

Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Reporte de caso

Baclofeno intratecal para el tratamiento de la espasticidad. Reporte de caso con revisión temática

Roberto Carlo Rivera Díaz^{a,*}, Mario Andrés Arcila Lotero^b
y Daniel Campuzano Escobar^c

^a Anestesiólogo, Especialista en Dolor y Cuidados Paliativos; Docente de Anestesia y Dolor, Universidad CES; Director médico, Instituto Colombiano del Dolor, Medellín, Colombia

^b Anestesiólogo, Magister en Epidemiología; Docente de Anestesia, Universidad CES; Instituto Colombiano del Dolor, Medellín, Colombia

^c Anestesiólogo, Especialista en Dolor y Cuidados Paliativos; Docente de Anestesia y Dolor, Universidad CES; Instituto Colombiano del Dolor, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de junio de 2012

Aceptado el 14 de febrero de 2013

On-line el 12 de abril de 2013

Palabras clave:

Baclofeno

Dolor

Sistema nervioso central

Paresia

Ácido gamma aminobutírico

R E S U M E N

Introducción: La espasticidad es desencadenada por una alteración en el sistema nervioso central; puede presentarse de manera local o generalizada. La severidad de los síntomas —entre ellos, limitación funcional, deformidad, dolor, trastorno del sueño, depresión y múltiples incapacidades— depende de las zonas comprometidas. El tratamiento de la enfermedad se basa en la terapia física y es complementado con correctores de postura, algunas intervenciones quirúrgicas y terapia farmacológica. El baclofeno es un medicamento útil en esta patología. La vía de administración inicial siempre es oral, sin embargo por su baja biodisponibilidad o mala tolerancia en algunos pacientes se requiere la vía intratecal.

Objetivo: El objetivo del presente artículo es presentar una revisión de la literatura aprovechando el reporte de un caso de una paciente con diagnóstico de tetraparesia espástica que recibió tratamiento con baclofeno intratecal mediante la implantación de una bomba de terapia intratecal (BTI).

Métodos y materiales: Se realizó una búsqueda en las bases de datos EBSCO, MEDLINE y OVID, que incluyó artículos de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, revisiones narrativas y series de casos, entre 1995 y 2012, para la realización de una revisión narrativa no sistemática y reporte de un caso.

Resultados: Se tuvieron en cuenta un total de 35 artículos para la realización de la actualización en el tema propuesto.

Conclusiones: El uso del baclofeno mediante la implantación de BTI es una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de los pacientes con espasticidad severa y refractaria al tratamiento oral convencional.

© 2012 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia: Carrera 78B # 51 A 25 Medellín, Colombia.

Correos electrónicos: robertorivera@incodol.com, robertoneuro@yahoo.com (R.C. Rivera Díaz).

0120-3347/\$ – see front matter © 2012 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2013.03.004

Intrathecal baclofen for the treatment of spasticity. Case report with thematic review

ABSTRACT

Keywords:

Baclofen
Pain
Central Nervous System
Paresis
Gamma-Aminobutyric Acid

Introduction: Spasticity is triggered by a central nervous system disorder and may be local or generalized. The severity of symptoms, including functional limitation, deformity, pain, sleep disorders, depression and multiple disabilities, depends on the areas involved. The treatment of the disease is based on physical therapy and complemented with posture correcting devices, a few surgical interventions and drug therapy. Baclofen is a useful drug for this pathology and is usually administered orally; however, due to its low bioavailability or poor tolerance some patients require intrathecal administration.

Objective: The purpose of this article is to present a literature review based on a case report of a patient with a diagnosis of spastic tetraparesis, receiving intrathecal baclofen treatment through an implantable intrathecal therapy pump (ITP).

Methods and materials: A database search was conducted in EBSCO, MEDLINE and OVID that included systematic review articles, clinical trials, narrative reviews and case series between 1995 and 2012, for a non-systematic narrative review and a case report.

Results: 35 articles were considered in total for an update on the topic suggested.

