



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE**

**Aplicación de toxina botulínica tipo A en aductores de cadera en
pacientes con parálisis cerebral infantil espástica.**

TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL TITULO EN
NEUROLOGIA PEDIATRICA.

PRESENTA:

Dr. Carlos Eduardo Cabrera Islas

Asesor de tesis
Dr. José Antonio Venta Sobero



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Marcela G. González de Cossio Ortiz
Subdirector de Enseñanza

Dr. Juvenal Gutiérrez Moctezuma.
Jefe de Servicio de Neurología Pediátrica.
Profesor titular

Dr. José Antonio Venta Sobero
Asesor de Tesis

Dr. Carlos Eduardo Cabrera Islas

INDICE**PAG**

Resumen.....	2
Abstract.....	3
Introducción.....	4
Material y métodos.....	6
Resultados.....	11
Discusión.....	12
Conclusión.....	14
Anexos.....	15
Bibliografía.....	17

RESUMEN

Utilidad de toxina botulínica tipo A en aductores de cadera en pacientes con parálisis cerebral infantil espástica.

Introducción: La parálisis cerebral infantil es el conjunto de trastornos del sistema motor o de la postura, con frecuencia cambiantes, consecuencia de alteraciones del cerebro en fases tempranas de su desarrollo. La PCI puede clasificarse según el tipo predominante de trastorno del movimiento. Los diferentes tratamientos se han dividido en tres grupos: médico, quirúrgico, y fisioterapia.

El efecto de la toxina botulina tipo A produce reducción en el tono muscular, mejorando la movilidad, adquisición de destrezas, mayor bienestar, y disminución del gasto de energía durante el movimiento.

Material y Métodos: Estudio experimental, transversal, prospectivo y comparativo en donde se estudiaron 20 pacientes entre 2 y 14 años de edad con diagnóstico de PCI con contractura no fija de aductores de cadera, aplicándose TB es aductores de cadera, con posterior medición goniométrica, aplicación de escala de Palisano, e interrogatorio a los padres.

Resultados: 60% masculino, 40% femenino, relación 1.5:1, entre 2 y 14 años; tetraparesia 45%, diaplejía 30%, hemiparesia 15%, y triparésia 10%. Goniometría previo a TB $31.75 \pm 8.92^\circ$ en extremidades derechas, $32.75 \pm 10.29^\circ$ en extremidades izquierdas; posterior a la aplicación $40.2 \pm 10.3^\circ$ ($p=0.008$) en derechas $41.25 \pm 10.58^\circ$ ($p=0.013$) en izquierdas. Al aplicarse la escala motora de Palisano, 55% mejoraron y 45% no. Con respecto al objetivo del tratamiento, 50% mejoraron en destrezas, 35% mejoraron higiene, 5% mejoró en ambas, y 10% no mejoraron.

Discusión: La parálisis cerebral infantil debe de ser manejada de manera adecuada por parte del neuropediatra, y de vital importancia iniciarlo lo antes posible con tratamientos de utilidad comprobada. En nuestro estudio obtuvimos mejores resultados a los reportados en la literatura, aunque este estudio se basó en un solo músculo. Se demostró que este tratamiento es adecuado para el manejo de la espasticidad muscular y las contracturas en la PCI espástica.

Palabras clave: PCI, espasticidad, contractura, goniometría.

ABSTRACT

Utility of Botulinum toxin type A in adductive of hip in patients with spastic cerebral palsy.

Introduction: The infantile cerebral palsy is the set of alteration of the motor system or the position, frequently changing, consequence of alterations of the brain in early phases of their development. The CP can be classified according to the predominant type of alteration of the movement. The different treatments have been divided in three groups: medical, surgical, and therapy.

The effect of the botulinum toxin type A produce reduction in the muscular tone, improving mobility, acquisition of skills, greater well-being, and diminution of the cost of energy during the movement.

Material and Methods: Experimental, cross-sectional, prospective and comparative study in where 20 patients between 2 and 14 years of age with diagnosis of PCI with spastic adductive of hip, being applied TB is adductive of hip, with later goniometric measurement, application of Palisano scale, and interrogation to the parents.

