

Aplicación de la toxina botulínica tipo A en la parálisis cerebral infantil espástica

A toxina botulinikoaren erabilera haurren garuneko parálisi espastikoan

A. García Ribes

Beca Inocencio Elola. Año 2002. Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría.

Correspondencia: A. García Ribes. Unidad de Neuropediatría. Hospital de Cruces. Plaza de Cruces s/n. Baracaldo. Vizcaya. Tel.: 946006484. Fax: 946006330 Email: agarcia.ribes@hcru. osakidetza.net

Este trabajo ha sido desarrollado durante la estancia de la autora en el Servicio de Neuropediatría. Hospital San Juan de Dios de Barcelona

INTRODUCCIÓN

La parálisis cerebral infantil (PCI) es un trastorno persistente del movimiento y de la postura, causado por una lesión no evolutiva del sistema nervioso central durante el período temprano del desarrollo cerebral⁽¹⁾. Su incidencia es elevada afectando a 2 por mil recién nacidos vivos.

Existen distintas formas de PCI en función del tipo de trastorno motriz, siendo la forma espástica la más frecuente. La espasticidad se define como un incremento del tono muscular dependiente de la velocidad de movimiento, asociado a un reflejo miotático exagerado⁽²⁾. En ella, la contracción mantenida de los grupos musculares antigravitatorios y la debilidad acompañante de sus antagonistas originan un desequilibrio biomecánico cuyo resultado final es la retracción longitudinal del músculo que genera contracturas musculares, deformidades esqueléticas e inestabilidad articular^(1,3).

Para mejorar las posibilidades funcionales de estos pacientes es necesario restaurar el balance muscular disminuyendo el tono de los músculos más activos. Para ello, la fisioterapia se puede complementar con diversos tratamientos que con este fin han ido apareciendo en los últimos años. A este respecto se han ensayado fármacos miorrelajantes por vía general como diazepam o baclofen, pero sus efectos secundarios sobre las funciones superiores impiden alcanzar las dosis necesarias para disminuir la espasticidad en un grado suficiente. Antes de optar por actuaciones quirúrgicas ortopédicas se ha postulado la instauración de diversas medidas, como la implantación intratecal de bombas de baclofen, rizotomía posterior selectiva, fenolización del músculo y, más recientemente, la inyección local de toxina botulínica.

La toxina botulínica es una neurotoxina producida por una bacteria anaerobia

cuya infiltración muscular produce una parálisis reversible localizada, al bloquear a nivel de la unión neuromuscular la liberación de acetilcolina. Empleada a las dosis adecuadas, la toxina botulínica tipo A (que es la más empleada en la clínica), contribuye a mejorar la función motora de los niños con PCI espástica, aunque para lograr buenos resultados el tratamiento de esta patología debe abordarse desde un punto de vista global y multidisciplinar implicando a neuropediatras, ortopedas, rehabilitadores y fisioterapeutas, entre otros⁽²⁻⁴⁾.

El objetivo del presente trabajo es revisar el estado actual del empleo de la toxina botulínica en el tratamiento de la PCI espástica.

IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO DE LA ESPASTICIDAD EN LA PCI

La espasticidad en la infancia aparece generalmente en el contexto de la PCI, encefalopatía secular con afectación predominantemente motriz, consistente en una variada combinación de espasticidad, ataxia, distonía y movimientos extrapiramidales. De todas estas alteraciones, la espasticidad es la máxima responsable de la discapacidad para el movimiento del niño con PCI, siendo permanente pero no estable ya que las repercusiones van variando con el crecimiento corporal⁽⁵⁾.

La espasticidad se define como un incremento del tono muscular dependiente de la velocidad, asociado a un reflejo miotático exagerado. Clásicamente, se considera que el incremento del tono muscular refleja la pérdida de las aferencias inhibitorias descendentes, que determina un aumento de la excitabilidad de las neuronas del huso muscular y de las motoneuronas α . La espasticidad puede ser consecuencia de lesiones cerebrales o medulares, tanto difusas como localizadas. Con indepen-

TABLA I. INDICACIONES CLÍNICAS DE LA TOXINA BOTULÍNICA A⁽²⁾

Distonías focales

- Blefarospasmo
- Distonía cervical
- Espasmo hemifacial
- Disfonía espasmódica
- Distonía ocupacional

