

Plasticidad y Restauración Neurológica

Volumen
Volume **3**

Número
Number **1-2**

Enero-Diciembre
January-December **2004**

Artículo:

Tratamiento con toxina botulínica en la
espasticidad del niño y del adulto

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Asociación Internacional en Pro de la Plasticidad Cerebral, A.C.

**Otras secciones de
este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

***Others sections in
this web site:***

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com



Tratamiento con toxina botulínica en la espasticidad del niño y del adulto

Francisco Aguilar Rebollo*

RESUMEN

* Departamento de Neurología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

La toxina botulínica es una potente toxina biológica mal utilizada como arma biológica en el pasado; el descubrimiento relativamente reciente de que puede reducir la espasticidad, incluyendo la parálisis cerebral (PC), brinda una variedad prometedora de tratamientos para el futuro. Es segura y efectiva cuando se utiliza según los protocolos recomendados por persona con una formación adecuada. En cada caso, deberían monitorizarse los efectos para determinar la indicación de un tratamiento recurrente. La investigación aún tiene que responder a diversas cuestiones sobre esta terapia, incluyendo las dosis óptimas y la eficacia a largo plazo. La terapia con toxina botulínica A (TBA) se está utilizando cada vez más como parte de un paquete de servicios para la PC a nivel de medicina de segundo y tercer nivel. La TBA es efectiva en más del 80% de los casos. En este artículo se resumen los conocimientos actuales de los aspectos prácticos que puede utilizarse como base de formación sobre las técnicas implicadas.

PALABRAS CLAVE: Toxina botulínica, espasticidad, parálisis cerebral, niños.

ABSTRACT

Solicitud de sobretiros:
Dr. Francisco Aguilar Rebollo
Domingo Alvarado No. 18
Col. Unidad Veracruzana
CP 91030 Centro Integral de
Medicina Avanzada A.C.
Incorporado a la Universidad de
Xalapa
Tel: 01 (228) 8 17 76 68 Xalapa
Veracruz México.
E Mail:
fran_aguilar_invest@yahoo.com.mx

To paediatric neurologists spasticity in all its forms and localizations has always been a major problem, for which there are few means of treatment (very limited in effect) and the precise indication for rehabilitation treatment. Fortunately, at the present time, new possibilities of treatment are showing us a path to be followed. Of course this treatment are not "curative" in the broad sense of the word, but this treatment together with rehabilitation and whole patient care lead to an improved functional state. This optimism should not lead to false hopes, but stimulate us to keep trying to obtain clinical improvement, together with the continued activity of physiotherapists, rehabilitation, orthopedic and other specialists who should jointly treat these patients. In our experience, treatment with botulinum A toxin (TBA) has been effective in a large proportion of cases treated, and this assessment has been as objective as possible, according to the criterion of several specialists, and the family involved. The patients treated showed objective clinical improvement, to a greater or lesser extent, in 80% of cases by more in experts. These results encourage us to continue using TBA and we hope to acquire greater experience and a longer follow-up period in these patients, so as to obtain more and definite indications.

Plast & Rest Neurol
2004;3 (1 y 2): 31-38

KEY WORDS: *Botulinum A toxin, Cerebral palsy in children, Spasticity, Treatment.*

La toxina botulínica se ha utilizado en el tratamiento de procesos de adultos como la distonía cervical durante más de diez años, aunque más recientemente se han utilizado para reducir la espasticidad de músculos específicos en niños con parálisis cerebral (PC). Se conocen siete tipos de toxina del *Clostridium botulinum*, aunque en el Reino Unido se dispone terapéuticamente sólo de la toxina botulínica A (TBA) como Dysport o Botox (potencia relativa 1:3, respectivamente). Actualmente los dos están autorizados para ser utilizados sólo en los músculos de la pantorrilla de niños con PC, aunque en la práctica ahora se utilizan en otros músculos de las extremidades superiores e inferio-

res. Pronto se comercializará una forma de toxina botulínica B en los EE.UU., que podría ayudar a aquellos sujetos que hayan desarrollado resistencia a la TBA. Inyectada en el músculo, la cadena pesada de la molécula de la toxina se une a las placas motoras terminales, donde se internaliza y entonces, la cadena ligera evita la liberación de acetilcolina de las vesículas sinápticas. Ello se produce por segmentación de una de las proteínas trampa (Snap-25) esencial para la incorporación de la vesícula en la membrana presináptica (endocitosis). Los efectos se observan clínicamente a las 48 horas y a los 3-4 meses, la toxina se degrada y el músculo vuelve a su estado previo.

