

Infiltración con Onabotulinum en niños, niñas y adolescentes con PC y espasticidad. Una revisión sistemática

LORENA LLORENTE DOBBS¹.

¹Teletón Concepción, Fisiatra, Directora del Instituto, líder clínica de Parálisis Cerebral.

Correspondencia a:
Lorena Llorente Dobbs
lllorente@teleton.cl

Recibido: 20 de enero de
2022

Aceptado: 05 de mayo de
2022

ABSTRACT

Infiltration with Onabotulinum in children and adolescents with CP and spasticity. A systematic review

Background: People with Cerebral Palsy (CP) present functional impairments associated with spasticity (85 a 90 %); Botulinum toxin type A (TBA) stands out among the anti-spastic treatments due to its wide clinical use, however, its recommendations for use, dosage, and selection of muscles to be infiltrated are varied. **Objective:** To update and consolidate the knowledge of the use of TBA in patients with CP and spasticity, with respect to therapeutic objectives of use, type of TBA used, recommended dose, dilution, muscles to be infiltrated, assessment guidelines and adjunctive treatments. **Material and method:** Systematic review of the literature. A search for scientific articles referring to TBA and PC was carried out in the PubMed, Cochrane Library, Embase and Web of Science databases, extracting the information that responded to the objective of the study. **Results:** There are differences in the recommendations for the use of TBA according to the functional level of the patient with CP, in relation with objectives for use, muscles to be infiltrated, and the optimal dose. The combined use of TBA with rehabilitation therapies is recommended. There is evidence of the safety of the use of TBA in the population with CP, however, research in animal models shows osteopenia and muscle atrophy due to denervation. **Conclusions:** TBA therapy is considered a safe and effective treatment to treat spasticity in CP. The decision to treat spasticity with TBA is fundamentally clinical and its use is recommended based mainly on the alteration of functional motor patterns rather than on the evaluation of individual muscles.

Keywords: Cerebral Palsy; Muscle Spasticity; Botulinum Toxins Type A; Neurological Rehabilitation.

RESUMEN

Introducción: Las personas con Parálisis Cerebral (PC) presentan limitaciones de la función asociadas a espasticidad (85 a 90 %). Dentro de los tratamientos anti-espásticos conocidos, la toxina botulínica tipo A (TBA) destaca por su

amplio uso clínico, no obstante, las recomendaciones de uso, dosificación y selección de músculos a infiltrar son múltiples. **Objetivo:** Actualizar y consolidar el conocimiento del uso de TBA en pacientes con PC y espasticidad, en relación a objetivos terapéuticos de su uso, tipo de TBA utilizada, dosis recomendadas, dilución, músculos a infiltrar, pautas de evaluación y tratamientos coadyuvantes. **Material y método:** Revisión sistemática de la literatura. Se realizó una búsqueda de artículos científicos referentes a TBA y PC en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, Embase y Web of Science extrayendo la información que respondiera al objetivo del estudio. **Resultados:** Existen diferentes recomendaciones de uso de TBA de acuerdo al nivel funcional del paciente con PC, relacionadas con objetivos de uso, músculos a infiltrar y dosis aconsejada. Se recomienda el uso combinado de TBA con terapias de rehabilitación. Existe evidencia de la seguridad del uso de TBA en la población con PC, sin embargo, investigaciones en modelos animales muestran osteopenia y atrofia muscular por denervación. **Conclusiones:** La terapia con TBA se considera un tratamiento seguro y eficaz para tratar la espasticidad en PC. La decisión de tratar la espasticidad con TBA es fundamentalmente clínica y se recomienda su uso basado en la alteración de patrones motores funcionales más que en la evaluación de los músculos individuales.

Palabras clave: Parálisis cerebral; espasticidad muscular; Toxina botulínica tipo A; Rehabilitación neurológica.

Introducción

La parálisis cerebral (PC) se define como un grupo de trastornos permanentes en el movimiento y la postura, que causa limitación de la actividad, atribuidos a daño no progresivo en el cerebro fetal o infantil en desarrollo¹, a menudo acompañados por alteraciones de la sensación, percepción, cognición, comunicación, conducta, epilepsia y problemas musculoesqueléticos secundarios². Esta condición clínica, puede generar alteración de las funciones corporales, lo que limitaría la actividad y participación familiar y comunitaria, influyendo así su proceso de inclusión social³.

Su prevalencia global se encuentra entre dos y tres por cada 1.000 nacidos vivos y su incidencia es estable, con sólo un leve aumento debido a la mayor sobrevivencia de niños de bajo peso al nacer⁴. Por otro lado, la etiología de la PC es multifactorial, presentando factores de riesgo conocidos sólo en el 30% de los individuos con la condición⁵.