Espasticidad

- Parálisis cerebral
- Ictus
- Traumatismo craneal
- Esclerosis múltiple
- Lesión medular

Otras aplicaciones

- Ptosis protectora
- Hiperhidrosis esencial
- Lesión del plexo braquial
- Babeo
- Cosmética

Otras contracturas inapropiadas

- Estrabismo
- Cefalea tensional
- Espasmo muscular
- Disfunción del esfínter urinario
- Espasmo anal
- Acalasia esofágica
- Tartamudeo

Movimientos involuntarios

- Mioclonus del paladar
- Temblor esencial
- Tics

dencia de su etiología, se manifiesta por una combinación de signos que interfieren en la función motora del paciente; entre los que destacan la debilidad subyacente y la hiperrreflexia⁽²⁾. La espasticidad no afecta a todos los grupos musculares por igual dando lugar a un desequilibrio de fuerzas, con lo que disminuye la amplitud de la articulación y se limita el movimiento del músculo afectado. Con el tiempo, los tendones se acortan, aparecen contracturas articulares y deformidades óseas (trastornos secundarios); las más graves son las de las caderas y las más frecuentes las de los pies⁽⁵⁾. Todo ello obliga al paciente a compensar las alteraciones con determinadas posturas o movimientos anómalos.

Es conveniente tratar en sus estadios iniciales al niño con PCI, y específicamente la espasticidad, con lo cual se conseguirán prevenir trastornos secundarios de más difícil solución y que requerirían cirugía osteotendinosa. En esta prevención ha comenzado a jugar un papel destacado la toxina botulínica al provocar una parálisis de los músculos agonistas generando un balance entre estos y sus antagonistas.

TOXINA BOTULÍNICA

En 1820 un clínico alemán (Kerner), informó de un cuadro de envenenamiento por salchichas en 76 pacientes, cuya descripción clínica se aproximaba en gran manera a lo que en la actualidad conocemos como botulismo. Este mismo autor, planteó la posibilidad de emplear la toxina que contenían las salchichas como remedio de algunas enfermedades del sistema nervioso central.

A mediados de los 40, se purificó la toxina botulínica tipo A pero no fue hasta 20 años más tarde cuando el Dr. Scott empezó a utilizarla en el tratamiento del estrabismo. En 1989 la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense aprobó su empleo para el tratamiento del estrabismo, del blefarospasmo y del hemiespasmo facial. En los años siguientes, los estudios clínicos han demostrado su utilidad en numerosas patologías, algunas de las cuales están recogidas en la tabla I⁽⁶⁾.

Farmacología clínica. La toxina botulínica es una neurotoxina producida por la bacteria *Clostridium botulinum*. Se han identificado siete serotipos antigénicamente diferentes de toxina botulínica (A, B, C, D, E, F y G), todos ellos tienen estructuras muy similares e igual mecanismo de acción^(6,7). Sólo tres están comercializados, la toxina botulínica tipo A (TBA) es la más utilizada en la clínica, por ser la más potente, de duración más prolongada y menos anti-

génica. Está disponible en dos presentaciones Botox®, del laboratorio Allergan (EE.UU.) y Dysport® del laboratorio Ipsen Pharma (Gran Bretaña); la equivalencia de dosis entre las dos preparaciones es de 1 U de Botox por cada 2,5-3 U Dysport⁽⁸⁾. La B ha sido aprobada recientemente por la FDA y está disponible comercialmente como Myobloc® de los laboratorios Elan y empieza a utilizarse en aquellos casos en que no hay respuesta a la A, especialmente para la distonía cervical resistente^(4,9). Y por último, la F, que sólo se emplea a nivel experimental y parece ser la más antigénica de todas.

La TBA se obtiene del cultivo del *Clostridium botulinum*. Es una proteína cuya fracción tóxica (dos cadenas polipeptídicas unidas por un enlace bisulfuro) tiene un peso molecular de 150 KDa.⁽⁶⁾ La fracción tóxica se activa al desdoblarse en dos cadenas; la cadena pesada de 100 KDa. se une a receptores específicos de alta afinidad en la membrana presináptica. El complejo toxina-receptor se capta por endocitosis y penetra en una vesícula en el interior de la terminación nerviosa, que tras una acidificación, se disocia. La cadena ligera de 50 KDa se transporta, a través de la membrana vesicular hacia el citoplasma de la terminal nerviosa; es una proteasa dependiente de zinc que actúa escindiendo la SNAP 25 y bloqueando la liberación presináptica de acetilcolina, lo que provoca una denervación funcional transitoria dosis dependiente que se manifiesta por parálisis flácida, atrofia muscular y anomalías electromiográficas^(6,8,10,11). La anulación de dichas terminaciones nerviosas va seguida, unos 28 días más tarde, de un aumento de brotes axonales que inician la formación de nuevos contactos en las fibras musculares adyacentes. Hacia los tres meses, las terminaciones nerviosas originales vuelven a funcionar y los brotes de nueva generación desaparecen^(4,12,13).