Results: Masculine 60%, feminine 40%, 1.5:1 relation, between 2 and 14 years; tetraparesis 45%, diaplejia 30%, hemiparesis 15%, and triaparesis 10%. Previous goniometry to $31,75 \text{ TB} \pm 8.92^\circ$ in right extremities, $32,75 \pm 10.29^\circ$ in left extremities; subsequent to application $40,2 \pm 10.3^\circ$ ($p= 0,008$) in 41,25 rights $\pm 10.58^\circ$ ($p= 0,013$) in lefts. When being applied the motor scale of Palisano, 55% improved and 45% no. With respect to the objective of the treatment, 50% improved in skills, 35% improved hygiene, 5% improved in both, and 10% did not improve.

Discussion: Cerebral palsy must being treated on the best way for the neurologist, and of vital importance of initiating it with treatments of utility as rapidly as possible. In our study we obtained better results to the reported ones in Literature, although this study was based on a single muscle. We demonstrated that this treatment is adapted for the handling of the spastic muscle and the contracture in the spastic cerebral palsy.

Key words: CP, spastic, contracture, goniometry.

INTRODUCCIÓN

El concepto parálisis cerebral designa un conjunto de trastornos del sistema motor o de la postura no progresivos, aunque con frecuencia cambiantes, consecuencia de alteraciones del cerebro en fases tempranas de su desarrollo ¹. Los trastornos motores pueden asociarse a retraso mental o epilepsia. ²

En este grupo de enfermedades el encéfalo se puede dañar antes de adquirir la capacidad motora que le correspondía en condiciones normales. Las parálisis cerebrales son comunes, los casos de espasticidad han aumentado debido a la mayor supervivencia de los recién nacidos de bajo peso ³, La parálisis cerebral (PCI) es la causa mas común de espasticidad en niños. La PCI tiene una incidencia de 1.5 a 5 en 1000 nacidos vivos ⁴.

La espasticidad es un trastorno en el que el tono muscular se incrementa dependiendo de la velocidad con que se estire pasivamente el músculo ⁵. Es muy frecuente en la semiología de la parálisis cerebral y afecta más a las extremidades inferiores. Cursa con datos clínicos de afectación de neurona motora superior: paresia, hiperreflexia y reflejos plantares extensores. La paresia subyacente puede ser la causa principal de la incapacidad y que en ocasiones se hace más manifiesta cuando disminuye la espasticidad ⁶.

El tratamiento de la parálisis cerebral que cursa con espasticidad es complejo como consecuencia de la variación clínica y las complicaciones asociadas, se han empleado diferentes tratamientos:

1. Tratamiento médico. Incluye los medicamentos orales, baclofeno intratecal y administración de toxina botulínica.
2. Tratamiento quirúrgico. Rizotomía y cirugía estereotáctica.
3. Fisioterapia ^{7,8,9}.

En cuanto al tratamiento farmacológico, existen fármacos de acción generalizada (baclofén, dantroleno, benzodiazepinas, tizanidina) estos fármacos producen disminución del tono no selectivo y tienen efectos colaterales (somnolencia, mareo, hipotensión, náusea, vómito y retención urinaria) que llevan a los pacientes frecuentemente a abandonarlos. Y

fármacos de acción local (alcohol, fenol, toxina botulínica) de los cuales los primeros dos producían dolor y necrosis^{7,8,9}.

La cirugía (Rizotomía posterior) ofrece resultados positivos en algunos casos, pero su eficacia es controvertida^{7,8,9}.

La toxina botulínica (TB) es un potente bloqueador neuromuscular, de uso local, específico que produce un efecto de denervación química bloqueando la liberación de acetilcolina al nivel de la placa motora, causando una denervación reversible, existiendo numerosos reportes en la literatura en los que se habla de su utilidad como manejo de la espasticidad en los niños con parálisis cerebral de diferentes tipos.^{10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22}

Los efectos en el tono después de la aplicación de la toxina se observan en un período de 36 a 48 horas, llegando a su máximo en 5 a 14 días. El efecto terapéutico generalmente persiste alrededor de 12 a 16 semanas pero puede durar hasta 8 meses en algunos pacientes. Algunos autores refieren que es necesario repetir la administración cada 3 a 6 meses si el paciente así lo requiere.²³

El efecto de la toxina botulínica tipo A produce reducción en el tono muscular, mejorando la movilidad, adquisición de destrezas, mayor bienestar, y disminución del gasto de energía durante el movimiento. La eficacia terapéutica de la toxina es del 50% al 97% después de la primera aplicación.^{7,15,16,21,20,24}

En las extremidades inferiores se ha observado una máxima respuesta cuando se aplica desde uno a cinco años de edad.¹⁸

Las contraindicaciones para el uso de toxina botulínica son antecedentes de hipersensibilidad a la toxina e infección en el sitio de inyección.¹⁷

En diferentes estudios reportados en la literatura se ha encontrado mejoría significativa en el tono de los músculos abductores de cadera, con disminución del tono muscular a las 3 semanas posteriores a la aplicación y con reportes de beneficio en cuanto al cuestionario de función motriz, utilizando dosis máximas que no excedían las 300 unidades de toxina botulínica.