Conclusions: Baclofen use through an implanted ITP is an effective and safe option for treating patients with severe spasticity refractory to conventional oral therapy.

© 2012 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La espasticidad se define como un trastorno motor caracterizado por un aumento del tono muscular dependiente de la velocidad, con reflejos de estiramiento exagerados, como un componente del síndrome de neurona motora superior¹. En Estados Unidos se presenta en la mitad de los pacientes con esclerosis múltiple, parálisis cerebral, accidente cerebrovascular, traumatismo encefálico o lesión medular. La espasticidad severa puede asociarse con gran limitación funcional, deformidad, dolor, síntomas depresivos, alteraciones del sueño, empeoramiento de la calidad de vida e incapacidades prolongadas².

Puede ser una característica de algún trastorno que afecte al tracto corticoespinal, lo cual puede ocurrir en muchas enfermedades del sistema nervioso central. Puede ser focal o generalizada, dependiendo de la localización y de la extensión de la lesión neurológica responsable. Dicha extensión va a determinar el grado de limitación funcional, y la intensidad del dolor dependerá de la severidad de la espasticidad³.

El diagnóstico es clínico, apoyado en escalas de medición, como la de Ashworth (0: no hay aumento del tono; 1: leve aumento del tono; 2: mayor aumento del tono muscular, pero la extremidad se deja flexionar fácilmente; 3: tono muscular aumentado, dificultad para la movilización pasiva; 4: rigidez completa de la extremidad, en flexión o extensión), la de Penn (0: ningún espasmo; 1: leve espasmo con la estimulación; 2: espasmos fuertes irregulares, menores de uno por hora; 3: más de un espasmo por hora; 4: más de 10 espasmos por hora) o la de Tardieu⁴ y pruebas funcionales, como por ejemplo la medida de independencia funcional para niños conocida como WeeFIM⁵. Sin embargo, se debe tratar de encontrar la causa de base. El tratamiento implica mejorar la actividad

funcional, la movilidad y el alivio del dolor. Se logra mediante la terapia física, el uso de correctores de posturas, procedimientos quirúrgicos y terapia farmacológica⁶.

El baclofeno es el fármaco más ampliamente empleado para el tratamiento de la espasticidad; es un agonista del receptor de ácido gamma-aminobutírico (GABA) en la médula espinal, aprobado por la FDA. Disminuye la liberación de neurotransmisores excitatorios con la consecuente disminución de los reflejos medulares. Controla la espasticidad en el 70 al 87% de los pacientes y disminuye la frecuencia de espasmos durante el día. La vía de administración de elección es la oral, sin embargo su biodisponibilidad es baja, por lo que algunos pacientes presentan poca respuesta o mala tolerancia, lo que obliga a utilizar la ruta intratecal, que logra una concentración en el sitio efector 100 veces mayor que la oral. El baclofeno intratecal tiene una vida media de 6 h, y por lo tanto su administración debe realizarse de manera continua. Por lo anterior, se utilizan las bombas de terapia intratecal (BTI)⁷.

El objetivo de este artículo es presentar una revisión de la literatura aprovechando el reporte de un caso de una paciente con diagnóstico de tetraparesia espástica que recibió tratamiento con baclofeno intratecal mediante la implantación de una BTI.

Caso clínico

Mujer de 37 años de edad con historia de espasticidad en hemicuerpo izquierdo de 22 años de evolución y de etiología no filiada. Se inició en el pie izquierdo, con alteración para la marcha y caídas múltiples, con progresión ascendente solo hasta la rodilla. En los últimos 6 años se reactivó la espasticidad, con compromiso del miembro superior izquierdo (codo y mano) y articulación temporomandibular.

Fue evaluada por múltiples especialistas, incluyendo neurología, neurocirugía, neuropsicología, junta médica de neurología, junta médica de movimientos anormales y, finalmente, junta médica de dolor.

