Indicacions de la toxina botulínica en la primera infància

Joan Vidal Valls

Metge del desenvolupament

Centre Pilot de Paràlisi Cerebral Arcàngel Sant Gabriel - CDIAP ASPACE.

Fundació Summae

CDIAPs Segrià i Urgell

Resum

Als CDIAP's entre d'altres, atenem nens que presenten espasticitat, majoritàriament en els casos de paràlisi cerebral. Avui dia encara no existeix una teràpia definitiva pel tractament de l'espasticitat; tanmateix des de fa uns anys, disposem d'una eina més, la toxina botulínica (TB). Els bons resultats obtinguts obliguen a tenir-la molt present per part dels professionals que atenem aquests casos. El tractament amb toxina botulínica, necessariament ha de complementar-se amb altres intervencions terapèutiques com poden ser la fisioteràpia, la teràpia ocupacional, les ortèsis o els guixos seriats. El seu ús en el tractament de l'espasticitat durant la primera infància té unes indicacions concretes, que la fan un instrument fonamental en l'evolució motriu, en el creixement muscular i en la reducció-minimització de les deformitats osteomúscultendinoses que en són pròpies. La seva utilització, ha d'anar acompanyada d'una valoració prèvia, clínica i funcional, i la seva aplicació, ha de dur-se a terme per professionals especialitzats.

Paraules clau

Espasticitat, paràlisi cerebral Infantil, toxina botulínica, atenció precoç, fisioteràpia.

Introducció

El físic i poeta alemany Justinus Kerner, ja al 1822 va plantejar la possibilitat de l'ús terapèutic de la Toxina botulínica. Posteriorment al 1950, el neurofisiòleg Vernon B. Brooks proposa de nou la seva utilització. Però no és fins el 1980 quan el doctor Allan Scott en fa la primera aplicació terapèutica per al tractament de l'estrabisme i el blefarospasme. Al 1989 es publica la seva utilització en el tractament de l'espasticitat (1) i al 1993 Koman i altres, comuniquen els primers resultats de l'aplicació de la TB en l'espasticitat de la paràlisi cerebral (2).

A l'estat espanyol es comença a utilitzar al 1995, tot i que 15 anys després encara no és d'utilització habitual a molts serveis hospitalaris. La nostra experiència al Centre Pilot de Paràlisi Cerebral Arcàngel Sant Gabriel– ASPACE de Barcelona, es remunta a l'any 1997. Des de llavors, hem infiltrat amb TB més de 400 pacients, 83 d'ells d'edats inferiors als 6 anys.

La Toxina Botulínica (TB) és una toxina, produïda per la bactèria *Clostridium Botulinum*, responsable, entre d'altres, de les intoxicacions conegudes per "botulisme", relacionades sovint amb els aliments en mal estat de conservació o també amb les armes químiques. Actualment, aquesta toxina és extreta i tractada a laboratori, de manera que en dosis molt reduïdes resulta ser una eina molt eficaç en el tractament focal de l'espasticitat.

Dels 8 tipus de toxina que produeix aquesta bactèria, només els serotipus A i B es comercialitzen com a fàrmacs, i d'aquestes, la més àmpliament utilitzada és la tipus A (TBA), per ser la més potent, tenir una gran avidesa pel múscul i per ser alhora la menys antigènica. Actualment hi ha tres laboratoris que la sintetitzen amb les marques Botox, Dysport i Xeomin, tot i que, aquest darrer, no està encara homologat per al seu ús en espasticitat infantil.

La Toxina Botulínica és infiltrada al múscul diana. L'efecte produeix una inhibició de l'alliberació de l'acetilcolina a la terminal presinàptica de la unió neuromuscular, evitant la despolarització i inhibint conseqüentment la contracció muscular. Ocasiona una denervació temporal de la unió neuromuscular que redueix en el múscul l'excés de to propi de l'espasticitat. Es tracta d'una paràlisi parcial reversible, ja que a partir dels 3 mesos s'inicia lentament una reinnervació que requerirà d'una nova infiltració per tornar a aconseguir els mateixos efectes, aproximadament als 6 mesos. Al tractar-se, doncs, d'uns efectes reversibles, serà necessari infiltrar periòdicament, en el cas del nens, fins a aconseguir els objectius previstos, en molts casos, si més no, fins a la finalització del creixement.