TABLA II. DOSIS RECOMENDADAS DE LA TOXINA BOTULÍNICA A

	Dosis músculo	Dosis total sesión	Dosis máxima punto
Botox®	1-4 U/kg	8-12 U/kg (máx. 300 U)	50 U
Dysport®	3-12 U/kg	20-40 U/kg (máx. 750 U)	150 U

Dosificación y modo de aplicación. La TBA se presenta en viales con el producto liofilizado y congelado en seco que contienen 100 U en el caso de Botox® y 500 U en el de Dysport®. Se requiere mantener estos viales a -5° C y se reconstituyen en el momento de su empleo con solución fisiológica salina, debiendo ser utilizados en las siguientes cuatro horas. Para su infiltración se emplean jeringas de insulina y agujas n° 27 ó 29 de 13 mm de longitud. Es un procedimiento que no requiere hospitalización, no precisando anestesia aunque en algunos casos, y sobre todo en función al centro, se emplea algún tipo de anestésico local.

En la mayor parte de los músculos grandes y superficiales no es preciso usar técnicas especiales para localizarlos; basta con tocar el vientre muscular a inyectar sintiendo el movimiento del mismo al moverlo pasiva o activamente. En ciertos casos, cuando son músculos de localización profunda o pequeños, es necesario emplear una guía electromiográfica o estimulación eléctrica para identificar el músculo blanco⁽⁶⁾. Previa desinfección de la zona con alcohol y tras aspirar el contenido de la jeringuilla para descartar la posibilidad de haber entrado en un vaso, se infiltra la toxina. Los puntos de inyección están predeterminados para cada músculo e intentan aproximarse a la zona de mayor densidad de uniones neuromusculares.

En la tabla II están recogidas las indicaciones generales que se recomiendan para la dosificación de la toxina botulínica A. Las dosis empleadas varían en función del

músculo así como el número de puntos de inyección por músculo que suele oscilar de uno a cuatro siendo por lo general mayor en los músculos de las extremidades inferiores. Se suele calcular la dosis por peso y repartirla en distintos puntos. En infiltraciones sucesivas, la dosis dependerá de la respuesta obtenida en las previas. En los últimos años se han duplicado y hasta triplicado las dosis de TBA que se empleaban inicialmente, en vista de la inocuidad del fármaco y de la observación de cierta relación dosis-efecto que muestra una curva en forma de campana^(4,5).

Duración de los efectos. En general, la disminución de la espasticidad en el músculo infiltrado comienza a partir de las 12-48 h y el efecto máximo se consigue alrededor de las tres semanas⁽²⁾. Se debe reevaluar, al menos en las primeras infiltraciones, hacia los dos meses para constatar los resultados⁽⁵⁾. La duración del efecto beneficioso suele ser de 3 a 6 meses, pudiéndose obtener un efecto más prolongado en algunos pacientes⁽⁸⁾. Por término medio, las inyecciones suelen realizarse con intervalos de 6 meses, no siendo conveniente, salvo en casos excepcionales, reinyectar antes de los 3 meses.

Valoración de la eficacia. Se requieren mediciones fiables y válidas para una evaluación clínica objetiva que permita establecer una referencia antes de iniciar el tratamiento, y permita valorar el grado y la duración de la respuesta al mismo⁽⁶⁾. La eficacia del tratamiento con toxina botulínica se puede evaluar desde dos niveles dis-

