñanza de la Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM) y del CRIT Oaxaca; se solicitó al padre o tutor carta de consentimiento informado.

Se realizaron dos mediciones. En la evaluación inicial se observó y registró el componente de prensión y el tipo de prensión que realizaba el paciente de acuerdo a la escala de comparación del desarrollo de la prensión normal, retrasada y anormal, y el modelo terapéutico de Erhardt; la dosis usada de TXB-A se calculó de acuerdo al peso (máximo 12 U.I./kg de peso), tomando en cuenta el grado de hipertonía. Todos los niños

fueron inyectados en una sola ocasión. Los músculos a los que se les aplicó la TXB-A fueron: bíceps braquial, flexor del carpo, cubital anterior, pronador redondo, supinador, abductor del pulgar.

Todos los pacientes asistieron al servicio de terapia ocupacional 24 horas después de la aplicación de la TXB-A. Se atendió a éstos en un solo bloque de 10 sesiones. Cada sesión en el área de terapia ocupacional tuvo una duración de 35 minutos. En cada sesión se llevaron a cabo las siguientes actividades: se trabajó con manejo de tono por medio de texturas y cepillado para disminución de tono. Se realizaron movilizaciones pasivo asistidas a miembros superiores de los pacientes. Se hicieron actividades para favorecer funciones básicas de mano: agarrar y soltar empleando materiales como cubos, conos, semillas y masa terapéutica casera. Se le enseñó al paciente el agarre adecuado a la edad de desarrollo o en dado caso, el agarre subsecuente según la escala para que este mejore. Al término de las diez sesiones se aplicó la escala de prensión manual para evaluar los cambios obtenidos.

El análisis final se realizó a través de estadística descriptiva y para comprobar la hipótesis de las muestras relacionadas, considerando la evaluación inicial y final, se usó la prueba T pareada.

RESULTADOS

La media de edad de los pacientes estudiados fue de nueve años (rango de 4 a 18 años); 66.7% fueron hombres y 33.3% mujeres. En relación con el diagnóstico topográfico, el más frecuente fue la cuadriparesia espástica severa en 28.6%, seguida de la cuadriparesia moderada en 23.8% (tabla 1). Los músculos inyectados y las dosis empleada de TXB-A se muestran en la tabla 2.

En la evaluación se encontró que el tipo de prensión inicial fue 57.1 % anormal y 42.9% retrasada (tabla 3). Posterior a la aplicación de la TXB-A y al programa terapéutico propuesto, las prensiones observadas fueron de dos tipos: retrasada en 57.1 % y normal en 42.9% (tabla 4). Se encontró que la mejoría fue estadísticamente significativa entre los tipos de prensiones que presentaron los pacientes al inicio y posterior a la aplicación de la TXB-A y el programa de terapia ocupacional, $p = 0.000$ (tabla 5).

Tabla 1. Distribución de la población por tipo de diagnóstico topográfico.

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Hemiparesia	4	19.0
Doble hemiparesia	3	14.3
Diparesia	3	14.3
Cudriparesia moderada	5	23.8
Cuadriparesia severa	6	28.6
Total	21	100.0

Tabla 3. Distribución de la población por tipo de prensión inicial.

Tipo de prensión	Frecuencia	Porcentaje
Anormal	12	57.1
Retrasada	9	42.9
Total	21	100.0

Tabla 4. Distribución de la población por tipo de prensión final.

Tipo de prensión	Frecuencia	Porcentaje
Retrasada	12	57.1
Normal	9	42.9
Total	21	100.0

Tabla 2. Músculos inyectados y dosis totales empleadas de TXB-A.