El objetivo es que sólo una proporción de placas motoras terminales se paralicen temporalmente para reducir el tono muscular: cantidades excesivas producen una debilidad excesiva. Los datos de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados muestran un beneficio funcional de las inyecciones de toxina botulínica en la PC, tanto en las extremidades inferiores como superiores.^(2,3)

Indicaciones

La indicación del tratamiento en CIMA se basa en el cumplimiento de estos criterios:

- 1) Espasticidad o distonía reversible (sin limitación fija que impida llevarle aunque sea con esfuerzo a la posición neutra), de pocos músculos.
- 2) Persistencia de funcionalidad del miembro, que previsiblemente pueda mejorar al disminuir la espasticidad o la distonía.
- 3) Compromiso de realizar fisioterapia o terapia ocupacional simultáneamente. De no ser así, dado que el niño no usa la mano «mala», no habremos conseguido beneficio funcional cuando ceda el efecto de la toxina botulínica.

En casos que no se prevé restaurar la función del miembro, sino sólo mejorar las actividades de vestido (meterse las mangas, etc..) y la posición del miembro en reposo.

En la práctica neuropediátrica, la indicación más frecuente es la flexión de la muñeca y la pronación de la misma. Ver en la tabla 1b, los músculos más frecuentemente tratados en nuestra serie, y así mismo, los músculos más implicados en las deformidades de los miembros superiores. En general el periodo útil de tratamiento es de 4 a 6 meses y más objetivo en el brazo que en el miembro inferior porque hay menos tendencia a desarrollar contractura fija, con la excepción del músculo pronador redondo. Este músculo puede encontrarse ya contracturado a los 5-6 años de edad o antes de no recibir ayuda en la PCI y entonces no permitirá recuperar el movimiento supinador, tan importante para la función manual.

Técnica de inyección

El objetivo de la inyección es introducir la toxina botulínica en el punto o los puntos de mayor densidad de uniones neuromusculares (punto motor), región en la que con el mínimo de dosis se consigue el máximo de efecto bloqueador muscular, como está demostrado experimentalmente en animales. En humanos no se ha observado o no ha podido comprobarse una diferencia clínicamente significativa entre inyectar buscando el punto motor y hacerlo en el vientre muscular.

La búsqueda del punto motor es un procedimiento más lento, costoso y doloroso para el paciente, y conviene sospechar, y más en niños poco dados a colaborar, el coste/beneficio del método. Por ello frecuentemente basta con inyectar en el vientre muscular.

En la mayor parte de los músculos grandes y superficiales no es preciso usar técnicas especiales para localizar los músculos basta con:

- Tocar el vientre muscular a inyectar, sintiendo el movimiento del mismo al moverlo pasiva o activamente.
- Clavar la aguja. Que el paciente mueva entonces el músculo o movérselo pasivamente. Si la aguja está en el músculo se desplazará el émbolo según se mueve la articulación.

Es preciso recurrir a la técnica electromiográfica en los músculos de pequeño tamaño, en los profundos, y en los que no interesa inyectar a los músculos adyacentes. Lo mismo ocurre cuando se desea inyectar fascículos concretos de un músculo (ej. el fascículo correspondiente al dedo menique del flexor superficial de los dedos) .

La técnica en este caso sería:

- Insertar una aguja especial que permite a la vez el registro electromiográfico monopolar y la inyección del líquido.
- Abrir la entrada de señal EMG y mover la punta de la aguja hasta que se registren los PUM como puntas muy agudas (son tanto más agudas cuanto más cerca estén las unidades motoras del extremo activo de la aguja). Mover pasivamente el músculo o, preferiblemente, que el paciente lo mueva, para poder comprobar que aumenta la frecuencia de descarga. Habrá que tener en cuenta que en la PCI frecuentemente hay sincinesias de otros músculos adyacentes y asegurarse de que estamos en el músculo deseado.