tintos pero íntimamente relacionados: 1) midiendo la reducción del tono muscular y de las contracturas y 2) valorando las consecuencias funcionales de la infiltración en términos de movilidad, destreza, energía o confort. En el momento actual no hay un consenso de cual es el mejor método de análisis ya que hay múltiples escalas y parámetros que valoran la utilidad del tratamiento, pero la subjetividad de la mayoría de ellas, la variabilidad en la evolución natural en cada caso y el gran número de variables diferentes en cada paciente plantean dificultades en la objetivación de los resultados y en la previsión de qué casos van a responder mejor. Por otro lado, las escalas no expresan completamente el beneficio funcional que alcanza el paciente ya que en ocasiones puede haber una clara mejoría de la función del niño sin haber cambios significativos en la movilización pasiva de la articulación⁽¹⁰⁾. La escala de Asworth modificada es actualmente la más empleada ya que, aunque la valoración probablemente más completa y objetiva sea el análisis cinético y cinemático de la marcha, este no suele estar al alcance del clínico⁽¹⁴⁾.

Efectos secundarios e inmunorresistencia. La TBA se tolera bien y es segura a dosis terapéuticas, existiendo una tasa de 7-17% de efectos indeseables^(15,16), que cuando aparecen suelen ser leves y transitorios. Dado que la acción farmacológica esperada es la debilidad muscular, el efecto secundario más frecuente es una debilidad exagerada que se puede dar tanto en los músculos infiltrados como en los adyacentes; ésta suele ser leve y revierte aproximadamente en una semana. Otros efectos adversos se enumeran en la tabla III. La posibilidad de un efecto sistémico de la toxina es remota, pero pueden observarse cambios generalizados del tono o fatiga. También se ha descrito la sintomatología clínica de botulismo sistémico en cinco pa-

TABLA III. EFECTOS ADVERSOS DE LA TOXINA BOTULÍNICA

Dolor	Neumonía aspirativa
Parestesias	Incontinencia urinaria
Convulsiones	Estreñimiento
Letargia	Cuadro pseudogripal
Fatiga generalizada	S. Botulinum like
Fiebre	Reacción cutánea alérgica
Complicaciones locales (hematoma, infección)	

TABLA IV. FACTORES RELACIONADOS CON UNA RESPUESTA DESFAVORABLE

Ausencia de respuesta
– Contractura irreductible
– Selección incorrecta del grupo muscular
– Dosis insuficiente
– Expectativas poco realistas
– Mala conservación del fármaco
Respuesta positiva pero de corta duración
– Abandono del tratamiento
– Presencia de anticuerpos
– Regeneración axonal rápida
Respuesta positiva sin repercusión funcional
– Retraso mental severo
– Trastorno de conducta
– Edad avanzada

material y el empleo de determinados tratamientos concomitantes que actúan al mismo nivel que la toxina pudiendo potenciar el efecto de la misma. Por ello es importante respetar las dosis máximas recomendadas y espaciar el máximo posible las infiltraciones procurando no reinyectar antes de 3 meses^(2,8). La presencia de anticuerpos no contraindica la utilización de la TBA pero, en caso de aparecer, se recomienda retrasar la administración 6-12 meses. El posible empleo en un futuro de los otros tipos de toxina botulínica podría ofrecer una alternativa en estos casos.

cientes adultos con recuperación completa, no hay constancia de ninguna reacción anafiláctica^(17,18).

Otros efectos no deseables del tratamiento con TBA, no propiamente adversos, son: 1) fallo de respuesta o respuesta escasa, 2) respuesta positiva pero de corta duración y 3) respuesta positiva pero sin repercusión funcional. Los factores que se relacionan con estas respuestas deficientes están resumidos en la tabla IV^(6,8,19).

La incidencia de anticuerpos antitoxina en la edad pediátrica se desconoce y tampoco está demostrado que tengan un papel en la ausencia de respuesta al tratamiento; probablemente, en el caso de actuar creando resistencias, lo harían en un porcentaje muy pequeño. Los factores que predisponen a la formación de anticuerpos son el uso de dosis elevadas y con escaso intervalo de tiempo, el mantenimiento inadecuado del

APLICACIÓN DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN LA PARÁLISIS CEREBRAL

Las opciones terapéuticas para la espasticidad en la PCI son múltiples (fármacos, fisioterapia, terapia ocupacional, ayudas ortopédicas, cirugía ortopédica, rizotomía posterior selectiva, etc.), pero la mayoría de estos procedimientos van dirigidos a paliar las repercusiones de dicha espasticidad. Es por lo tanto muy importante en el tratamiento de la espasticidad se realice precozmente, antes de que el acortamiento progresivo de músculos y tendones se haga fijo. La fisioterapia y las ortesis han sido tradicionalmente los procedimientos de elección en el primer estadio, habiéndose unido recientemente la administración de toxina botulínica⁽⁵⁾.