Otros estudios reportan mejoría del tono muscular cuantificado mediante el incremento de los ángulos utilizando la goniometría para ello.^{13,25,26,27}

MATERIAL Y METODOS

Se realiza un estudio experimental, transversal, prospectivo y comparativo en donde se estudiaron 20 pacientes entre 2 y 14 años de edad, vistos en la consulta externa del servicio de Neurología Pediátrica en el CMN 20 de Noviembre del ISSSTE durante un periodo de Octubre de 2005 a Noviembre de 2006, en donde se incluyeron a pacientes de primera vez que se diagnosticaron como parálisis cerebral infantil espástica con contractura no fija de aductores de cadera con la finalidad de aplicar toxina botulínica en aductores de cadera para disminuir la espasticidad y mejorar la función y el aseo.

En todos los casos se consignaron los datos como son edad y sexo, se realizaron mediciones goniométricas de aductores de cadera y medición de Tardieu modificada previo a la aplicación de toxina botulínica, así como aplicándose la escala de función motora de Palisano y explicación a los padres acerca de los objetivos de tratamiento.

Posterior a esto se procedió a la aplicación de toxina botulínica en 1 o dos puntos por músculo aductor de cadera a dosis que varía de 5 a 10 U/kg.

Citando al paciente para revisión en 3 y 6 meses posterior a la aplicación con la finalidad de evaluar la mejoría a través de la aplicación de técnicas como la goniometría de Kruzen, escala de función motora de Palisano e interrogatorio directo a los padres de su percepción de mejoría del paciente en cuanto a adquisición de habilidades y en mejoría de la higiene, anotando los datos en expediente médico.

Goniometría

Se utiliza goniómetro de círculo completo y doble regla que se centra sobre la espina iliaca antero superior de la cadera por medir, un brazo del goniómetro se dirige hacia la espina iliaca contralateral, siguiendo una línea imaginaria o dibujada, manteniéndolo firme y paralelo a esta línea y el otro

brazo, el móvil se alinea paralelo al eje longitudinal del muslo sobre su superficie anterior.

Medición de Tardieu Modificada.

Durante el movimiento pasivo rápido en un arco de movimiento, puede detectarse una “detención” causada por un reflejo de estiramiento hiperactivo, que se define como R1. El estiramiento lento del arco de movimiento al máximo define la longitud del músculo en reposo o R2. Cuanto más amplio sea el componente dinámico, mayor posibilidad existe de cambio en el valor de R1 con el tratamiento de denervación química con toxina botulínica. Los valores normales para aductores de cadera van en abducción -10 grados y en aducción 45 grados. ²⁸

Medición de la función motora de Palisano.

I: Camina sin restricciones; limitación en las capacidades motoras avanzadas.

II: Camina sin ayuda de aparatos; limitación para caminar en el exterior y en la comunidad.

III: Camina con ayuda de aparatos; limitación para caminar en el exterior y en la comunidad.

IV: Se moviliza por sí mismo con limitación; es transportado o emplea equipo motorizado en el exterior y en la comunidad.

V: Movilización por sí mismo gravemente limitada, aun empleando ayuda tecnológica.

OBJETIVOS

Primario:

1. Mejorar la espasticidad de la cadera en pacientes con PCI.

Secundarios:

1. Demostrar que con la aplicación de toxina botulínica A los ángulos de aductores de cadera se incrementan mediante medición goniométrica.
2. Comprobar que con la aplicación de toxina botulínica A los pacientes mejoran su función motora mediante la aplicación de la Escala de Palisano.
3. Mejorar la calidad de vida de los pacientes del estudio mediante el interrogatorio a los padres.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a) Edad entre 18 meses y 14 años y 6 meses.
- b) Ambos géneros.
- c) Contar con diagnóstico de PCI tipo espástica con contractura no fija de aductores de cadera.
- d) Contar con un programa de rehabilitación física establecido.
- e) Padre o tutor legal consintiendo la aplicación por escrito.
- f) Padre o tutor legal que cumplan con las citas otorgadas.
- g) Ser derechohabiente del ISSSTE.
- h) Pacientes que no hubieran recibido tratamiento previo con toxina botulínica.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a) Pacientes con contracturas fijas.
- b) Pacientes que no acudan a las citas establecidas.
- c) Pacientes menores de 18 meses o mayores de 14 años 6 meses.
- d) Pacientes con aplicación previa de TB.
- e) Pacientes que no tengan un programa de rehabilitación establecido.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- a) Pacientes que reciban durante el estudio tratamiento quirúrgico correctivo.
- b) Pacientes que suspendan o no cumplan con programa de rehabilitación.
- c) Pacientes que fallezcan durante el tiempo del estudio.
- d) Pacientes que no acepten el tratamiento con TB.

Las variables estudiadas fueron demográficas como lo son edad y género. Se les practicó historia clínica completa y examen neurológico. Durante la exploración física se realizó goniometría para medición de ángulos de aductores de cadera y aplicación de escala motora de Palisano.

Se evaluaron las siguientes variables expresadas con definición conceptual y operacional:

- a) Edad: expresada en años.
- b) Género: masculino o femenino.
- c) Escala de Palisano: Evaluado y medido en escala de I-V.
- d) Goniometría: Medida y expresada en grados.
- e) Interrogatorio acerca de la mejoría observada por los padres.

RECURSOS

HUMANOS: Médicos adscritos Dr. José Antonio Venta Sobero y Dra. Elsa Solórzano Gómez; Médico residente de Neurología Pediátrica Dr. Carlos Eduardo Cabrera Islas.

FISICOS: Toxina botulínica tipo A, jeringa estéril de plástico para insulina con aguja calibre 27G y longitud de 13 mm, torundas, goniómetro de círculo completo y regla doble, cinta métrica, y caja de desecho para material punzo cortante.

Para el análisis estadístico se emplearon medidas de tendencia central (media y moda), medidas de dispersión (rangos) y gráficas circulares y columnas.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 20 pacientes, de estos 12 Hombres (60%) y 8 mujeres (40%), relación M:F 1.5:1, Sus edades oscilaron entre 2 y 14 años con media y desviación estándar de 4.95 ± 1.5 años. Todos los pacientes con diagnóstico de PCI espástica predominando el tipo tetraparesia en 9 pacientes (45%), seguida de diaplejía en 6 (30%), hemiparesia en 3 (15%), y finalmente triparésia en 2 (10%). Del total de pacientes evaluados, por goniometría se midieron previo al tratamiento con toxina botulínica y posterior al estudio, teniendo en extremidades derechas previo a la aplicación de TB una media y desviación estándar de abducción de $31.75 \pm 8.92^\circ$, posterior a la aplicación de TB una media y derivación estándar de $40.2 \pm 10.3^\circ$ ($p= 0.008$), en extremidades izquierdas previo a la aplicación de TB se obtuvieron media y desviación estándar de abducción $32.75 \pm 10.29^\circ$, posterior a la aplicación de TB $41.25 \pm 10.58^\circ$ ($p= 0.013$). (gráficas 1 y 2)

Al aplicarse la escala motora de Palisano se observó que de los 20 pacientes 11 (55%) mostraron mejoría y 9 (45%) permanecieron sin cambio. (gráfica 3)

Con respecto al interrogatorio intencionado al criterio de los padres acerca del cumplimiento del objetivo del tratamiento, de los 20 pacientes 10 (50%) refirieron mejoría en destrezas (MD), 7 (35%) mejoría en higiene (MH), 2 (10%) refirieron no presentar mejoría, y 1 paciente (5%) mejoró tanto en destrezas e higiene. (gráfica 4)

DISCUSIÓN

La parálisis cerebral infantil es un problema de salud pública que debe de ser manejado de manera adecuada por parte del neuropediatra, y de vital importancia iniciarlo lo antes posible con tratamientos de utilidad comprobada.