	Sexo	Edad	Peso kg	Músculos donde se aplicó TXBA	Dosis x kg. de peso
1	F	12	26.200	FC, CA, AP	250 U
2	F	5	13.200	BB, FC, AP	350 U
3	F	5	13.200	BB, FC, AP	350 U
4	M	12	33.200	BB, FC, CA	300 U
5	M	6	13.800	FC, AP	300 U
6	M	6	14.000	FC,PT,AP	400 U
7	F	5	11.000	BB, FC, CA, AP	300 U
8	M	4	20.000	BB, FC, AP	400 U
9	M	4	20.000	BB, FC, AP	400 U
10	M	4	15.600	BB, FC, CA	300 U
11	M	5	15.800	BB, FC	400 U
12	M	5	15.600	BB, FC	400 U
13	M	16	41.000	BB, FC,AP	500 U
14	M	16	41.000	BB, FC,AP	500 U
15	M	18	60.200	BB, FC,AP	350 U
16	M	18	60.000	BB,FC, AP	350 U
17	F	4	14.400	FC,S, AP	300 U
18	F	18	42.400	BB, FC,CA ,AP	400 U
19	F	18	42.400	BB, FC, CA,AP	400 U
20	M	6	13.000	BB, FC, AP.	350 U
21	M	6	13.000	BB, FC, AP	350 U

Abreviaturas: F=femenino, M= masculino; BB= Bíceps braquial, FC= Flexor del carpo, CA= Cubital Anterior, PT= Pronador redondo, S=Supinador, AP= Abductor del pulgar.

Tabla 5. Prueba de hipótesis para muestras relacionadas con base al tipo de prensión inicial y final.

Tipo de prensión	Inicial	Final
Anormal	12	0
Retrasada	9	12
Normal	0	9
Total	21	21
Muestra pareada	X= 1.43 T = -7.246	X=2.43 P =0.000

Tabla 6. Distribución de la población por componente de la prensión inicial.

Componente de prensión inicial	Frecuencia	Porcentaje
Cubital	8	38.1
Palmar	7	33.3
Radiopalmar	6	28.6
Total	21	100.0

Tabla 7. Distribución de la población por componente de la prensión final.

Componente de prensión final	Frecuencia	Porcentaje
Cubital	1	4.8
Palmar	1	4.8
Radio-palmar	8	38.1
Radio-digital	11	52.4
Total	21	100.0

En relación con el componente de prensión evaluado de acuerdo a la escala de Erhardt R., se observó que 38.1% de la población presentaba una pinza cubital, 33.3% una pinza palmar y 28.6% pinza radio-palmar (tabla 6).

En la evaluación subsecuente los componentes de prensión observados fueron: 52.4% llevo a cabo pinza radio-digital, 36.1% realizó pinza radio-palmar y 4.8% hizo la pinza palmar al igual que la pinza cubital (tabla 7).

DISCUSIÓN

La toxina botulínica produce denervación selectiva y reversible que se puede usar para equilibrar las fuerzas musculares en las articulaciones de los niños con parálisis cerebral. Después de las inyecciones intramusculares de toxina botulínica A, la espasticidad se reduce en casi 70-82% de los niños, siendo la tasa de eficacia a 1-2 años de alrededor de 50%.^{20,21,22}

En el estudio, el total de niños presentaron cambios importantes y cerca de la mitad termino con prensión normal.

Varios estudios controlados, aleatorizados y no aleatorizados han comprobado la eficacia de la BTX-A en la reducción del tono muscular, aumentando el rango de movimiento, mejorando la postura y la marcha en pacientes con PCI.²³⁻²⁶ Sin embargo, otros estudios han demostrado poco de BTX-A con respecto a la mejoría en la calidad de vida.²⁷

La disminución de la espasticidad permite un mejor estiramiento de los músculos agonistas, eleva el rango de movimiento de las articulaciones y fortalece los músculos antagonistas. Aunque el efecto fisiológico de la toxina parece ser reversible, su uso ayuda a los niños a aprender a controlar sus movimientos y mejorar la función.^{28,29,30}

En el estudio, la mejoría no sólo se observó en la prensión inicial y final, sino en el tipo de pinza que llevaban a cabo los niños, en donde más de 50% termino realizando pinza radio-digital.

Los resultados obtenidos, al igual que otras publicaciones, confirman que la aplicación de la toxina botulínica tipo A y un programa de terapia ocupacional mejora la funcionalidad de la mano espástica en niños con PCI.