Koman et al.⁽²⁰⁾ en 1989, fueron los primeros que comunicaron resultados preli-

minares del tratamiento con toxina botulínica en pacientes con PCI y deformidades ortopédicas dinámicas comprobando una disminución en la espasticidad sin efectos secundarios mayores. Con posterioridad, se han publicado múltiples estudios documentados que demuestran la eficacia de la toxina botulínica en el tratamiento de la PC espástica.

Se acepta que la toxina botulínica mejora la función motora de algunos niños con PCI espástica pero, además, hay que atribuirle otros logros que en ocasiones pueden llegar a ser incluso más importantes. A este respecto, retrasa la aparición de retracciones fijas y por tanto la necesidad de cirugía, ayuda a la fisioterapia y colocación de ortesis y contribuye a mejorar el grado de bienestar en los pacientes con afectación grave al facilitar su higiene o disminuir el dolor. La utilización de la TBA en estos niños debe formar parte de un plan de tratamiento global, teniendo en cuenta que la reducción del tono muscular no es el único objetivo.

Es necesario conocer algunos aspectos a tener en cuenta antes de empezar el tratamiento con TBA en un niño con PCI. Los objetivos de la terapia deben ser revisados antes de cada intervención de manera individualizada, debiendo ser realistas y planteados claramente al paciente o sus padres a fin de evitar falsas expectativas. Es importante aclarar si el fin es evitar la cirugía o sólo retrasarla, si se pretende que el niño consiga andar libremente o con ayuda de aparatos, o si sólo puede aspirar a mejorar la adaptación a sus actividades diarias en silla de ruedas o la higiene. Asimismo, se debe firmar un consentimiento informado escrito en el que se describa las características del tratamiento y sus posibles efectos secundarios.

Teniendo en cuentas estas premisas anteriores, las indicaciones generales para que el tratamiento con TBA sea efectivo son^(2,5):

1. Debe tratarse de una espasticidad dinámica o reversible, no existiendo contracturas fijas ni retracciones que impidan llegar a la posición neutra de la articulación.
2. La espasticidad debe ser localizada. El tratamiento ha de limitarse a un grupo reducido de grupos musculares por la limitación de la dosis total, el dolor y el coste del proceso.
3. El trastorno del movimiento debe depender de la espasticidad de un grupo muscular y no de la debilidad de los antagonistas.
4. La espasticidad debe interferir en la función del miembro o del cuerpo.

En cuanto a la edad de tratamiento, aunque hay autores que infiltran a lactantes, en general se recomienda iniciarlo entre los 2 y los 6 años ya que es cuando se da el desarrollo motor dinámico y se puede modificar el curso de la enfermedad. Se describe una menor respuesta funcional en los pacientes de mayor edad, sin embargo, la eficacia sobre la espasticidad dinámica sigue existiendo mientras no haya contractura articular o acortamiento tendinoso⁽⁵⁾.

La mayoría de las contraindicaciones para la administración de toxina son relativas. Una retracción fija es una contraindicación absoluta, aunque cada caso se debe valorar de forma individualizada, ya que un beneficio mínimo puede ser importante en un caso determinado. La hipersensibilidad a la toxina o la infección en el punto de inyección, las falsas expectativas y la falta de seguridad-colaboración del paciente o sus padres pueden ser contraindicaciones a valorar. Una intervención inminente obliga a retrasar la administración de toxina así como la colocación de una vacuna. El retraso mental severo excluye el beneficio funcional de la toxina pero podría emplearse como medida paliativa. Determinados fármacos in-

teraccionan con la toxina al actuar y competir por el sitio de acción, bien potenciando su efecto como los aminoglucósidos o inhibiéndolo como la cloroquina o la hidroxiclolorquina.

En resumen, la toxina botulínica tipo A es bien tolerada, segura y efectiva en el tratamiento de pacientes con PC espástica. La consecución de unos buenos resultados mediante su administración, requiere una valoración individualizada que defina correctamente las necesidades de cada paciente, una selección cuidadosa de los mismos y un equipo multidisciplinar que se complemente y haga posible el tratamiento integral de estos niños con el fin de mejorar su calidad de vida.