Com a resultats, es pot aconseguir una disminució de l'estat d'hipercontracció amb la conseqüent relaxació, que alhora, facilita l'estirament muscular. Aquestes dues condicions, afavoreixen no només els estiraments passius per part del tera-

peuta en la intervenció rehabilitadora, sinó que també s'objectiva una millora en la funció de l'extremitat infiltrada. Com a exemple, en els nens que ja tenen la marxa adquirida, i que han estat infiltrats a tríceps sural, es pot aconseguir una reducció de l'equinisme amb un millor recolzament plantar i conseqüentment facilitar la deambulació. Juntament amb la funció, la relaxació i l'elongació muscular són dues condicions elementals, en definitiva, per al creixement longitudinal del múscul, alhora que es minimitza la deformitat músculesquelètica (3) (4) (5) (6).

L'espasticitat comporta una limitació articular i una disminució de l'extensibilitat muscular que, amb el temps, pot donar lloc a una retracció i a deformitats osteoarticulars que condicionaran postures i moviments anòmals. En aquest sentit, donat que l'evolució natural de la paràlisi cerebral és a les conseqüències de l'espasticitat, és molt important la intervenció precoç dirigida a tractar la contractura dinàmica abans que evolucioni a la retracció muscular o també anomenada contractura fixa.

Paràlisi cerebral i espasticitat

La paràlisi cerebral és la causa més freqüent d'espasticitat en el nen. És un trastorn d'aparició a la primera infància i persisteix tota la vida, i la seva prevalença en els països desenvolupats s'estima en 2-2,5 casos per cada 1000 nounats vius.

En atenció precoç ens resulta apropiada la definició de Paràlisi Cerebral (PC) que en van fer Jordi Ponces Vergè amb L. Barraquer i Bordas, J. Corominas i Vigneaux i E. Torras de Beà, al 1964 a la *XII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Neuropsiquiatría Infantil*, i que va ampliar al 1980, en què la descriu com a: *la Paràlisi Cerebral és la seqüela d'una agressió encefàlica no evolutiva que es caracteritza per un trastorn persistent però no invariable, del to, la postura i el moviment, produïda durant la gestació, el part o durant la primera infància, i que no només és directament secundari a aquesta lesió, sinó degut també a la interferència d'aquesta lesió en el desenvolupament neuro-psico-senso-motriu*.

Tanmateix la darrera proposta de definició de paràlisi cerebral feta el 2007 pel grup de Rosenbaum (7), diu*: La Paràlisi cerebral descriu un grup de trastorns del desenvolupament del moviment i la postura, que limiten l'activitat, atribuïts a alteracions no progressives, produïdes durant el desenvolupament cerebral del fetus o del nen; el trastorn motriu de la PC és sovint acompanyat per alteracions sensorials, cognitives, de la comunicació, de la percepció, i/o de la conducta, i/o de crisis epilèptiques, i secundàriament per deformitats músculesquelètiques.* Aquest darrer aspecte va ser afegit a la proposta de definició que els mateixos autors havien fet el 2005, i precisament és aquest el trastorn on la toxina botulínica hi té un rol rellevant.

Als CDIAP's, serveis on atenem a molts nens afectats de paràlisi cerebral, a més d'atendre les necessitats referents al desenvolupament neuro-psico-sensorial

i la mateixa família, hem de donar resposta a les dificultats motrius i a evitar les seqüeles músculesquelètiques de l'espasticitat.

L'espasticitat es defineix com l'increment del to muscular depenent de la velocitat, amb sobrerreacció dels reflexes profunds degut a la hiperexcitabilitat del reflex d'estirament (8).

Aquest trastorn, és responsable de moltes de les dificultats que pot presentar un nen amb PC, des de les motrius fins a les deformitats musculars i osteoarticulars.