Cada vez hay mayor evidencia de que la TXB-A reduce de forma eficaz la espasticidad y mejora la función motora cuando se emplea en combinación con otras medidas terapéuticas. No obstante, el manejo de este tipo de pacientes requiere de un equipo interdisciplinario y un control estricto de los posibles efectos adversos, en especial en los niños con PCI.

Agradecimientos:

Agradecemos el apoyo a la Dirección Médica del CRIT Oaxaca.

REFERENCIAS

1. REDDIIHOUGH DS, COLLINS KJ. THE EPIDEMIOLOGY AND CAUSES OF CEREBRAL PALSY. *AUST J PHYSIOTHER* 2003; 49: 7-12.
2. ROSENBAUM P, STEWART D. THE WORLD HEALTH ORGANIZATION INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING, DISABILITY, AND HEALTH: A MODEL TO GUIDE CLINICAL THINKING, PRACTICE RESEARCH IN THE FIELD OF CEREBRAL PALSY. *SEMIN PEDIATR NEUROL* 2004; 11: 5-10.
3. BAX M, GOLDSTEIN M, ROSENBAUM P, LEVITON A, PANETH N, DAN B, ET AL. PROPOSE DEFINITION AND CLASSIFICATION OF CEREBRAL PALSY. *DEV MED CHILD NEUROL* 2005; 47: 571-6.
4. SURVEILLANCE OF CEREBRAL PALSY IN EUROPE (SCPE). PREVALENCE AND CHARACTERISTICS OF CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY IN EUROPE. *DEV MED CHILD NEUROL* 2002; 44: 633-40.
5. WICHERS MJ, VAN DER SCHOUW YT, MOONS KG, STAM HJ, VAN NIEUWE HUIZEN O. PREVALENCE OF CEREBRAL PALSY IN THE NETHERLANDS (1977- 1988). *EUR J EPIDEMIOL* 2001; 17: 527-32.
6. KRIGGER KW. CEREBRAL PALSY: AN OVERVIEW. *AM FAM PHYSICIAN* 2006; 73: 91-100.
7. CABAÑAS F, PELLICER A. LESIÓN CEREBRAL EN EL NIÑO PREMATURO. PROTOCOLOS DIAGNÓSTICO TERAPÉUTICOS DE LA AEP: NEONATOLOGÍA. ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA. PROTOCOLOS ACTUALIZADOS AL AÑO 2008; 253-258.
8. COUTIÑO L.B. DAÑO NEUROLÓGICO ENCEFÁLICO, POR ENCEFALOPATÍA NO PROGRESIVA. ÚLTIMA ED. AGUASCALIENTES, MÉXICO: TALLERES DE SERVIMPRESOS DEL CENTRO S. A. DE C. V; OCTUBRE 2002.
9. MUTCH L, ALBERMAN, HAGBERG B, KODAMA K, PERAT MV. CEREBRAL PALSY EPIDEMIOLOGY: WHERE ARE WE NOW AND WHERE ARE WE GOING? *DEV MED CHILD NEUROL* 1992; 34 (6): 547-551.
10. FEDERMANN N. NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA. EL ATENEO 1988; 75-79.
11. SHEPERD R. FISIOTERAPIA EN PEDIATRÍA. SALVAT. BARCELONA, ESPAÑA 1981; 51-105.
12. ROBAINA CG, RODRÍGUEZ RS, ROBAINA M. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DEL NIÑO CON PARÁLISIS CEREBRAL. *REV CUBANA DE PEDIATRÍA* 2007; 79: 147-149.
13. VANERIO J A. TRATAMIENTO DE LA MANO ESPÁSTICA. *REV MED URUGUAY* 1988; 4:173-180.
14. SZABO R.M. OPERATIVE TREATMENT OF CEREBRAL PALSY. *HAND CLINIC* 1985; 1: 3.
15. FORSSBERG H, TEDROFF K.B. BOTULINUM TOXIN REATMENT IN CEREBRAL PALSY. *DEV MED CHILD NEUROL* 1997; 39: 635-640.