La caracterización clínica de personas con este diagnóstico se puede establecer de

distintas formas, siendo las más frecuentes según tono muscular (espástica, diskinéti-ca, y atáxi-ca), funcionalidad motora gruesa evaluada a través de la *Gross Motor Función Classification System* (GMFCS) (I, II, III, IV y V) y según la distribución topográfica del trastorno motor (hemiparesia, tetraparesia y diplegia principalmente)^{1,6}. Bajo la clasificación según tono muscular, se sabe que el 85 a 90% de los casos de PC presentan una alteración del tono de tipo espástico, entendiéndose como espasticidad a una forma específica de aumento del tono muscular (hipertonía) que se describe clínicamente como una resistencia muscular a un movimiento impuesto externamente, que se incrementa con la velocidad de estiramiento y varía con la dirección del movimiento de la articulación⁷. Con respecto al compromiso topográfico de las personas con PC espástica, se ha reportado que dos tercios de la población presentan una afección bilateral y un tercio unilateral⁸.

Dadas la afectación de la funcionalidad que presenta la población de personas con PC espástica se han propuesto diferentes tratamien-

tos, considerándose el uso de medicamentos anti-espásticos orales (por ejemplo, baclofeno o benzodiazepinas) en aquellas personas con espasticidad generalizada, el uso de inyecciones de toxina botulínica tipo A (TBA) o fenol para el tratamiento de la espasticidad localizada o segmentaria y el uso de intervenciones tales como bomba de baclofeno intratecal y neurocirugías como la Rizotomía Dorsal Selectiva para aquellos usuarios que requieran efecto global⁹. Dentro de estas estrategias destaca el uso amplio de la TBA en el tratamiento de la espasticidad en PC⁹.

La toxina botulínica tipo A es una proteína exotoxina derivada de la bacteria *Clostridium botulinum*, que tiene la facultad de unirse con alta afinidad y especificidad, a las membranas presinápticas de las neuronas motoras colinérgicas, para luego ingresar a la célula¹⁴. Una vez dentro, una de sus dos subunidades escinde específicamente los componentes de la maquinaria exocitótica de la célula (una proteína conocida como proteína asociada a sinaptosoma de 25 kDa) de modo que la descarga de vesículas que contienen acetilcolina y, por lo tanto, la neurotransmisión en la unión neuromuscular se bloquea¹⁴.

La inyección de TBA en músculos seleccionados, por lo tanto, produce una denervación química dependiente de la dosis que da como resultado una actividad muscular reducida¹⁵. Posteriormente, el brote de nuevas terminales nerviosas conduce a la reinervación o la restauración de la terminal original, recuperándose la función de los músculos infiltrados, en un plazo que va desde las 4 semanas donde existe evidencia que las uniones neuromusculares parcialmente funcionales se restablecen¹⁵ a un periodo de 12 a 16 semanas, donde aún se ha reportado un efecto de relajación clínicamente útil.

En Chile se encuentra autorizada para abordar la espasticidad secundaria a PC infantil, espasticidad en general, tremor, distonías, mioclonías, distonía hemifacial y torticollis espasmódica¹⁰, sin embargo, las recomendaciones de su posología y selección de musculatura a infiltrar son variadas^{11,12}. Debido a esto, se propone como objetivo realizar una revisión sistemática que actualice y consolide el cono-

cimiento acerca del uso de toxina botulínica tipo A (TBA) en niños, niñas y adolescentes (NNA) con Parálisis Cerebral, y así recoger las recomendaciones y consensos internacionales disponibles en la literatura respecto a los objetivos terapéuticos de su uso, tipo de TBA utilizada, dosis recomendada, dilución, músculos a infiltrar, pautas de evaluación y tratamientos coadyuvantes.

Material y Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura disponible mediante una búsqueda en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, Embase y Web of Science de artículos publicados en inglés o español, acerca del tratamiento de pacientes con parálisis cerebral mediante el uso de toxina botulínica. La estrategia de búsqueda utilizada fue “cerebral palsy” y “botulinum toxin”. Como criterios de inclusión se seleccionaron guías clínicas, consensos y rutas clínicas sobre espasticidad en parálisis cerebral, junto con artículos científicos como meta análisis, revisiones sistemáticas, ensayos controlados aleatorios y estudios de cohorte. Se excluyeron aquellos artículos científicos donde solo fue posible acceder a su resumen.