Se le realizaron múltiples exámenes de laboratorio, que incluyeron citoquímica de líquido cefalorraquídeo, resonancia total de columna simple y contrastada, resonancia cerebral, niveles séricos de vitamina B₁₂, ácido fólico, VDRL, anticuerpos antinucleares, VIH, HTLV-1, y todos fueron normales. Nunca se encontró una causa clara de su espasticidad; por lo tanto, el tratamiento recibido se dirigió a controlar la rigidez, disminuir la frecuencia de los espasmos y controlar el dolor.

Recibió múltiples tratamientos con ácido valproico, duloxetina, gabapentina, tizanidina, toxina botulínica, clonazepam, pregabalina, tramadol, hidrocodona, oxicodona y baclofeno oral con dosis iniciales de 10 mg cada 12 h con incrementos semanales de 10 mg, hasta llegar a una dosis de 80 mg diarios, sin lograr el control de los síntomas.

En los últimos 6 meses de su enfermedad la paciente presentó un franco deterioro, con compromiso de las 4 extremidades que le impide la deambulación; precisa silla de ruedas y posteriormente termina encamada dada la severidad de la espasticidad, que le impide sentarse en la silla. Hay pérdida del control de los esfínteres, empeoramiento de los síntomas depresivos y aumento en la intensidad del dolor. La espasticidad era la causa de la limitación funcional y del dolor. Fue hospitalizada en una institución de cuarto nivel, donde fue evaluada por la junta médica de dolor, y se le propuso tratamiento con baclofeno intratecal.

El protocolo realizado comenzó con las sesiones de dosis de prueba. La primera dosis recibida fue de 50 µg de baclofeno intratecal, con la que se obtuvo mejoría de 2 puntos en la escala Ashworth, principalmente en las manos y el miembro inferior derecho (fig. 1). La segunda dosis se le realizó 24 h

después. Se le administraron 75 µg, con una mejoría de 4 puntos en la escala de Ashworth en ambas extremidades derechas, 3 puntos en el miembro superior izquierdo y 2 puntos en el miembro inferior izquierdo. Incluso se logró sentar a la paciente, luego de haber estado acostada en cama durante 3 meses (fig. 2). También recuperó el control de los esfínteres. Ambas dosis de prueba se realizaron en decúbito lateral derecho, a nivel de L3-L4, técnicamente difíciles por las características clínicas de la paciente. No se presentaron efectos adversos.

No hubo necesidad de realizar más pruebas y se programó para la inserción definitiva de la BTI, la cual se realizó bajo anestesia general, en decúbito lateral izquierdo. Se realizó un abordaje del espacio L3-L4 guiado por fluoroscopia, se encontró retorno de líquido cefalorraquídeo, se avanzó el catéter intratecal hasta la región de T1-T2, donde se dejó definitivamente. Posteriormente se tunelizó el catéter desde la región lumbar hasta la región abdominal paraumbilical derecha, donde se realizó el bolsillo para el implante definitivo de la bomba (fig. 3).

Se implantó una bomba (Synchromed II, Medtronic®), se llenó con una ampolla de baclofeno de 10 mg en 20 ml (Lioresal®, Novartis Farmacéutica) y se programó en modo simple continuo para pasar a una velocidad de 50 µg diarios.

El procedimiento fue ambulatorio, con una duración de 90 min y una recuperación de 2 h. Se suspendió el baclofeno oral, y el resto de medicamentos se continuaron en iguales dosis. Se realizó una evaluación a las 24 h, en la que la paciente ya presentaba una mejoría parcial de sus síntomas. Se realizó una segunda evaluación a las 72 h, y en ella la paciente ingresó caminando al consultorio, con una mejoría significativa de la espasticidad, disminución de la frecuencia de espasmos (un punto en la escala de Penn) y disminución de la intensidad del dolor. Se inició fisioterapia intensiva durante las primeras 4 semanas. Se realizaron evaluaciones cada semana durante