El uso de toxina botulínica tipo A ha sido manejada para la espasticidad en parálisis cerebral desde que se autorizó su utilización por la FDA en 1989, existiendo una gran cantidad de estudios médicos que han determinado las dosis adecuadas para obtener el máximo beneficio para el paciente, la mayoría realizados en otros países y con diversos criterios según los recursos y necesidades de cada investigador. En nuestro estudio se utilizan las dosis recomendadas que varían de 5-10 U/kg por dosis en todos los pacientes, en cuestión a la goniometría, obtuvimos mejores resultados a los reportados en la literatura, siendo nuestro estudio distinto en cuanto a que solo se aplicó en aductores de cadera y no en una gran cantidad de grupos musculares como en la mayoría de los estudios publicados. 6, 12, 13, 21, 26, 28

En nuestro estudio tuvimos mejoría de la espasticidad y el incremento de los ángulos de las articulaciones de manera estadísticamente significativa. 6,8,11,18,28. No obtuvimos una diferencia significativa entre los pacientes dipléjicos y hemipléjicos como el estudio realizado por Eames Et Al ; de la misma manera documentamos falta de significancia estadística al aplicar escala funcional motora, coincidiendo con el estudio de Reddihough Et Al. En nuestro estudio se observaron pacientes que al realizar la goniometría, logran alcanzar una mejoría a la normalidad, sin embargo sin alcanzar una mejoría en el área motora funcional (Palisano) o la adquisición de destrezas observada por los padres, pero si adquiriendo una mejoría en la higiene.

Para alcanzar mejores resultados en adquisición de destrezas es necesario analizar de manera detallada la marcha y el apoyo estático del paciente, a fin de determinar si es conveniente infiltrar más de un grupo muscular, así como el valorar si el paciente de acuerdo a sus capacidades mentales podrá desarrollar la habilidad de la marcha.

El tratamiento combinado de aductores del muslo e Isquiotibiales puede mejorar no sólo la tendencia a la hiperaducción de caderas (signo de tijera),

sino también la rotación interna de las piernas, no solo nos mejoraría la higiene, sino que también disminuiría la posibilidad de la subluxación de cadera.

El efecto esperado al aplicar TB varía considerablemente para una misma dosis en el mismo músculo de diferentes pacientes. Esto parece estar dado por el tiempo de evolución de la espasticidad, las medidas de rehabilitación previas y a la idiosincrasia de cada paciente, o quizás puede ser debido a un efecto técnico relacionado con la infiltración. Una teoría acerca de la aplicación de toxina botulínica es que la primera dosis infiltrada de TB alcanzará un efecto benéfico mayor que las infiltraciones subsecuentes, en nuestro estudio los resultados son bastante satisfactorios debido a que en promedio el ángulo de abducción llegó a la normalidad, no siendo necesario nueva aplicación en muchos casos, por lo que sería casi imposible lograr los resultados de Aguilar-Rebolledo F Et Al, que en su estudio del 2001 refieren que el incremento de dosis subsecuentes alcanza un efecto más favorable independientemente del número de dosis.

Con frecuencia los pacientes con PCI no utilizan los músculos antagonistas de los músculos espásticos, por lo tanto no es suficiente el simple hecho de aplicar TB para activarlos, esto solo se consigue mediante la rehabilitación física. (31) Con los resultados de la literatura y con los expuestos en este trabajo, demostramos que este tratamiento es adecuado para el manejo de la espasticidad muscular y las contracturas en la PCI espástica.