En el nen, l'experiència motriu, amb les seves components psíquiques i corporals, així com disposar de la millor capacitat funcional del cos, sens dubte és de gran rellevància per a l'organització i adquisició de la motricitat. Quan un infant presenta una lesió o malaltia neurològica, sovint aquestes capacitats no estan indemnes, motiu pel qual el desenvolupament de la motricitat esdevé particular de cada cas. Les seves experiències, la relació amb l'altre i el tractament realitzat, condicionen indefectiblement la seva evolució. En aquest darrer sentit, un tractament rehabilitador adequat, juntament amb totes les mesures que avui dia tenim al nostre abast, poden condicionar de forma molt rellevant que s'instaurin amb més o menys gravetat les deformitats múscul-esquelètiques.

És en aquest sentit doncs, que el treball amb nens amb PC als CDIAPs, a més d'acompanyar als pares en el dia a dia per tal d'ajudar a crear un vincle adequat, d'afavorir la diferenciació respecte l'altre i de facilitar el desenvolupament de les capacitats, tenint present les limitacions físiques, psíquiques, neuropsicològiques i sensorials, consisteix en ajudar al desenvolupament motriu i prevenir les deformitats. Tasca, aquesta darrera, que acostumen a portar a terme els fisioterapeutes, ja sigui fomentant la participació activa en els moviments, desencadenant les respostes automàtiques com vetllant per mantenir les extensibilitats musculars mitjançant, entre altres, els estiraments passius, proposta de ortèsis, etc. En aquest treball, és molt necessària l'actuació multidisciplinar i interdisciplinar amb el metge neuropediatra o rehabilitador a qui correspon la prescripció ortètica o la indicació / aplicació d'altres procediments més intervencionistes com són els guixos seriats, els tractaments farmacològic i quirúrgic o les mateixes infiltracions amb TB.

Indicacions i objectius

Les seqüeles de l'espasticitat poden ser múltiples, des dels escurçaments múscul-tendinosos, les deformitats osteoarticulars, patrons posturals anòmals fins a dificultats, de lleus a greus, del moviment. Les conseqüències de totes elles es poden reflectir en dificultats motrius tant de la funció manual com en la deambulació, quadres de dolor, dificultats en la higiene, úlceres, etc.

La principal indicació de la utilització de la TB és per al tractament focal de l'espasticitat, produint la debilitat del múscul infiltrat. Tanmateix, prèviament cal realitzar una acurada anàlisi tant de les característiques de l'espasticitat, l'extensibilitat muscular o la retracció que pugui haver-hi, la viscoelasticitat, les característiques cinèsiques i la funció. També és necessari identificar la situació ortopèdica i preveure les possibles deformitats. En definitiva, es tracta d'identificar els beneficis que es poden obtenir de la infiltració TB i, amb ells, establir uns objectius que posteriorment caldrà avaluar.

D'altra banda, la TB únicament està indicada i proporciona els seus beneficis en el cas de l'espasticitat dinàmica, és a dir, en els casos que no hi hagi una retracció muscular.

Igualment, serà convenient confirmar que es tracta d'un trastorn postural o motriu secundari a l'augment de l'espasticitat muscular o d'un grup muscular i no d'un excés d'hipotonia o debilitat del grup muscular antagonista.

D'altra banda, tot i que es menys freqüent en nens petits, cal tenir present aquells pacients que utilitzen la seva espasticitat per a obtenir una funció. En aquests casos, serà necessari considerar la possibilitat que inicialment puguin perdre la funció ja adquirida, encara que barroera, a fi d'obtenir una funció molt més harmònica i precisa. Amb tot, els primers anys, i sobretot en els casos de les hemiplegies, cal prioritzar la incorporació de la funció de l'extremitat plègica, el que pot suposar posposar la infiltració amb TB fins que aquesta ja estigui integrada en l'esquema corporal. Ja que els canvis en la propioceptivitat que sovint es produeixen, sobretot a membre superior, després de la infiltració, podrien provocar l'abandonament de la seva utilització. Pel que fa a les infiltracions a membre superior, en casos de nens més grans, es recomana una situació psicològica estable així com una preparació prèvia en aquest sentit.