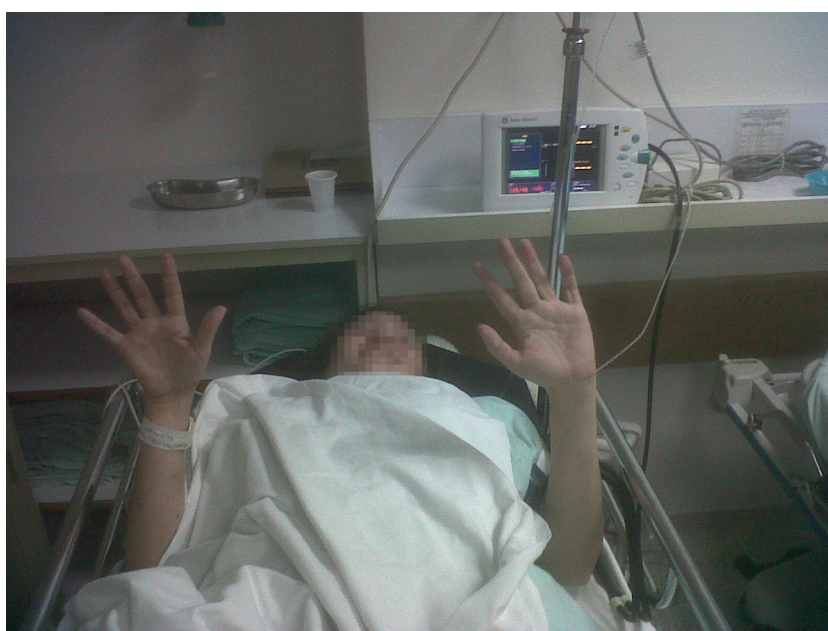


Figura 1 – Manos de la paciente con la primera dosis de prueba.

Fuente: autores.



Figura 2 – Paciente sentada con la segunda dosis de prueba.
Fuente: autores.

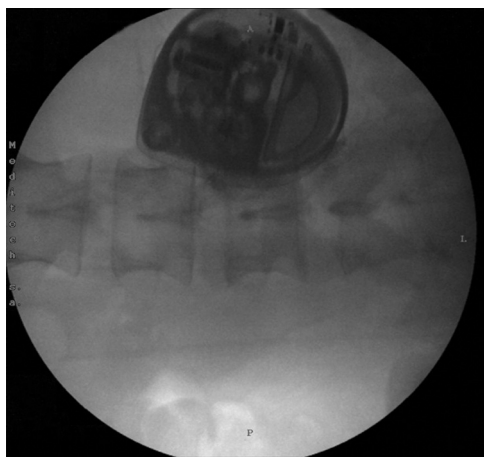


Figura 3 – Fluoroscopia de la bomba implantada.
Fuente: autores.

un mes, cada mes durante 3 meses y cada 3 meses durante un año (fig. 4).

Las dosis de baclofeno permanecieron estables; solo requirió aumento de 50 a 60 μ g el primer mes y de 60 a 75 μ g el sexto mes.

El único efecto adverso observado fue un aumento de la espasticidad en el sexto mes, secundaria a una infección urinaria, que necesitó un reajuste de la dosis y tratamiento antibiótico durante 10 días, después de los cuales recuperó de nuevo su estado funcional.

En cuanto al tratamiento analgésico, se desmontó la oxycodona y se realizó rotación a hidrocodona. La pregabalina permaneció con dosis de 75 mg cada 8 h.



Figura 4 – Paciente en el primer mes de terapia intratecal.
Fuente: autores.

La calidad del sueño mejoró, con lo que se logró suspender el clonazepam.

La calidad de vida mejoró hasta el punto de poder retornar a la universidad para continuar sus estudios.

Discusión

La espasticidad es una alteración motora caracterizada por aumento de la resistencia pasiva muscular al estiramiento seguido por incremento del tono muscular, incremento que depende de la velocidad del estiramiento. Se acompaña de hiperreflexia y un grado variable de debilidad muscular. El tono muscular es controlado por vías motoras descendentes. Es el resultado de un balance entre vías facilitadoras sobre el tono extensor, mediado por el tracto reticuloespinal medial y vestibuloespinal medial, y efectos inhibitorios mediados por el tracto reticuloespinal dorsal. Cuando este último se encuentra alterado se da la espasticidad. Adicionalmente se presentan cambios en la configuración del sistema nervioso central que explican otros hallazgos clínicos⁸.