CONCLUSIÓN

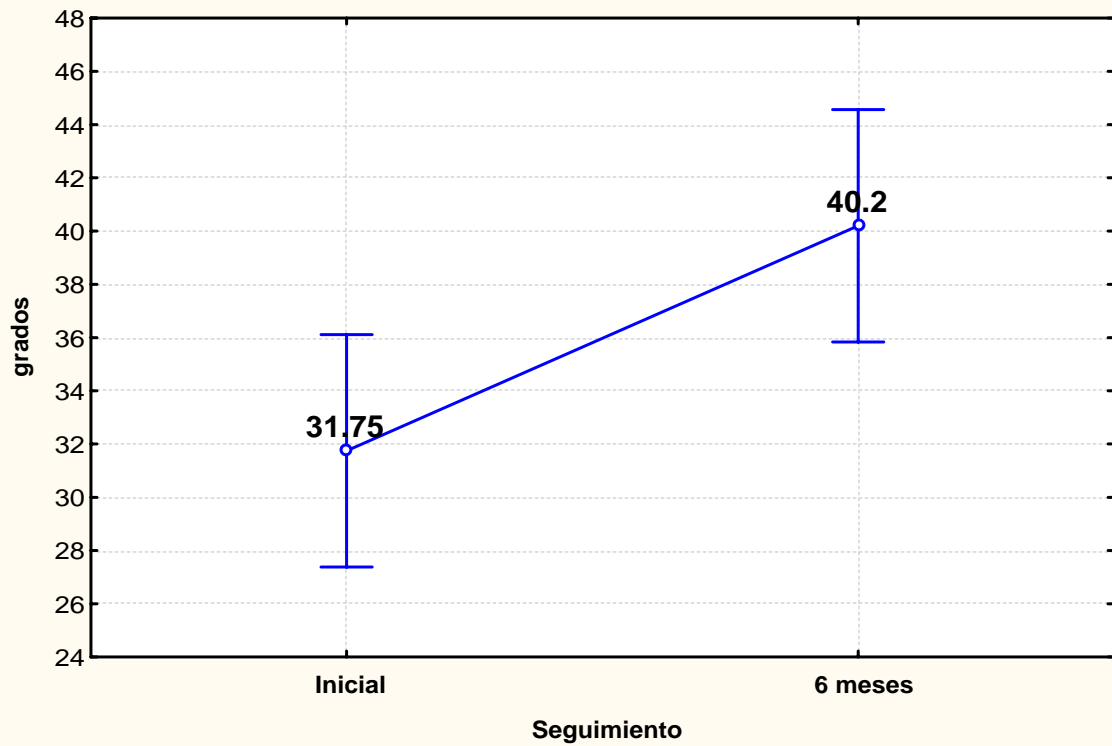
Es imprescindible el dar la importancia al manejo con toxina botulínica A a los pacientes para incrementar como en el caso de este estudio los arcos de movilidad y subsecuentemente la funcionalidad de los mismos o en caso de no lograr mejoría en adquisición de destrezas, si mejorar la higiene que prevenga las dermatosis e infecciones secundarias.

Por otro lado cabe destacar que el manejo de Toxina Botulínica constituye un procedimiento bien tolerado, seguro y eficaz, dentro de las estrategias actuales para el tratamiento de la parálisis cerebral.

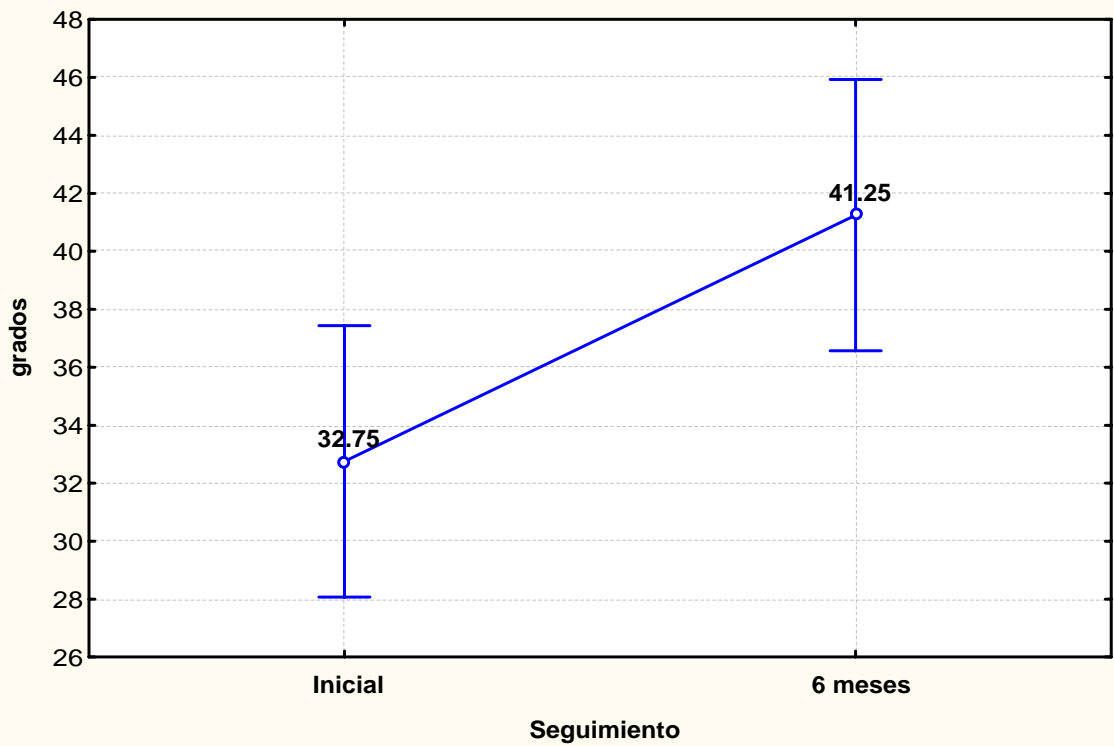
Es un hecho que la aplicación de toxina botulínica A nos ofrece un beneficio, en este caso al aplicarla por primera vez y es de interés el seguimiento de estos pacientes en las aplicaciones subsecuentes para ver que tan benéfico puede ser para el paciente.