En los artículos seleccionados (565 publicaciones) se extrajo la información referente a los objetivos del uso de TBA, tipo de TBA utilizada, músculos más frecuentemente involucrados en los patrones descritos en PC, edades de los pacientes a infiltrar, dosis y diluciones recomendadas, tratamientos coadyuvantes y medición de resultados. Se usó la clasificación dada por el centro Oxford para la medicina basada en evidencia¹³.

Resultados

Recomendaciones de uso de TBA

La decisión de tratar la espasticidad con TBA es fundamentalmente clínica y se recomienda que esté basada en la afectación de la función general más que en la evaluación de los músculos individuales. Por este motivo, es fundamental definir el objetivo del tratamiento

y evaluar su resultado con pruebas que reflejen el objetivo de rehabilitación y no sólo el efecto en los músculos locales inyectados. El uso de evaluaciones objetivas es beneficioso para los pacientes, los padres y los cuidadores, ya que permite un mejor manejo de las expectativas en el tratamiento².

Con respecto a las recomendaciones de infiltración en parálisis cerebral, éstas varían según el objetivo, el cual cambia según la severidad de la condición. Habitualmente en personas con parálisis cerebral GMFCS I-III (más leves, ambulantes) los objetivos son mejorar la marcha y la función de mano, en cambio en personas con parálisis cerebral GMFCS IV-V (severas, no ambulantes), se busca más bien mejorar la postura en sedente, facilitar el cuidado por terceros (ejemplo, aseo perineal) y disminuir el dolor¹⁵.

La revisión sistemática Cochrane reporta resultados relevantes en la reducción de la espasticidad y optimización del movimiento en miembro superior⁹. Por otro lado, diversos ensayos clínicos han reportado disminución de la espasticidad en miembros inferiores y mejora en la funcionalidad del movimiento^{11,12,16}.

En relación con la definición de los sitios a inyectar, Graham¹⁵ y Esquenazi^{17,18} plantean realizar la elección de músculos claves para la infiltración dependiendo del patrón muscular que se va a intervenir¹⁹.

A continuación, se presentan las recomendaciones reportadas de infiltración con TBA según nivel funcional y patrón muscular.

1) Recomendaciones de infiltración con TBA en pacientes con PC GMFCS I-III

En los pacientes con PC con compromiso uni o bilateral, se definieron como objetivos de infiltración con TBA: facilitar el aumento de los rangos de movimiento, aumentar fuerza muscular, mejorar el patrón de marcha, mejorar la función de miembros superiores y facilitar la tolerancia al uso de Órtesis¹⁵, siendo el medicamento utilizado Onabotulinum toxin A (Botox® de Allergan). Con respecto a las edades para realizar la infiltración, la recomendación reportada fue para extremidad inferior desde los 1 a 5 años^{4,15} y para extremidad superior, pacientes mayores a 4 años¹⁵) No obstante, se

ha reportado infiltración en niños menores de 1 año sin complicaciones²⁰.

Con respecto a las evaluaciones estandarizadas a realizar para medir el efecto de TBA se recomienda, con evidencia tipo D, el uso de la medición del rango de movimiento articular (ROM), fuerza muscular (Oxford), control motor selectivo (CMS), escala de MAS (Ashworth modificada) para espasticidad, análisis tridimensional de la Marcha, *gross motor function measure* de 66 pruebas (GMFM-66), escala de 400 puntos y la evaluación de la extremidad superior del Hospital Shriners (SHUEE)¹⁹.

En relación a los patrones musculares a infiltrar y músculos involucrados en la alteración, se definieron, para las extremidades superiores: codo en flexión, pronación de antebrazo, cubitalización de muñeca y aducción del pulgar, cuyo tratamiento apunta a adquirir la función de pinza y garra en la mano, posición funcional de muñeca, codo y hombro favoreciendo las actividades de la vida diaria e instrumentales (Tabla 1).

En extremidades inferiores se definieron patrones motores relacionados con la aducción de cadera, flexión de rodilla, pie equino, equino varo y valgo (Tabla 1). Su tratamiento apunta a mejorar la marcha, mejorar o detener del índice de migración de cadera y logro de hitos según la evaluación *Goal Attainment Scale*^{21,22}.

Por último, la dosis aconsejada con nivel de recomendación 2 es de 0.5 a 1 UI/Kg para músculos pequeños; 2 a 3 u/kg para músculos medianos y 3 a 5 u/kg para músculos grandes, considerando una dosis total de 300 UI o 12-15 por Kg de peso con un máximo a infiltrar de 50 u por punto, con una dilución de 100 UI en un ml de suero fisiológico^{15,21}.