En la nostra experiència, coincidint amb altres autors (9) (10) (11), els músculs més infiltrats els primers anys de la vida a membres inferiors són: els adductors, bessons i soli, iliac-psoas, isquiotibials (semimembranós i semitendinós), recte intern, tibial posterior i abductor del dit gros del peu. A extremitat superior, tot i que en la primera infància requereix d'unes indicacions molt concretes i més estrictes, els músculs més sovint infiltrats són: flexors de canell: palmars major i menor i cubital anterior, flexors de dits, pronador rodó, pronador quadrat, bíceps braquial, pectoral major i adductor i oponent del polze.

Amb les limitacions del pes del nen, que condicionarà el nombre d'unitats de TB que podem injectar, és possible la infiltració multinivell, és a dir, de diferents músculs, tant a membres superiors com inferiors, en una mateixa sessió.

Les indicacions del tractament amb Toxina Botulínica són múltiples. Pel que fa al tractament de l'espasticitat de la paràlisi cerebral infantil, en un principi ani-

ria dirigida al tractament del peu en equí, tanmateix l'evidència científica ha obert les indicacions a tota la musculatura espàstica. D'altra banda, s'han descrit (12) i homologat altres indicacions en l'ús de la TB com a tractament en: estrabisme, blefarospasme, espasme hemifacial, distonies, cefalea tensional, disfonia, hiperhidrosis, fissura anal, acalàsia, estètica, obesitat, baveig, etc.

Amb tot, la principal indicació i a la que fem referència en aquest article, és el tractament focal de l'espasticitat.

Els beneficis que podem aconseguir amb la infiltració de Toxina Botulínica són el disminuir l'espasticitat, produint una relaxació muscular local, temporal i reversible.

Després d'una avaluació clínica acurada, consistent en valorar els angles d'extensibilitat passiva, els angles d'aparició del reflex miotàtic, la viscositat muscular, les sinèrgies musculars, el patró postural, la funció motriu, el risc de deformitats ortopèdiques així com les necessitats de benestar on l'espasticitat està implicada, s'establirà el corresponent pla terapèutic individualitzat on es detallaran els objectius del tractament.

Els objectius seran diferents depenent de la situació i les necessitats de cada cas. En aquest sentit, es descriuen diferents possibles objectius a aconseguir amb l'ajuda de les infiltracions amb TB:

1. Facilitar el creixement muscular i evitar-minimitzar deformitats:

   En la intervenció en un nen amb PCI espàstica en edat de creixement, cal prioritzar el facilitar el creixement muscular tot mantenint les seves propietats de contracció i relaxació, alhora que minimitzar al màxim les possibles deformitats musculars i òssies. En certa manera, es tracta de modificar l'evolució natural de les conseqüències de l'espasticitat. Les infiltracions a adductors, isquiotibials i iliacpsoas, poden ser fonamentals en la prevenció de la subluxació de malucs (13).

   Igualment, les injeccions a tríceps sural per evitar l'equinisme irreductible, o als músculs isquiotibials (semitendinós i semimembranós) per frenar la flexió de genoll.

2. Facilitar l'ús de mesures de prevenció de la deformitat, com poden ser la utilització de les ortèsis: fèrules, aparell de Grenier modificat, els guixos seriats... La disminució de l'estat d'hipercontracció muscular suposa una reducció de la lluita involuntària pròpia de l'espasticitat contra la postura forçada a què posiciona l'ortèsi. Amb la relaxació, aconseguim una millor confortabilitat en l'ús de l'ortèsi el que permet sovint portar-la durant un període de temps més llarg i un posicionament més adequat, guanyant així en la seva efectivitat.

3. Pel mateix motiu, els estiraments i manipulacions per part del fisioterapeuta requereixen menys intensitat, això facilita la tracció i amb ella l'efectivitat

rehabilitadora. D'aquesta manera a més, pel nen aquesta intervenció resulta menys desagradable.