En raras ocasiones, a causa de la difícil cooperación del paciente o de sincinesias globales, conviene usar la estimulación eléctrica. La estimulación eléctrica puede dirigirse a 1) Estimular el nervio motor, más usada en inyecciones de fenol, o a 2) Estimular el vientre muscular o las pequeñas ramas nerviosas intramusculares, más utilizada en el caso de la toxina botulínica.

Se utiliza la punta de la aguja electromiográfica para estimular (con intensidades muy bajas, de 0,1-2 mm Amp.) observando visualmente la respuesta o registrándola con electrodos de superficie colocados sobre el músculo.

El objetivo es buscar el punto que obtiene mayor respuesta con el mínimo estímulo. Éste será el más cercano al punto motor.

Dosificación

Los estudios iniciales sobre la dosis-respuesta de la TBA en músculo espástico muestran una curva en forma de campana, aumentando la respuesta hasta una meseta, disminuyendo después con dosis altas, debido quizás a una debilidad excesiva o a la difusión del fármaco excesivo a antagonistas músculos.

A mayor pico de respuesta, más duradero será el efecto. (Cuadros 1 a y 1b)

TRATAMIENTO EN MÚSCULOS ESPECÍFICOS

Cuadro 1a. Las dosis habituales de TB-A en el tratamiento de la espasticidad en adultos

PATRÓN CLÍNICO	MÚSCULOS	Dosis Botox®	Dosis Dysport®	PUNTOS DE INYECCIÓN
EXTREMIDADES SUPERIORES				
Aducción / rotación	Pectoral	100 (75-150)	300(150-400)	4
Interna del hombro	Latísimo del dorso	100 (50-150)	300(100-300)	4
Flexión del codo	Braquial anterior			
	Bíceps	100 (50-200)	300 (200-400)	4
	Supinador largo	50 (25-75)	150 (75-250)	2
Flexión de la muñeca	Flexor radial del carpo	40 (25-75)	80 (50-150)	2
	Flexor cubital del carpo	40 (10-50)	80 (30-100)	2
Pronación del antebrazo	Pronador redondo	40 (25-75)	80(50-150)	1
	Pronador cuadrado	25 (10-50)	50(30-120)	1
Flexión de los dedos	Flexor común superficial de los dedos	30 (25-75)	60 (20-120)	4
	Flexor profundo de los dedos	30 (25-100)	60 (20-120)	2
Pulgar incluido	Flexor largo del pulgar	15 (2-25)	40 (30-60)	1
	Aductor del pulgar	15 (5-25)	30 (20-50)	1
	Oponente del pulgar	12 (5-25)	30 (20-50)	1
Dedos «en garra»	Lumbricales	12 (10-15)	25 (20-40)	1
	Interóseos	6 (10-15)	12 (20-40)	1
EXTREMIDADES INFERIORES				
Flexión de la cadera	Psoas	100 (50-150)	200 (150-500)	2
	Iliaco	100 (50-150)	200 (150-400)	2
	Recto anterior	100 (75-200)	200 (200-500)	3
Flexión de la rodilla	Semimembranoso	100 (50-150)	200 (150-400)	3
	Bíceps femoral	100 (50-150)	300 (200-400)	3
	Gemelos	100 (50-200)	200 (150-300)	4
Hiperextensión de la rodilla	Cuadríceps	100 (75-300)	200 (150-300)	4
Aducción de las rodillas	Aductores	200 (75-300)	500 (300-600)	6
Pie equinovaro	Gemelos	75 (50-200)	150 (100-300)	4
	Sóleo	60 (50-100)	120 (200-200)	2
	Tibial posterior	50 (50-200)	120 (100-200)	2
	Tibial anterior	50 (50-150)	120 (75-200)	3
	Flexor común de los dedos	75 (50-100)	150 (75-200)	4
	Flexor largo del dedo gordo	50 (25-75)	150 (75-200)	2
Pie «estriatal»	Extensor largo del dedo gordo	50 (20-100)	150 (75-200)	2