2) Recomendaciones de infiltración con TBA en pacientes con PC GMFCS IV-V

En los pacientes con PC con nivel de función no ambulante dependiente o semi independiente, se definieron como objetivos el disminuir la progresión de la migración de la cadera, mejorar postura en sedente, disminuir dolor, mejorar el desempeño en las actividades de la vida diaria, mejorar la calidad de vida,

Tabla 1. Recomendaciones de patrones motores y músculos a infiltrar con TBA en pacientes con PC, niveles GMFCS I a III

Nivel Funcional GMFCS I - III		
Área corporal	Patrón motor	Músculos a infiltrar
Extremidades superiores	Codo en flexión	Bíceps Braquial
	Antebrazo pronado	Pronador redondo
	Muñeca en flexión cubital	Flexor cubital del carpo
	Pulgar aducido	Aductor del pulgar
Extremidades inferiores	Aducción de cadera	Aductores
	Rodilla rígida en flexión	Isquiotibiales y recto femoral
	Pie equino	Gastrocnemio medial y lateral
	Pie equino varo	Gastrocnemio medial y lateral y tibial posterior
	Pie valgo	Peroneos lateral largo y corto

Tabla 2. Recomendaciones de patrones motores y músculos a infiltrar con TBA en pacientes con PC, niveles GMFCS IV a V

Nivel Funcional GMFCS IV- V		
Área corporal	Patrón Motor	Músculos a infiltrar
Extremidades inferiores	Aducción de cadera	Aductor mayor, largo y corto
	Aducción / Flexión Caderas	Aductores de cadera, isquiotibiales mediales y psoas
	Flexión de Caderas y Rodillas	Psoas-iliaco, grupo isquiotibial medial (gracilis, semitendinoso, semimembranoso) y bíceps femoral
	Rodilla en Extensión	Cuádriceps femoral
	Hiperextensión del Hallux	Flexor largo del hallux y extensor largo del hallux
	Dedos en Garra	Flexor largo del hallux, flexor largo de los dedos

y reducir la carga de la atención de salud por parte del cuidador¹⁹.

Las evaluaciones recomendadas con evidencia tipo D fueron el uso de radiografía de pelvis (calculando el Índice de Reimers) para determinar la luxación de cadera, escala visual análoga (EVA) de sensación de dolor, la evaluación de la postura en sedente del Hospital infantil Sunny Hill de Vancouver y las evaluaciones de funcionalidad *Functional Independence Measure for Children* (WeeFim) y *Pediatric Evaluation of Disability Inventory* (PEDI)¹⁹.

Con respecto a los patrones musculares a infiltrar y los músculos involucrados en la alteración (Tabla 2), se definió la aducción de caderas²³ para facilitar higiene perineal; la flexión de cadera y rodilla para mejorar carga de peso y postura en sedente^{23,24}; la aducción y flexión de cadera para prevenir la luxación de cadera²⁵; la rodilla rígida en extensión para

favorecer el sedente; la hiperextensión del hallux y dedos en garra para facilitar el uso del calzado y comodidad de los orfejes^{23,24}.

Para las extremidades superiores, los patrones a considerar fueron: pulgar incluido, restricción de la supinación, flexión de muñeca, flexión de codo y del hombro. Lo anterior para favorecer postura y funcionalidad en actividades de la vida diaria e instrumentales²¹.

En relación con la dosis aconsejada se mantienen las mismas recomendaciones que en los pacientes con PC, GMFCS I a III^{15,17}.

Terapias de rehabilitación asociadas a la infiltración con TBA

Es importante señalar que, de acuerdo con las recomendaciones de la literatura respecto del uso de la toxina botulínica en niños con parálisis cerebral, esta terapia es parte de un enfoque integral y múltiple. El tratamiento con

toxina botulínica requiere el abordaje de un equipo multidisciplinario con enfoque multimodal de la intervención. Se ha demostrado que el uso de toxina botulínica, combinado con otros tratamientos, tiene efectos potenciales en el logro de beneficios funcionales para los niños con PC^{26,27}.

En este sentido, la evidencia aconseja planificar las infiltraciones con TBA como parte de un tratamiento de rehabilitación, asociándose a intervenciones tales como fisioterapia, terapia ocupacional, uso de órtesis, yesos seriados, terapia robótica, entre otros.