4. Com a resultat dels dos darrers objectius, es pot evitar o en tot cas retardar una cirurgia precoç de parts toves, a tenir sempre en compte sobretot si parlem de músculs en creixement (3)(14).
5. Quan l'organització motriu comença a estar més estructurada, un objectiu rellevant és el d'aconseguir una millora de la funció. En quant a la marxa es pot aconseguir més estabilitat i equilibri, disminució de caigudes, més comoditat, menys esforç físic...

   Pel que fa a la funció manual: l'objectiu pot raure en facilitar l'aproximació, el moldejament o la mateixa prensió en diferents activitats de la vida diària, com el menjar, agafar, dibuixar, vestir...
6. L'experiència motriu és un dels elements bàsics per a la organització d'un patró psicomotriu. Si podem fer més agradable i fàcil les sensacions, propiocepcions, vivències i experiència del moviment gràcies a una musculatura més relaxada, l'estructuració del patró psicomotriu serà més harmònica i fluïda, afavorint una millor funcionalitat en el futur.
7. En els casos d'espasticitat severa, que ràpidament han conduït a deformitats o postures anòmales, la indicació com a ús pal·liatiu, com pot ser el facilitar la higiene (adductors, mà...) o antiàlgic (maluc subluxat, tendinitis...) resulta ser d'una gran eficàcia en la millora de la qualitat de vida. La seva utilització en les subluxacions greus de maluc, permet en molts casos reduir l'ús de tractaments farmacològics antiàlgics i/o antiinflamatoris crònics.
8. Test prequirúrgic: relaxant un determinat múscul o grup muscular, es pot fer una observació aproximada de com seria la funció en cas d'un allargament quirúrgic múscultendinós.
9. Quan la cirurgia és inevitable, en paràlisi cerebral sabem que és recomanable que sigui molt conservadora. Això suposa en alguns casos que els seus resultats siguin insuficients i requereixin del tractament amb TB com a complement, fins el moment en què es consideri oportuna una nova cirurgia.

A més, després del tractament amb TB, podem observar altres beneficis com poden ser: estat i sensació de relaxació muscular que disminueix el dolor o la molèstia associada a l'hipercontracció, millora de la circulació sanguínia perifèrica, i fins i tot una millora estètica.

Aspectes tècnics

Les infiltracions de TB consisteixen en la injecció del producte al ventre del mús-

cul seleccionat, al punt més proper a la placa motriu. S'acostuma a fer de forma ambulatòria, no requereix d'anestèsia general ni sedació, tot i que s'acostuma a utilitzar algun anestèsic tòpic (Cloroetilè, Emla) per disminuir la molèstia de la punxada. Es dosifica en unitats -que no són equivalents en les diferents marques comercials-, i la quantitat ve determinada pel pes del nen. Tot i que sembla que es podria superar (11), en la nostra experiència, les dosis administrades es troben entre 4 i 15 unitats (Botox) per Kg. de pes repartides en tots els músculs a infiltrar. En cap cas no es supera la quantitat de 50 unitats (Botox) per punt d'infiltració, i en nens no s'injecten més de 300 unitats (Botox) com a dosis total. Entre sessions, han de passar un mínim de tres mesos amb la finalitat d'evitar la formació d'anticossos. Tot i que en adults s'infiltra amb una freqüència semestral, en el cas de nens en edats crítiques del creixement, es recomana incrementar la freqüència amb la finalitat de que no cedeixi l'efecte i el múscul es mantingui en constant relaxació. És per aquest motiu, i sempre individualitzant el cas i el moment, que com a terme mig, es proposa infiltrar cada 4-5 mesos.

L'aparició de l'efecte és variable, des de les 24 hores als 12 dies, i la seva durada és d'uns 6 mesos aproximadament. No està descrit un límit en el nombre de infiltracions.

El protocol inclou el consentiment informat, tot i que, més enllà dels aspectes legals, es considera molt necessari establir un acord metge-pares-professionals i si cal, el mateix nen, on es concretin els objectius pretesos.