Cuadro Ib. Dosis (U/kg peso) habituales de TB-A en el tratamiento de la espasticidad en niños				
PATRÓN CLÍNICO	MÚSCULOS	Dosis BOTOX®	Dosis Dysport®	PUNTOS DE INYECCIÓN
EXTREMIDADES SUPERIORES				
Aducción / rotación	Pectoral	2 u / Kg	6-10 u / Kg	2-3
Interna del hombro	Latísimo del dorso	2	4-6	2
Flexión del codo	Braquial anterior	1	3-5	1-2
	Bíceps	2	4-6	2-3
	Supinador largo	1	3-5	1-2
Flexión de la muñeca	Flexor radial del carpo	1-2	2-4	1
	Flexor cubital del carpo	1-2	2-4	1
Pronación del antebrazo	Pronador redondo	1	2-4	1
	Pronador cuadrado	1	2-4	1
Flexión de los dedos	Flexor común superficial de los dedos	1-2	3-6	1-2
	Flexor profundo de los dedos	1-2	3-6	1-2
Pulgar incluido	Flexor largo del pulgar	1	2-4	1
	Aductor del pulgar	1	2-4	1
	Oponente del pulgar	1	2-4	1
Dedos «en garra»	Lumbricales	0.5-1	2-4	1
	Interóseos	0.5-1	2-4	1
EXTREMIDADES INFERIORES				
Flexión de la cadera	Psoas			
	Iliaco			
	Recto anterior	3-4	4-6	2
Flexión de la rodilla	Semimembranoso	2-3	4-6	2-3
	Bíceps femoral	3-6	4-6	2-3
	Gemelos	3-6	3-6	2-4
Hiper-extensión de la rodilla	Cuadríceps	3-6	3-6	4
Aducción de las rodillas	Aductores	3-6	3-6	1-2
Pie equino-varo	Gemelos	3-6	3-6	2
	Sóleo	2-3	4-6	1-2
	Tibial posterior	1-2	3-6	1
	Tibial anterior	1-2	3-6	1
	Flexor común de los dedos	1-2	3-6	1
	Flexor largo del dedo gordo	1-2	3-6	1
Pie «estriatal»	Extensor largo del dedo gordo	1-2	3-6	1

Nota : La dosis hace referencia a Dysport®, administradas en un músculo o grupo muscular de una extremidad. Los autores utilizan una concentración de 150 us/ml (165 us/ml) (es decir, un vial de 500 unidades mezclados con 3.5 ml de suero fisiológico). La dosis combinada total a los diferentes músculos no deberá ser superior a 30 unidades/kg. La dosis de Dysport®, no debe superar las 1500 us por aplicación y 0.75 ml por contenido de cada inyección.

Las dosis óptimas por músculo se expresan en unidades por kg, hasta dosis máxima. Hasta la fecha, se han determinado en el músculo de la pantorrilla en hemiplejía y diplejía, que son la base para hacer los cálculos en otros músculos.

Sin embargo, las dosis absolutas por músculo pueden ser más objetivas, ya que las placas terminales motoras se forman en el feto, y el número total sigue siendo el mismo al crecer el músculo.

A medida que el músculo crece, se necesitan más inyecciones o un mayor volumen de difusión, en vez de más cantidad del fármaco solo.

Parte de la toxina sale del músculo a través del drenaje venoso y linfático y por diseminación reversa axonal vuelve al sistema nervioso central. Ello limita la dosis total que puede administrarse a 30 unidades/kg de peso corporal de Dysport, equivalente a 10 unidades/kg de Botox. (véase cuadros la y lb)

Las inyecciones se administran cada 4-6 meses, pero no más frecuentemente, ya que podría asociarse a anticuerpos antiTBA, probablemente comunes en el tratamiento de la PC, por las grandes cantidades de toxina utilizada. Algunos pacientes ya empiezan a ser parcialmente resistentes a la TBA por los anticuerpos, junto con el inicio gradual de contracturas.

El tratamiento debería administrarse para cumplir objetivos funcionales específicos, y es necesario realizar una reevaluación aproximadamente 2 meses después de la inyección. En el niño no ambulatorio, pueden utilizarse escalas de puntuación como la *Pediatric Evaluation of Disability Inventory* (PEDI). Para las extremidades superiores e inferiores de niños deambulatorios, pueden utilizarse escalas de puntuación modificadas por el médico, con o sin el uso de un video, con un análisis completo de la marcha en dipléjicos más complejos.