16. JUÁREZ S.G. TOXINA BOTULÍNICA: USO EN MEDICINA DE REHABILITACIÓN, MITOS Y REALIDADES. *REV MEX MED FÍSICA Y REHABILITACIÓN* 2004; 16 (2): 37-40.
17. TURNER A, FOSTER M, JOHNSON SE. TERAPIA OCUPACIONAL Y DISFUNCIÓN FÍSICA. 5ª ED. ESPAÑA. EL SEVIER 2003.
18. TROMBLY CA. TERAPIA OCUPACIONAL PARA ENFERMOS INCAPACITADOS FÍSICAMENTE. LA PRENSA MÉDICA MEXICANA, 1990.
19. HOPKINS HL, SMITH H D. TERAPIA OCUPACIONAL. 8A EDICIÓN ESPAÑA. MÉDICA PANAMERICANA 2001; 431-450.
20. KOMAN LA, PATERSON SMITH B, BALKRISHNAN R. SPASTICITY ASSOCIATED WITH CEREBRAL PALSY IN CHILDREN: GUIDELINES FOR THE USE OF BOTULINUM A TOXIN. *PAEDIATR DRUGS* 2003; 5 (1): 11-23.
21. DÍAZ ML, ARELLANO SME, DEL VALLE CMG, MIRANDA DA, RODRÍGUEZ RG, MONTERO AA. UTILIDAD DE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA NEUROMUSCULAR POSTERIOR A LA APLICACIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA EN NIÑOS CON HEMIPARESIA ESPÁSTICA. *REV MEX MED FÍSICA Y REHABILITACIÓN* 2005; 17: 16-22.
22. MAYA CM, DEL VALLE MG, MORALES MG, ARELLANO ME. UTILIDAD DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN LA MEJORÍA DE LA MANO ESPÁSTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PARÁLISIS CEREBRAL. *REV MEX MED FÍSICA Y REHABILITACIÓN* 2004; 16: 18-22.
23. WEIGL D, ARBEL N, KATZ K, BECKER T, BARON E. BOTULINUM TOXIN FOR THE TREATMENT OF SPASTICITY IN CHILDREN: ATTAINMENT OF TREATMENT GOALS. *J PEDIATR ORTHOP* 2007; 16: 293-6.
24. SCHOLTES VA, DALLMEIJER AJ, KNOL DL, SPETH LA, MAATHUIS CG, JONGERUS PH, ET AL. EFFECT OF MULTILEVEL BOTULINUM TOXIN A AND COMPREHENSIVE REHABILITATION ON GAIT IN CEREBRAL PALSY. *PEDIATR NEUROL* 2007; 36: 30-9.
25. DEPEDIBI R, ÜNLÜ E, ÇEVİKOL A, AKKAYA T, ÇAKICI A, CEREKÇİ R, ET AL. EFFICACY OF BOTULINUM TOXIN TYPE A IN THE MANAGEMENT OF CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY. *NEUROREHABILITATION* 2008; 23: 159-205.
26. BERWECK S, HEINEN F. USE OF BOTULINUM TOXIN IN PEDIATRIC SPASTICITY (CEREBRAL PALSY). *MOV DISORD* 2004; 19: 162-7.
27. SLAWEK J, KLIMONT L. FUNCTIONAL IMPROVEMENT IN CEREBRAL PALSY PATIENTS TREATED WITH BOTULINUM TOXIN INJECTIONS- PRELIMINARY RESULTS. *EUR J NEUROL* 2003; 10: 313-7.
28. HAWAMDEH ZM, IBRAHIM AI, QUDAH AAL. LONG TERM EFFECT OF BOTULINUM TOXIN (A) IN THE MANAGEMENT OF CALF SPASTICITY IN CHILDREN WITH DIPLEGIC CEREBRAL PALSY. *EUR J MEDICOPHYSICA* 2007; 43: 311-8.
29. NAUMAN M, ALBANESE A, HEINEN F, MOLENAERS G, RELJA M. SAFETY AND EFFICACY OF BOTULINUM TOXIN TYPE A FOLLOWING LONG-TERM USE. *EUR J NEUROL* 2006; 13: 35-40.
30. GOLDSTEIN M. THE TREATMENT OF CEREBRAL PALSY: WHAT WE KNOW, WHAT WE DON'T KNOW. *J PEDIATR* 2004; 145: S42-S46.