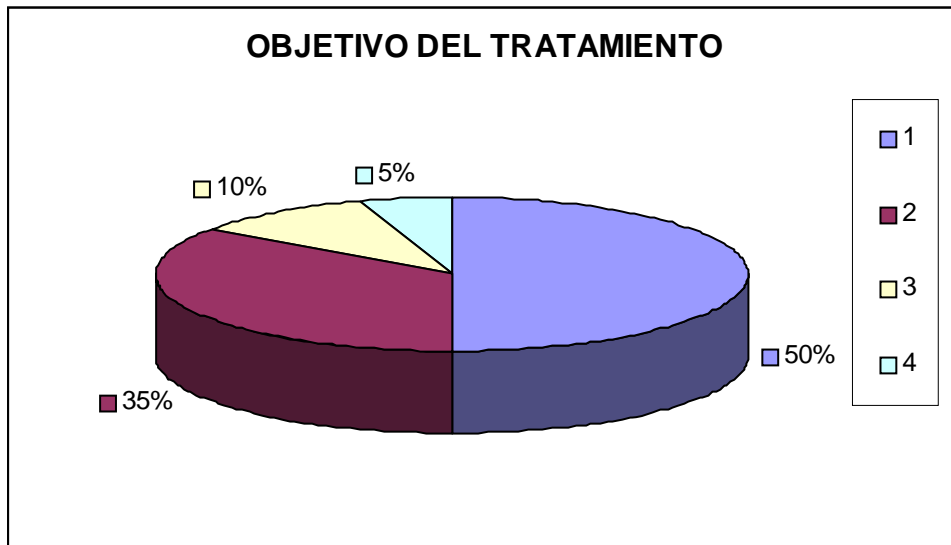
Se concluye que los efectos benéficos se prolongarán y se lograrán más fácilmente, si la aplicación de TB se asocia a un programa de fisioterapia, electroestimulación, medidas ortésicas y la potencial asociación con cirugía ortopédica, y los mejores resultados se alcanzarán cuando se defina con precisión el problema y se conozca la acción de los músculos involucrados.

ABDUCCIÓN PASIVA
EXTREMIDAD DERECHA
 $F(1, 38)=7.6843, p=.008$



ABDUCCIÓN PASIVA
EXTREMIDAD IZQUIERDA
 $F(1, 38)=6.7498, p=.013$





Gráfica 3: Objetivo de tratamiento en donde 1= mejora en destrezas, 2= mejora en higiene, 3= No mejora en destrezas, 4= mejora en destrezas e higiene.