Con respecto a la fisioterapia, se encuentra recomendada para mantener flexibilidad y elongación lograda con toxina botulínica y promover la adquisición de hitos motores, con un nivel de recomendación 4^{17,28-30}. La terapia ocupacional se indica para mejorar la función de mano, codo u hombro⁴¹. El rol del uso de órtesis es elongar de manera prolongada músculos que no responden sólo con fisioterapia, por ejemplo, gastrocnemios y aductores³¹. El uso de yesos seriados beneficia especialmente a aquellos casos en que existe contractura articular leve, con componente dinámico (pie equino dinámico) donde el uso del yeso puede prolongar el efecto logrado por la toxina botulínica (nivel de recomendación 4)^{9,32,33}. El uso de la terapia robótica se enfoca principalmente en el entrenamiento de una tarea específica^{17,21,34}.

Seguridad del uso de TBA

Para garantizar la seguridad, el uso de TBA exige que existan datos fiables sobre su toxicidad, dosificación adecuada y perfil de efectos secundarios. Los estudios realizados en primates para fines de registro consideraron 12 a 15 UI/kg como dosis para marcar el inicio de la toxicidad sistémica^{35,36}. Sin embargo, estos estudios, al estar realizados en animales, no siempre se aplican directamente a la situación terapéutica humana^{35,36}.

Esta es información útil para decidir la dosis apropiada en una situación clínica, no obstante, también existen otras variables importantes de considerar tales como la dilución de la toxina, el número y la proximidad de los sitios de inyección, y la dosis total en un solo sitio¹⁵.

Asimismo, es importante tener en cuenta las principales dificultades del procedimiento, entre las que destacan una elección inadecuada de músculos a infiltrar, presencia de contracturas fijas, dosis subterapéuticas, error en la técnica de infiltración y presencia de anticuerpos¹⁹, todas situaciones que incidirían en el efecto y decisión de uso.

Con respecto a los posibles efectos secundarios de su aplicación, se describe, en general, que son poco comunes, y, usualmente, leves y transitorios, siendo los más comunes: dolor, debilidad excesiva del musculo y disfagia^{19,36,37}. Este riesgo se ve aumentado en aquellos pacientes con niveles funcionales GMFCS IV y V, donde hay reportes de presencia de debilidad y trastorno en la respiración y deglución¹⁹.

No obstante, se ha demostrado la eficacia de la TBA en el manejo de la espasticidad asociada a la Parálisis cerebral, y existe acuerdo general de que la recuperación química de la afección de los terminales nerviosos siempre es completa—siendo su efecto anti-espástico reversible—. Estudios de seguimiento en modelos animales de atrofia por denervación han demostrado que las inyecciones de TBA pueden producir una pérdida de masa del área transversal de los músculos infiltrados^{38,39}. Asimismo, se han observado cambios osteopénicos en el hueso adyacente a la musculatura infiltrada, particularmente en las regiones trabeculares, que aún están presentes a los 4-6 meses posteriores a la inyección⁴⁰.

Estos hallazgos pueden tener relevancia clínica en el uso de TBA en NNA con parálisis cerebral, por ello parece recomendable dilatar las infiltraciones a intervalos no menores a 6 meses y mantener un seguimiento prolongado de los efectos secundarios mencionados^{38,39}.

Consideraciones para mejorar la eficacia de los tratamientos con TBA

Para mejorar la eficacia de los tratamientos con TBA, es necesario tener presente, en la evaluación de los NNA con PC, que la espasticidad se asocia también con paresia muscular que afecta la función motora¹⁹. Es importante determinar si el tono muscular elevado dificulta o mejora la función del paciente y así decidir si el uso de TBA será el tratamiento más indicado.

Por otro lado, la rigidez puede ser un mecanismo compensatorio, tendiente a evitar movimientos musculares involuntarios, o presentarse como actividad simultánea de un grupo muscular con tono elevado.

En este punto, ni la electromiografía (EMG) dinámica ni el análisis de la marcha son capaces de identificar parámetros específicos relacionados con espasticidad¹⁹, por lo que la decisión de qué músculos infiltrar es eminentemente clínica. Asimismo, no es necesario inyectar todos los músculos afectados por espasticidad, sino sólo aquellos que estén involucrados en el trastorno de la función y en el déficit motor, previniendo compensaciones negativas y contracturas¹⁹.