Efectos adversos

Los efectos adversos pueden ser locales, debido a una dosis excesiva en un único músculo, que podría producir debilidad. Por ejemplo, las inyecciones en los músculos de la pantorrilla de dipléjicos pueden aumentar demasiado la dorsiflexión, y provocar una marcha en cucillas. Una dosis excesiva en el tendón del rombo popliteo puede provocar una inclinación excesiva anterior de la pelvis por afectación de la extensión de la cadera.

La diseminación local a otros músculos puede ser un problema; por ejemplo, en los músculos estrechamente apretados del comportamiento flexor del codo.

También pueden producirse efectos adversos sistémicos por una dosis corporal total excesiva en diversos músculos. Ello puede producir un estado letárgico general, debilidad y disfagia creciente en niños con problemas orofaríngeos; es más infrecuente cuando no se superan las dosis máximas recomendadas, como se ha mencionado anteriormente.

EXTREMIDAD INFERIOR

CAUSA DE LAS DEFORMIDADES DEL MIEMBRO INFERIOR

PIE EQUINO VARO

Espasticidad de:

- Gastrocnemio
- Sóleo
- Tibial posterior
- Tibial anterior (raro)
- Extensores largos de los dedos

PIE EQUINO VALGO

Espasticidad de:

- Gastrocnemio
- Soleo
- Peroneos laterales

Debilidad de tibial anterior

FLEXIÓN DE RODILLA (Figura 1)

Espasticidad de:

- Semitendinoso
- Semimembranoso
- Biceps sural (raro)
- Gemelos

FLEXIÓN DE CADERA

Espasticidad de:

- Iliopsoas
- Pectíneo
- Adductor longus (mediano)
- Tensor de la fascia lata
- Debilidad del glúteo mayor

ADDUCCIÓN DE CADERA

Espasticidad de:

- Adductor mediano (longus)
- Adductor mayor (magnus)
- Recto interno (gracilis)

Debilidad de:

- glúteo mediano y glúteo menor

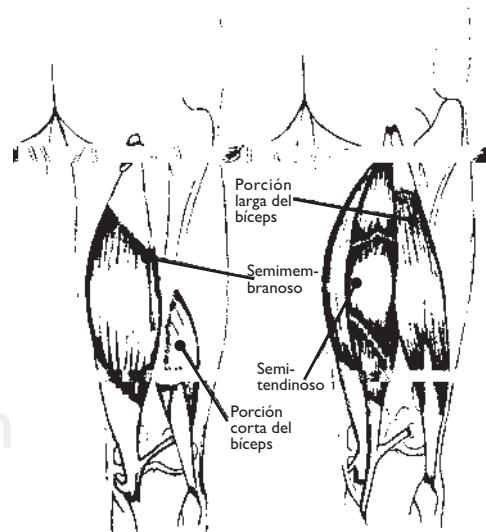


Figura 1. Cuadríceps crural (*Quadriceps femoris*).

Músculo de la pantorrilla

Con el niño en decúbito prono, inyectar a 2 cm de uno de los dos lados de la línea media de la pantorrilla, un tercio hacia abajo desde los cóndilos tibiales.

En el gastrocnemio, inyectar a una profundidad de 0.5-1cm, una dosis de 10 unidades/kg. (mínimo 100 unidades, máximo 400 unidades). En el sóleo inyectar en los mismos puntos, pero a una profundidad de 1.5-2 cm., dosis combi-

nadas de 10 unidades/Kg. (mínimo 200 unidades, máximo 500 unidades) (Figura 2).

En niños con hemiplejia, habitualmente es necesario administrar la inyección combinada en gastrocnemio y sóleo. En la diplegia, puede ser suficiente administrar la inyección superficial sólo en el gastrocnemio (Figura 3).

Objetivos: mejorar la dorsiflexión del tobillo y, por tanto, la marcha talón/ dedos del pie, la separación del pie, la longitud del paso y la tolerancia de ortesis tobillo-pie.