Agradecimientos

En primer lugar debo expresar mi agradecimiento a la Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría que con la concesión de la Beca Inocencio Elola, ha financiado mi estancia en el Hospital San Juan de Dios de Barcelona. A los doctores Prats y Garraizar del Servicio de Neuropediatría del Hospital de Cruces por su apoyo. Y, finalmente, a todo el Servicio de Neuropediatría del Hospital San Juan de Dios, en especial a la Dra. Póo, el Dr. López Casas, el Dr. Campistol y a los asistentes de neuropediatría, que durante mi estancia me han facilitado toda la ayuda que he necesitado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gormley ME, Gaebler-Spira D, Delgado MR. Use of Botulinum Toxin Type A in Pediatric Patients With Cerebral Palsy: A Three-Center Retrospective Chart Review. *Journal of Child Neurology* 2001; **16** (2): 113-8.
2. Póo P, López-Casas J, Galván-Manso M, Aquino-Fariña L, Terricabras-Carol L, Campistol J. Toxina botulínica tipo A. Indicaciones y resultados. *Revista de Neurología* 2003; **37**: 74-80.
3. Sánchez-Carpintero R, Narbona J. Toxina botulínica en parálisis cerebral infantil: resultados en 27 sujetos a lo largo de un año. *Revista de Neurología* 1997; **25** (140): 531-5.
4. Morton RE, Murray-Leslie CF. El papel de la toxina botulínica en el manejo de la parálisis cerebral infantil. *Current Pediatrics* 2001; **11**: 235-9.
5. Pascual-Pascual SI. La toxina botulínica en la espasticidad infantil. *Sistema Nervioso* 1999; **4** (4): 153-65.
6. Calderón-González R, Calderón-Sepúlveda RF. Tratamiento de la espasticidad en la parálisis cerebral con toxina botulínica. *Revista de Neurología* 2002; **34** (1): 52-9.
7. Ade-Hall RA, Moore AP. Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; **1**: 1-24.
8. Graham HK, Aoki AR, Autti-Rämö I, Boyd RN, Delgado MR, Gaebler-Spira D et al. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait & Posture* 2000; **11**: 67-79.
9. Whurr R, Brookes G, Barnes C. Comparison of dosage-effects between the American and British botulinum toxin A product in the treatment of spasmodic dysphonia. *Mov Disor* 1995; **10**: 56-65.
10. Edgar TS. Clinical Utility of Botulinum Toxin in the Treatment of Cerebral Palsy: Comprehensive review. *Journal of Child Neurology* 2001; **16** (1): 37-46.
11. Brin M. Botulinum Toxin: Chemistry, pharmacology, toxicity and immunology. *Muscle Nerve* 1997; (Suppl 6): S146-68.
12. Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dystonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; **53**: 633-9.
13. De Paiva A, Meunier FA, Molgó J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; **96**: 3200-5.
14. López del Val LJ, Castro-García A. La toxina botulínica: aplicaciones terapéuticas. Barcelona: Masson (Allergan); 2002.
15. Bakheit AMO, Crosgrrove A, Morton R, Rousso SH, Doderlein L, Lin JP. Safety profile and efficacy of botulinum toxin A in children with muscle spasticity. *Dev Med Child Neurol* 2001; **43**: 234-8.

16. Koman LA, Mooney JF, Smith BP, Walker F, Leon JM et al. Botulinum Toxin Type A Neuromuscular Blockade in the treatment of Lower Extremity Spasticity in Cerebral Palsy: A randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr Orthop* 2000; **20** (1): 108-15.
17. Heinen F. Toxina botulínica. Temas de actualidad en Parálisis Cerebral. Enfoque basado en la evidencia. Encuentros médicos. Madrid 2001.
18. Boyd RN, Graham J, Natrass G, Graham K. Medium-term response characterisation and risk factor analysis of botulinum toxin type A in the management of spasticity in Cerebral Palsy. *Eur J Neurol* 1999; **6** (suppl 4): S 37-45.
19. Póo P. Complicaciones y efectos indeseables de la toxina botulínica en el tratamiento de la espasticidad. Conferencia impartida en el XIV Curso de avances en neuropediatría. Barcelona 2001.
20. Koman LA, Mooney F, Smith B, Goodman A, Mulvaney T. Management of cerebral Palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. *J Pediatr Orthop* 1993; **13**: 489-95.