Gráfica 4: Escala de Palisano en donde 55% mostraron mejoría y 45% permanecieron sin cambios.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Lorente I, Bugie C. Parálisis cerebral. In: Fejerman N, Fernández-Alvarez E, eds. Neurología Pediátrica. Buenos Aires: Panamericana, 2001; 258-269.
- (2) Aparicio Meix JM. Parálisis cerebral. In: Neurología Pediátrica. Madrid: Ergón, 2000; 53-64.
- (3) Stanley FJ, Watson L. Trends in perinatal mortality and cerebral palsy in Western Australia, 1967-1985. *Br Med J* 1992; 304: 1658-1663.
- (4) Krach LE. Pharmacotherapy of spasticity: oral medications and intrathecal baclofen. *Journal of Child Neurology* 2001;10:31-36.
- (5) Albright AL. Spasticity and movement disorders in cerebral palsy. *J Child Neurol* 1996; 11 (Suppl 1): S1-S4.
- (6) Sesar Ignacio A, Parálisis cerebral en: López de Val L.J, Castro A, eds. Toxina Botulínica: Aplicaciones terapéuticas. Masson, 2002; 223-245.
- (7) Russman BS, Tilton A, Gormley ME. Cerebral palsy: a rational approach to a treatment protocol, and the role of botulinum toxin in treatment. *Muscle & Nerve* 1997;S6:181-193.
- (8) Pascual-Pascual SI, Sánchez de Muniaín P, Roche MC, Pascual-Castroviejo. La toxina botulínica como tratamiento de la parálisis cerebral infantil. *REV NEUROL* 1997;25 (145):1369-1375.
- (9) Koman AL, Mooney JF, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T. Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum-A toxin: Report of a preliminary, randomized, double-blind trial. *J Pediatr Orthop* 1994;14:299-303.
- (10) Jankovic J, Brin MF. Botulinum toxin: Historical perspective and potential new indications. *Muscle & Nerve* 1997;S6:129-145.
- (11) Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle & Nerve* 1997;S6:147-168.
- (12) Simpson DM. Clinical trials of botulinum toxin in the treatment of spasticity. *Muscle & Nerve* 1997;S6:169-175.
- (13) Barbero-Aguirre P, Moreno-Rubio JA, Smeyers-Durá P, Téllez de Meneses M, Mulas F. Experiencia del tratamiento con toxina botulínica en la espasticidad del niño. *REV NEUROL CLIN* 2000;1:125-130.
- (14) Arroyave-Loaiza G, Jarillo-Soto EC, Garfias-Garnica MG, Ribera-Ibarra DB, Uribe-Zamarripa JA. Costo-Beneficio del tratamiento farmacológico de la parálisis cerebral con espasticidad en México. *Rev Esp Salud Pública* 2000;74:549-559.
- (15) Terence SE. Clinical utility of botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy: comprehensive review. *J Child Neurol* 2001;16:37-46.
- (16) Calderón –Sepúlveda RF. Escalas de medición de la función motora y la espasticidad en parálisis cerebral. *Rev Mex Neuroci* 2002;3(5):285-289.
- (17) Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *The New England Journal of Medicine* 1991;324:1186-1194.
- (18) Graham HK, Aoki KR, Autti-Rämö I, Boyd RN, Delgado MR, Gaebler-Spira DJ, Gormely ME y col. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait and Posture* 2000;11:67-79.
- (19) Massin M, Allington N. Role of Exercise testing in the functional assessment of cerebral palsy children after botulinum A toxin injection. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 1999;19:362-365.
- (20) O'Donnell M, Armstrong R. Pharmacologic interventions for management of spasticity in cerebral palsy. *Mental retardation and Developmental disabilities research reviews* 1997;3:204-211.
- (21) Molenaers G, graham K, Desloovere K, Cat J. Evidence-based botulinum toxin A treatment of children with cerebral palsy: an integrated multilevel approach. *Gait Analysis Laboratory* 2001; p 1-20.*
- (22) Hallett M. How does botulinum toxin work?. *Annals of Neurology* 2000;48:7-8.
- (23) Bartolomé Rodríguez M, Lanuza Giménez FJ, Toxina Botulínica: Origen, estructura, actividad farmacológica y cinética en: López de Val L.J, Castro A, eds. Toxina Botulínica: Aplicaciones terapéuticas. Masson, 2002; 3-17.

(24) Kim HS, Hwang JH, Jeong ST, Lee YT, Lee PK. Effect of muscle activity and botulinum toxin dilution volume on muscle paralysis. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2003;45:200-206.

(25) Boyd RN, Pliatsios V, Starr R, Wolfe R, Graham HK. Biomechanical transformation of the gastroc-soleus muscle with botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2000;42:32-41.

(26) Reddihough DS, King J, Coleman GH, Fosang A, McCoy AT, Thomason B P, Graham KH.

Functional outcome of botulinum toxin A injections to the lower limbs in cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2002;44:820-827.

(27) Fattal-Valevski A, Giladi N, Domanievitz D, Zuk L, Masterman R, Harel S, Wientroub S, Hayek S.

Parameters for predicting favorable responses to botulinum toxin in children with cerebral palsy. *Journal of Child Neurology* 2002;17:272-276.

(28) Calderón-González R, Calderón-Sepúlveda RF. Tratamiento de la espasticidad en parálisis cerebral con toxina botulínica. *REV NEUROL* 2002;34:52-59.