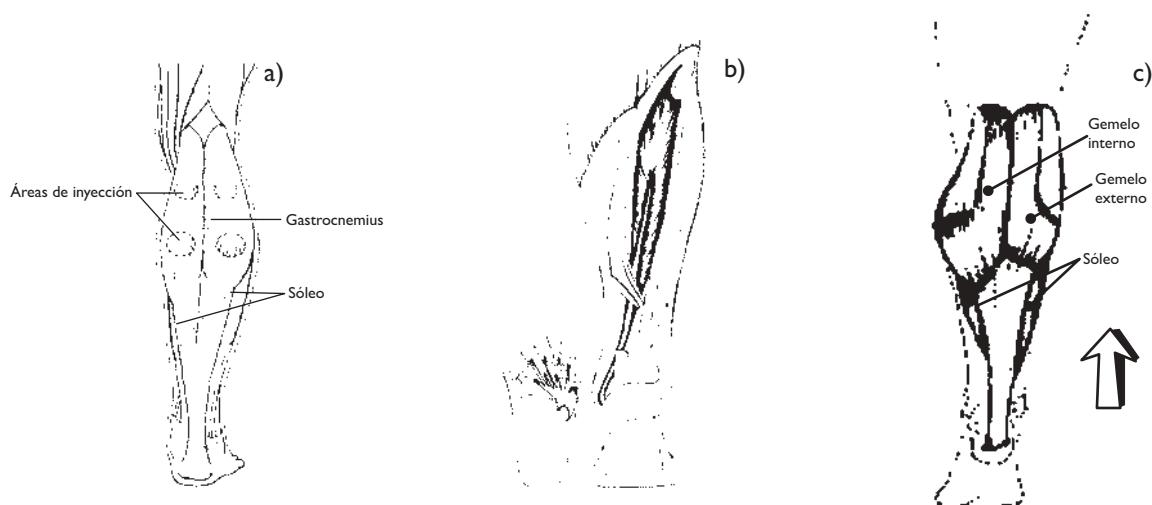


Figura. 2a, Tríceps sural (gastrocnemius y sóleo), 2b Tibial posterior, 2c Acción del tríceps sural sobre el tendón de Aquiles.



Fig. 3a



Fig. 3b

Figuras. 3a y 3b. Demostración de la técnica para confirmar la posición de la aguja en el músculo gastrocnemius.
a) Dorsiflexión del pie, b) Los músculos gemelos son estirados y la punta de la aguja se mueve distalmente (apoyo plantar).

Dosis: 6 unidades/kg. para músculos por encima del codo, 3 unidades/kg. y 0.5-1 unidades/kg. en la mano. Para una flexión excesiva del codo, inyectar en el vientre central de braquiorradiálgis, bíceps y braquial (aproximación medial). Se puede o no utilizar un estimulador muscular para músculos del antebrazo. Para una reflexión excesiva de la muñeca, inyectar en el cubital anterior (un tercio por debajo de una línea entre el cóndilo humeral medial y el estiloides cubital, con una anchura radial de dos dedos y una profundidad de

0.5 cm.) y/o el palmar mayor (tres dedos distal al punto medio de una línea que une el cóndilo humeral medial con el tendón del bíceps, a 0.5 cm. de profundidad). Para una pronación excesiva de la muñeca, inyectar en el pronador redondo se puede o no utilizar un estimulador muscular (en la línea del tendón del bíceps y con una anchura de tres dedos distalmente, a 0.5 cm. de profundidad). Para una aducción excesiva del pulgar, inyectar en el oponente del pulgar y por debajo del borde palmar, además del aductor del pulgar.

EXTREMIDAD SUPERIOR

CAUSA DE LAS DEFORMIDADES DEL MIEMBRO SUPERIOR

ADDUCCIÓN Y ROTACIÓN INTERNA DEL HOMBRO

Espasticidad de:

- Redondo mayor
- Dorsal ancho
- Pectoral mayor
- Coracobraquial (raro). Si hay además del brazo hacia delante

FLEXIÓN DE CODO

Espasticidad de:

- Bíceps braquial
- Braquial
- Braquiorradial
- Palmar menor

PRONACIÓN DE MANO

Espasticidad de:

- Pronador redondo
- Pronador cuadrado
- Palmar mayor

FLEXIÓN DE MUÑECA (Figura 4)