Les contraindicacions a la infiltració amb TB són: l'existència de retracció muscular, hipersensibilitat coneguda al *Clostridium Botulinum*, infecció en el punt previst d'infiltració, la imminència d'una malaltia o intervenció quirúrgica i la manca de seguretat en el seguiment terapèutic-rehabiltador posterior. L'administració de determinats tipus d'antibiòtics com els aminoglicòsids o espectinomicina, o altres fàrmacs que interfereixen la transmissió neuromuscular com els relaxants musculars del tipus de la Tubocuranina poden potenciar l'efecte de la TB.

Pel que fa als efectes adversos, sempre que la tècnica d'aplicació sigui correcta són de molt baixa freqüència, temporals i d'una gravetat de molt lleu a moderada. S'han descrit: debilitat muscular regional, dolor localitzat, sensibilitat i/o contusió local, febre i síndrome gripal. En les extremitats inferiors: incontinència urinària, inestabilitat de la marxa, i rampes. Pel que fa a membres superiors: pèrdua temporal de força, alteració de la propioceptivitat, pèrdua temporal de l'habilitat manual i/o dificultat per adaptar-se a la nova postura (15)(16).

S'ha descrit la possibilitat de generació d'anticossos antiTB, però el seu valor no sembla que sigui significatiu (<1%) (17)(18).

Els casos de falta de resposta són entre el 5-9 % segons els estudis. En aquest cas es recomana repetir la infiltració a partir del tercer mes amb dosis més elevades. En cas de no observar resposta, s`exclou del programa (19).

De forma paradoxal la valoració dels resultats no és fàcil doncs, avui dia, encara no disposem d'un instrument que permeti valorar la millora funcional del pacient. Existeixen múltiples escales de valoració totes elles amb un alt component de subjectivitat: escala d'Ashworth modificada, escales modificades de Koman, escala d'Obrian, mesures d'angles d'extensibilitat, anàlisi de marxa, etc. Finalment la valoració conjunta del/la fisioterapeuta, família i metge permeten determinar la millora, en què es manifesta, a partir de quan comença a notar l'efecte, i quan comença a disminuir. Probablement els actuals sistemes de valoració cinètica i cinemàtica de la marxa puguin ser uns instruments més objectius; tanmateix, actualment encara no estan prou a l'abast de la majoria de serveis.

Conclusions

La realitat actual és que al CDIAP com a entitat depenent d'una administració de serveis socials, són per tots conegudes les dificultats que suposen algunes intervencions sanitàries. Sovint han de ser els professionals del CDIAP qui facin la primera demanda de la necessitat d'infiltració TB, i com ja és habitual en el nostre treball quotidià, posar en marxa tots els mecanismes de treball multi, inter i transdisciplinar, per tal de fomentar una mútua col·laboració amb els serveis de salut, que permeti participar en els objectius així com en les intervencions rehabilitadores complementàries que requereix cada cas.

A més de la nostra experiència al Centre pilot de paràlisi cerebral Arcàngel Sant Gabriel en el tractament de 83 casos d'infants d'edat inferior a 6 anys els darrers 13 anys, s'han publicat múltiples estudis documentats (2) (3) (9) (16) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31), que demostren que els avantatges de les infiltracions amb TB superen en molt els pocs inconvenients. De tots ells en podem extreure que la TB, és una eina segura i efectiva per a la disminució del to muscular local de l'espasticitat i que la seva administració precoç resulta ser molt útil per evitar o reduir les complicacions d'aquesta. Tanmateix, la seva efectivitat ve determinada per una administració molt acurada, tant en la selecció dels músculs com en la aplicació tècnica, així com també per la complementarietat de mesures personalitzades com són la fisioteràpia, la teràpia ocupacional, les ortèsis i els guixos seriats i/o hipercorretgits. En tot cas, considerar que la TB no elimina ni cura la patologia, però sí pot millorar la simptomatologia, la funció i facilitar el creixement muscular.

1. DASK T.K.:
"Park DM. Botulinum toxin in treatment spasticity":
Br J Clin Pharmacol, 43, 1989, pàgs. 401-3.

2. KOMAN L.A., MOONEY J.D., SMITH B.P., GOODMAN A., MULVANEY T.:
"Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin. Preliminary investigation":
J Pediatr Orthop, 13, 1993, pàgs. 489-95.