Para maximizar el efecto de TBA se recomienda: considerar (con nivel 4 de evidencia)^{17,19,34,35} para extremidades inferiores, una evaluación de 3 niveles articulares (caderas, rodillas, tobillos) y focalizarse en 1 o 2 niveles (de distal a proximal). También se recomienda considerar el uso coadyuvante de terapia oral (Baclofeno) si son muchos músculos a infiltrar, planificar la frecuencia de infiltración en intervalos no inferiores a 6 meses y procurar que la técnica de infiltración incluya guía ecográfica, electromiográfica o electroestimulación. Idealmente realizar el procedimiento con anestesia local, sedación o general⁴⁰ y proyectar su uso desde la infancia hasta la edad adulta considerando los objetivos asociados al crecimiento y desarrollo¹⁹.

Discusión

La terapia con TBA se considera un tratamiento seguro y eficaz para tratar la espasticidad en NNA con parálisis cerebral. La decisión de tratar la espasticidad con TBA es fundamentalmente clínica y consensuada con la familia, recomendándose su uso en relación a la alteración de patrones motores funcionales más que en la evaluación de los músculos individuales.

Por este motivo, es fundamental definir el objetivo del tratamiento y evaluar el resultado con pruebas estandarizadas, que reflejen un efecto en el proceso de rehabilitación y no sólo el efecto en los músculos locales.

En este sentido, el uso de TBA debe ser parte de un tratamiento integral de rehabilitación, considerando su uso siempre asociado a otras intervenciones para maximizar la función motora en los NNA con PC. Una adecuada selección de los músculos a infiltrar supone definir la relación de éstos con la alteración de la función y déficit motor del paciente, y así prevenir compensaciones negativas y contracturas.

Debe ser parte de la práctica clínica habitual la actualización en relación a complicaciones que pudieran presentarse en pacientes con uso prolongado y sistemático de TXA (Sarcopenia y Osteopenia). Este conocimiento permitirá adecuar las indicaciones para obtener el mejor resultado en su desempeño motor y disminuir las eventuales complicaciones o efectos secundarios asociados a su uso.

Referencias

1. 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.* 2007 Feb;109:8-14
2. Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, Dan B, Lin J-P, Damiano DL, Becher JG, Gaebler-Spira D, Colver A, Reddihough DS, Crompton KE, Lieber RL. Cerebral palsy. *Nature Reviews Disease Primers.* 2016;2(1):15082. doi: 10.1038/nrdp.2015.82.
3. Pérez-Salas CP, Ortega A, Parra V, Rosenbaum P. School placement and participation of Chilean young people with cerebral palsy. *International Journal of Inclusive Education.* 2020;1-20. doi: 10.1080/13603116.2020.1807625.
4. Boyd R, Graham HK. Botulinum toxin A in the management of children with cerebral palsy: indications and outcome. *European journal of neurology.* 1997.
5. Balzer J, van der Linden ML, Mercer TH, van Hedel HJA. Selective voluntary motor control measures of the lower extremity in children with upper motor neuron lesions: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2017 Jul;59(7):699-705. doi: 10.1111/dmcn.13417. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28272744.
6. Richards CL, Malouin F. Cerebral palsy: definition, assessment and rehabilitation. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:183-95. doi: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00018-X. PMID: 23622163.