- Palmar mayor
- Palmar menor
- Flexor superficial de los dedos
- Flexor profundo de los dedos

FLEXIÓN DE LOS DEDOS

- Flexor superficial
- Flexor profundo

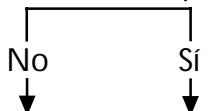
INCLUSIÓN DEL PULGAR EN LA MANO

- Flexor largo del pulgar
- Flexor corto del pulgar
- Oponente del pulgar
- Adductor corto del pulgar
- Interóseos palmares
- Primer interóseo dorsal



Figura 4. Músculos letones del antebrazo, mano y dedos. Además del pronador redondo

¿Responde a la farmacoterapia antiespasmódica tradicional o a la terapia física?



¿Hay hiperactividad excesiva en el músculo focal?

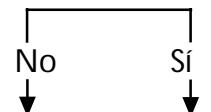


¿Cierta debilidad controlada sería beneficiosa?



- Definir las metas del tratamiento
- Notar las evaluaciones de la línea base
- Calcular la dosis de neurotoxina
- Seleccionar sitios de inyección (EMG si se necesita)
- Evaluar el resultado

¿Se satisfizo las metas del tratamiento?



¿La dosis de neurotoxina y la selección del músculo fueron óptimas?

- | | |
|--|---|
| <p>No</p> <p>Revisar el músculo que se trató y la dosis de neurotoxina</p> | <p>Sí</p> <p>Revisar las estrategias de tratamiento</p> |
|--|---|

REFERENCIAS

1. Aguilar-Rebolledo F, Hernández Si, Rayo MD, Soriaño FF, García MLI, Ruiz PJ, et al. *Botulinum toxin as a treatment for spasticity and dystonia in pediatric cerebral palsy*. Gac Med Mex 2001; 137:403-11.
2. Pascual-Pascual SI, Sanchez de Muniain P, Roche MC, Pascual-Castroviejo I. La toxina botulínica en el tratamiento de la parálisis cerebral infantil. Rev Neurol (Barc) 1997; 25:1369-75.
3. Aguilar-Rebolledo F. Técnicas de aplicación de la Toxina Botulínica en espasticidad en niños. Tomado de capítulo 15 libro Espasticidad. Ed. Demsa, 2004 México. pp 47-50
4. Aguilar-Rebolledo F. Uso clínico de la toxina botulínica en enfermedades neurológica del niño y del adulto. Avances en la restauración del sistema nervioso. Vicova Editores S.A. de C.V. México 1994. pp 459-488
5. Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MP, Chambers HG, Mubarak SJ. Double blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. Gait Posture 1998;10: 1-9
6. Corry IS, Cosgrove AP, Waisn EG, McClean O, Granam H. *Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double blind trial*. Develop Med Child Neurol 1997;39: 185-193.
7. Albright AL. Baclofen in the treatment of cerebral palsy. J Child Neurol 1996;11: 77-83.
8. McLaughlin JF, Bjornson KF, Astley SJ, et al. Selective dorsal rhizotomy: efficacy and safety in an investigator masked randomized clinical trial. Develop Med Child Neurol 1998; 40: 220-232
9. Corry JS, Cosgrove AP, Duffy CM, McNeil S, Taylor TC, Graham HK. *Botulinum toxin A compared to stretching casts in the treatment of spastic equines: a randomized prospective trial*. J Pediatr Orthop 1998;1: 30-31.
10. Brin MF. *Botulinum toxin: chemistry pharmacology toxicity and immunology*. Muscle Nerve 1997; 6 (suppl):146-168
11. Ranoux D, Gury C, Fondaral J, Mas JL, Zuber M. Potencias relativas de Botox y Dysport: un estudio doble ciego, aleatorio, cruzado sobre distonía cervical. BMJ 2002; 72: 459-462
12. Koman LA, Mooney BP, Walker F, Loon JM. *Botulinum A neuromuscular blockade in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy: a randomized, double blind, placebo-controlled trial*. Botox study group. J Pediatr Orthop 2001;20: 108-115.
13. Aguilar Rebolledo F, Pascual Pascual SI. Tratamientos farmacológicos para la parálisis cerebral. Tratamiento de la espasticidad. Plast & Rest Neurol 2002; 1:23-32.