3. COSGROVE A.P., GRAHAM H.K.:
"Botulinum toxin. A prevents the development of contractures in the hereditary spastic mouse" [Abstract]:
Dev Med Child Neurol, 34 (Suppl 66), 1992, pàg. 30.

4. ZIV I., BLACKBURN N., RANG M., KORESKA J.:
"Muscle growth in normal and spastic mice":
Dev Med Child Neurol, 26, 1984, pàgs. 94-9.

5. WRIGHT J., RANG M.:
"The spastic mouse":
Clin Orthop, 253,1989, pàgs: 12-9.

6. TARDIEU G., TARDIEU C.:
"Cerebral palsy. Mechanical evaluation and conservative correction of limb joint contractures"
Clin Orthoped Relat Res, 219, 1987, pàgs. 63-9.

7. ROSENBAUM P., PANETH N., LEVITON A., GOLDSTEIN M., BAX M., DAMIANO D., DAN B., JACOBSSON B. A.:
"report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006":
Dev Med Child Neurol Suppl., 109, Feb, 2007, pàgs. 8-14.

8. YOUNG R., DELWAIDE P.:
"Drug therapy, spasticity":
N Engl J Med, 304,1981, pàgs. 28-33.

9. PASCUAL-PASCUAL S.I., HERRERA-GALANTE A., PÓO P., GARCÍA-AYMERICH V., AGUILAR-BARBERÀ M., BORI-FORTUNY I., ET AL,:
"Grupo Español de Espasticidad. Guía terapéutica de la espasticidad infantil con toxina botulínica":
Rev Neurol, 44, 2007, pàgs. 303-9.

10. PEÑA-SEGURA, J.L. ET AL:
"Atención temprana y toxina botulínica. Nuestra experiencia en el siglo XXI":
REV NEUROL, 47 (Supl 1), 2008; pàgs. S25-S33.

11. HEINEN F., DESLOOVERE K., SCHROEDER A.S., BERWECK S., BORGGRAEFE I., VAN CAMPENHOUT A., ANDERSEN G.L., AYDIN R., BECHER J.G., BERNERT G., CABALLERO I.M., CARR L., VALAYER E.C., DESIATO M.T., FAIRHURST C., FILIPETTI P., HASSINK R.I., HUSTEDT U., JOZWIAK M., KOCER S.I., KOLANOWSKI E., KRÄGELOH-MANN I., KUTLAY S., MÄENPÄÄ H., MALL V., MCARTHUR P., MOREL E., PAPAVASSILIOU A., PASCUAL-PASCUAL I., PEDERSEN S.A., PLASSCHAERT F.S., VAN DER PLOEG I., REMY-NERIS O., RENDERS A., DI ROSA G., STEINLIN M., TEDROFF K., VALLS J.V., VIEHWEGER E., MOLENAERS G.:
"The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy":
Eur J Paediatr Neurol, 14(1). Jan. 2010, pàgs. 45-66.

12. JANKOVIC J., BRIN M.F.:
"Botulinum toxin: historical perspective and potential new indications":
Muscle Nerve, (Suppl 6), 1997, pàgs. S129-45.

13. PASCUAL-PASCUAL S.I.:
"Tratamiento preventivo y paliativo con toxina botulínica de la cadera en el niño con parálisis cerebral infantil":
Rev Neurol, 37, 2003, pàgs. 80-2.

14. HAGGLUND G., ANDERSSON S., DUPPE H., PEDERTSEN HL., NORDMARK E., ET AL.:
"Prevention of severe contractures might replace multilevel surgery in cerebral palsy: results of a population-based health care programme and new techniques to reduce spasticity": *J Pediatr Orthop*, 14,B, 2005, pàgs. 268-72.

15. PÓO P., GALVÁN-MANSO M., CASARTELLI M.J., LÓPEZ-CASAS J., GASSIÓ-SUBIRATS R.M., BLANCO C., ET AL.:
"Toxina botulínica en la parálisis cerebral infantil":
Rev Neurol, 47 (Supl 1), 2008, pàgs. S21-4.