7. Bar-On L, Molenaers G, Aertbeliën E, Van Campenhout A, Feys H, Nuttin B, Desloovere K. Spasticity and its contribution to hypertonia in cerebral palsy. *Biomed Res Int*. 2015;2015:317047. doi: 10.1155/2015/317047. Epub 2015 Jan 11. PMID: 25649546; PMCID: PMC4306250.
8. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol*. 2002 Sep;44(9):633-40. PMID: 12227618.
9. Hoare BJ, Wallen MA, Imms C, Villanueva E, Rawicki HB, Carey L. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy (UPDATE). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;2010(1):CD003469. doi: 10.1002/14651858.CD003469.pub4. PMID: 20091546; PMCID: PMC7154577.
10. Instituto de Salud Pública, Chile. Folleto de Información al Profesional. Botox polvo para solución inyectable 50 U. 2013. [Acceso: 04 Enero 2021]. Disponible en: http://www.ispch.cl/sites/default/files/toxina_botulinica_tipo_a_50u.pdf
11. Ackman JD, Russman BS, Thomas SS, Buckon CE, Sussman MD, Masso P, Sanders J, D'Astous J, Aiona MD. Comparing botulinum toxin A with casting for treatment of dynamic equinus in children with cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology*. 2005;47(9):620-7. Epub 2005/09/06. PubMed PMID: 16138670.
12. Reddihough DS, King JA, Coleman GJ, Fosang A, McCoy AT, Thomason P, Graham HK. Functional outcome of botulinum toxin A injections to the lower limbs in cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology*. 2002;44(12):820-7. Epub 2002/11/29. PubMed PMID: 12455858.
13. Centre for Evidence-Based Medicine. OCEBM Levels of Evidence. [Acceso: 04 Enero 2021]. Disponible en: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>.
14. Blasi J, Chapman ER, Link E, Binz T, Yamasaki S, De Camilli P, Südhof TC, Niemann H, Jahn R. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature*. 1993 Sep 9;365(6442):160-3. doi: 10.1038/365160a0. PMID: 8103915.
15. Graham HK, Aoki KR, Autti-Ramo I, Boyd RN, Delgado MR, Gaebler-Spira DJ, Gormley ME, Guyer BM, Heinen F, Holton AF, Matthews D, Molenaers G, Motta F, Garcia Ruiz PJ, Wissel J. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait & posture*. 2000;11(1):67-79. Epub 2000/02/09. PubMed PMID: 10664488.
16. Kay RM, Rethlefsen SA, Fern-Bunee A, Wren TA, Skaggs DL. Botulinum toxin as an adjunct to serial casting treatment in children with cerebral palsy. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2004;86-A(11):2377-84. Epub 2004/11/04. PubMed PMID: 15523006.
17. Esquenazi A, Alfaro A, Ayyoub Z, Charles D, Dasthipour K, Graham GD, McGuire JR, Odderson IR, Patel AT, Simpson DM. OnabotulinumtoxinA for Lower Limb Spasticity: Guidance From a Delphi Panel Approach. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*. 2017;9(10):960-8. Epub 2017/03/14. doi: 10.1016/j.pmrj.2017.02.014. PubMed PMID: 28286053.
18. Esquenazi A, Novak I, Sheehan G, Singer BJ, Ward AB. International consensus statement for the use of botulinum toxin treatment in adults and children with neurological impairments--introduction. *European journal of neurology*. 2010;17 Suppl 2:1-8. Epub 2010/07/17. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03125.x. PubMed PMID: 20633176.
19. Strobl W, Theologis T, Brunner R, Kocer S, Viehweger E, Pascual-Pascual I, Placzek R. Best clinical practice in botulinum toxin treatment for children with cerebral palsy. *Toxins*. 2015;7(5):1629-48. Epub 2015/05/15. doi: 10.3390/toxins7051629. PubMed PMID: 25969944; PMCID: PMC4448165.
20. Schwabe AL. Botulinum Toxin in the Treatment of Pediatric Upper Limb Spasticity. *Semin Plast Surg*. 2016 Feb;30(1):24-8. doi: 10.1055/s-0036-1571302. PMID: 26869860; PMCID: PMC4749377.
21. Love S, Novak I, Kentish M, Desloovere K, Heinen F, Molenaers G, O'flaherty S, Graham H. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. *European journal of neurology*. 2010;17:9-37.
22. 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*. 1999;10(1):1-9.
23. Esquenazi A, Albanese A, Chancellor MB, Elovic E, Segal KR, Simpson DM, Smith CP, Ward AB. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of adult spasticity in the upper motor neuron syndrome. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*. 2013;67:115-28. Epub 2012/12/12. doi: 10.1016/j.toxicon.2012.11.025. PubMed PMID: 23220492.
24. Olver J, Esquenazi A, Fung VS, Singer BJ, Ward AB. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare

- for lower limb disorders of movement and muscle tone in adults: international consensus statement. *European journal of neurology*. 2010;17 Suppl 2:57-73. Epub 2010/07/17. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03128.x. PubMed PMID: 20633179.
25. Yang EJ, Rha DW, Kim HW, Park ES. Comparison of botulinum toxin type A injection and soft-tissue surgery to treat hip subluxation in children with cerebral palsy. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2008;89(11):2108-13. Epub 2008/11/11. doi: 10.1016/j.apmr.2008.04.019. PubMed PMID: 18996239.
 26. Lowe K, Novak I, Cusick A. Repeat injection of botulinum toxin A is safe and effective for upper limb movement and function in children with cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology*. 2007;49(11):823-9. Epub 2007/11/06. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00823.x. PubMed PMID: 17979860.
 27. Molenaers G, Desloovere K, Fabry G, De Cock P. The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin a on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2006;88(1):161-70. Epub 2006/01/05. doi: 10.2106/jbjs.c.01497. PubMed PMID: 16391261.
 28. Fonseca PR, Jr., Calhes Franco de Moura R, Galli M, Santos Oliveira C. Effect of physiotherapeutic intervention on the gait after the application of botulinum toxin in children with cerebral palsy: systematic review. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2018;54(5):757-65. Epub 2017/12/01. doi: 10.23736/s1973-9087.17.04940-1. PubMed PMID: 29185676.
 29. Hong BY, Chang HJ, Lee SJ, Lee S, Park JH, Kwon JY. Efficacy of Repeated Botulinum Toxin Type A Injections for Spastic Equinus in Children with Cerebral Palsy-A Secondary Analysis of the Randomized Clinical Trial. *Toxins*. 2017;9(8). Epub 2017/08/22. doi: 10.3390/toxins9080253. PubMed PMID: 28825663; PMCID: PMC5577587.
 30. Dumas HM, O'Neil M E, Fragala MA. Expert consensus on physical therapist intervention after botulinum toxin a injection for children with cerebral palsy. *Pediatric physical therapy : the official publication of the Section on Pediatrics of the American Physical Therapy Association*. 2001;13(3):122-32. Epub 2006/10/21. PubMed PMID: 17053669.
 31. Gobbo M, Maffiuletti NA, Orizio C, Minetto MA. Muscle motor point identification is essential for optimizing neuromuscular electrical stimulation use. *J Neuroeng Rehabil*. 2014 Feb 25;11:17. doi: 10.1186/1743-0003-11-17. PMID: 24568180; PMCID: PMC3938308.
 32. Dai AI, Demiryurek AT. Serial Casting as an Adjunct to Botulinum Toxin Type A Treatment in Children With Cerebral Palsy and Spastic Paraparesis With Scissoring of the Lower Extremities. *Journal of child neurology*. 2017;32(7):671-5. Epub 2017/04/11. doi: 10.1177/0883073817701526. PubMed PMID: 28393669.
 33. Novak I, McIntyre S, Morgan C, Campbell L, Dark L, Morton N, Stumbles E, Wilson SA, Goldsmith S. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Developmental medicine and child neurology*. 2013;55(10):885-910. Epub 2013/08/22. doi: 10.1111/dmcn.12246. PubMed PMID: 23962350.
 34. Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, Berweck S, Borggraefe I, van Campenhout A, Andersen GL, Aydin R, Becher JG, Bernert G, Caballero IM, Carr L, Valayer EC, Desiato MT, Fairhurst C, Filipetti P, Hassink RI, Hustedt U, Jozwiak M, Kocer SI, Kolanowski E, Krageloh-Mann I, Kutlay S, Maenpaa H, Mall V, McArthur P, Morel E, Papavassiliou A, Pascual-Pascual I, Pedersen SA, Plasschaert FS, van der Ploeg I, Remy-Neris O, Renders A, Di Rosa G, Steinlin M, Tedroff K, Valls JV, Viehweger E, Molenaers G. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2010;14(1):45-66. Epub 2009/11/17. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.09.005. PubMed PMID: 19914110.
 35. Placzek R, Siebold D, Funk JF. Development of treatment concepts for the use of botulinum toxin a in children with cerebral palsy. *Toxins*. 2010;2(9):2258-71. Epub 2010/09/01. doi: 10.3390/toxins2092258. PubMed PMID: 22069684; PMCID: PMC3153296.
 36. National Institute for Health and Care Excellence. Spasticity in Under 19s: Management UK 2016. [Acceso: 04 Enero 2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg145/resources/spasticity-in-under-19s-management-pdf-35109572514757>.
 37. National Guideline Alliance (UK). Cerebral palsy in under 25s: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2017 Jan. (NICE Guideline, No. 62.) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK419326/>
 38. Multani I, Manji J, Tang MJ, Herzog W, Howard JJ, Graham HK. Sarcopenia, Cerebral Palsy, and Botulinum Toxin Type A. *JBJS Rev*. 2019 Aug;7(8):e4. doi: 10.2106/JBJS.RVW.18.00153. PMID: 31415277.
 39. Aydin A, Memisoglu K, Cengiz A, Atmaca H, Muezzi-

noglu B, Muezzinoglu US. Effects of botulinum toxin A on fracture healing in rats: an experimental study. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association*. 2012;17(6):796-801. Epub 2012/07/25. doi: 10.1007/s00776-012-0269-x. PubMed PMID: 22825767.

40. Paulson A, Zigler CK, Houtrow A, Pruitt D. Botulinum Toxin: Techniques Within Pediatric Physiatry. *Pm&r*. 2019;11(1):38-44.
41. Chin FYP, Duncan JA, Johnstone BR, et al. Managment of upper limb in cerebral palsy. *J pediatrics OrthopedicB* 2005; 14:389-404.