16. NAUMANN M., ALBANESE A., HEINEN F., MOLENAERS G., RELJA M.:
"Safety and efficacy of botulinum toxin type A following long-term use":
Eur J Neurol, 13 (Suppl 4), 2006, pàgs. S35-40.)

17. JANKOVIC J., VUONG KD, AHSAN J.:
"Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia":
Neurology, 60, 2003, pàgs.1186-8.

18. YABLON S.A., DAGGETT S., BRIN M.F.:
"Toxin neutralizing antibody formation with botulinum toxin type A (BoNTA) treatment in neuromuscular disorders" [poster]:
Neurology, 64 (Suppl), 2005, pàg. S72.

19. P. PÓO A, J. LÓPEZ-CASAS A, M. GALVÁN-MANSO A, L. AQUINO-FARIÑA A, L. TERRICABRAS-CAROL B J. CAMPISTOL A:
"Toxina botulínica tipo A. Indicaciones y resultados":
REV NEUROL, 37 (1), 2003, pàgs. 74-80.

20. COSGROVE A.P., GRAHAM H.K.:
"Botulinum toxin A prevents the development of contractures in the hereditary spastic mouse":
Dev Med Child Neurol, 6, 1994, pàgs. 379-85.

21. BOYD R.N., HAYS R.M.:
"Current evidence for the use of botulinum toxin type A in the management of children with cerebral palsy: a systematic review":
Eur J Neurol, 8 (Suppl 5), 2001, pàgs. 1-20.

22. WONG V., ANNIE N.G., PATSY S.:
"Open label study of botulinum toxin for upper limb spasticity in cerebral palsy":
J Child Neurol, 17, 2002, pàgs. 138-42.

23. CHUTORIAN A.M., ROOT L.:
"Management of spasticity in children with botulinum-A toxin":
Int Pediatrics, 9 (Suppl 1), 1994, pàgs. 185-93.

24. GARCÍA-RUIZ P.J., SÁNCHEZ-BERNARDOS V., URCELAY V., SAN MARTÍN V., CASTILLO F., FERRER A., ET AL.:
"Tratamiento de la espasticidad asociada a parálisis infantil con toxina botulínica",
Neurología, 11, 1996, pàgs.1-3.

25. PASCUAL-PASCUAL S.I., SÁNCHEZ DE MUNAIN P., ROCHE M.C., PASCUAL-CASTROVIEJO I.:
"La toxina botulínica como tratamiento de la parálisis cerebral Infantil":
Rev Neurol, 25, 1997, pàgs. 1369-75.

26. SÁNCHEZ-CARPINTERO R., NARBONA J.:
"Toxina botulínica en parálisis cerebral infantil: resultados en 27 sujetos a lo largo de un año":
Rev Neurol, 35, 1997, pàgs. 531-5.

27. DELGADO M.R.:
"The use of botulinum toxin type A in children with cerebral palsy: a retrospective study":
Eur J Neurol, 6 (Suppl 4), 1999, pàgs. 11-8.

28. HERRERA-GALANTE A., PÉREZ-FERNÁDEZ F., FLORES-JURADO M., GÓMEZ-GONZALEZ A., GODOY-RAMÍREZ A.M.:
"Tratamiento de la espasticidad con toxina botulínica en la parálisis cerebral infantil":
Rehabilitación, 33, 1999, pàgs. 304-9.

29. JANKOVIC J., SCHWARTZ K.:
"Clinical correlates of response to botulinum toxin injections"
Arch Neurol, 48, 1991, pàgs. 1253-6.

30. NAUMANN M., JANKOVIC J.:
"Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and metaanalysis"
Curr Med Res Opin, 20, 2004, pàgs. 981-90.

31. HEINEN F., MOLENAERS G., FAIRHURST C., CARR L.J., DESLOOVERE K., VALAYER E.C., ET AL.:
"European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy":
Eur J Paediatr Neurol, 10, 2006, pàgs. 215-25.