Para el manejo de la espasticidad existen múltiples opciones terapéuticas por vía oral⁹:

Dantroleno. Actúa directamente en el músculo esquelético bloqueando la contracción por inhibición de la liberación de calcio del retículo endoplásmico, con la dificultad que puede desencadenar una hepatotoxicidad grave¹⁰. Se inicia con una dosis de 25 a 50 mg diarios y se incrementa 25 mg cada 4 días hasta una dosis máxima de 400 mg diarios. No se encuentra disponible en Colombia.

Ciproheptadina. Inhibe la liberación de acetilcolina, de histamina y principalmente de la serotonina, en diferentes regiones del sistema nervioso central. Se inicia con una dosis de 4 mg y se aumenta cada 5 días hasta una dosis máxima de 16 mg diarios. Se puede utilizar para el tratamiento del síndrome de abstinencia por baclofeno¹¹.

Benzodiacepinas. La más utilizada es el diazepam. Actúan en los receptores GABA_A aumentando el influjo de calcio a la neurona, hiperpolarizándola e inhibiendo la actividad aferente motora. Por sus efectos adversos, principalmente la somnolencia, no se consideran terapia de primera elección. Para el tratamiento de los espasmos nocturnos también se ha utilizado el clonazepam¹².

Canabinoides. Actúan en los receptores CB₁ y CB₂, y además, en los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). Se han utilizado el dronabinol y la nabilona en pacientes con esclerosis múltiple. El dronabinol se inicia con una dosis de 2,5 a 5 mg diarios, con incrementos cada 5 días hasta una dosis máxima de 20 mg^{13,14}.

Glicina. Es uno de los aminoácidos inhibitorios más abundantes en la médula espinal. La treonina en dosis entre 6 a 7,5 g diarios ha demostrado disminuir el tono muscular en pacientes con esclerosis múltiple y trauma medular.

Alfa-2 adrenérgicos. Se ha demostrado que la clonidina inhibe la liberación del glutamato y disminuye la espasticidad por inhibición presináptica de los receptores alfa-2 en vías aferentes.

Tizanidina. Inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios y facilita la acción de la glicina. Se ha demostrado su eficacia en pacientes con esclerosis múltiple, infarto cerebral, trauma raquímedular y trauma encefálico¹⁵.

4-aminopiridina. Inhibe los canales de potasio en áreas desmielinizadas en pacientes con esclerosis múltiple y mejora la actividad cortical central y espinal en pacientes con trauma espinal. Puede producir trombocitopenia, convulsiones, vasoespasma arterial distal, fallo hepático, náuseas y mareo.

Otras terapias. Se han utilizado otros medicamentos para disminuir los espasmos, con resultados variables: piracetam, progabide e ivermectina. Ensayos clínicos aleatorizados han demostrado beneficio con la gabapentina en dosis entre 1.200 y 2.700 mg diarios¹⁶.

La paciente del presente caso había recibido tizanidina, gabapentina y diazepam, con efectividad parcial. El último año recibió clonazepam por el aumento de los espasmos nocturnos. Finalmente se inició un esquema de baclofeno oral, con una dosis máxima de 80 mg diarios, con mala respuesta.

Además del tratamiento de la espasticidad, se debe revalorizar control del dolor crónico. El dolor en pacientes con espasticidad es tratado con terapia física de base y una variedad de alternativas farmacológicas, cuya elección depende de la enfermedad desencadenante, de la severidad y del número de extremidades afectadas. Cuando la espasticidad es focal, las inyecciones de toxina botulínica suelen ser efectivas, especialmente en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple o en espasticidad posterior a enfermedad cerebrovascular^{17,18}. En la espasticidad focal también se han usado los bloqueos de nervio periférico con sustancias neurolíticas como alcohol¹⁹ o fenol en concentraciones menores al 5% para evitar un daño nervioso definitivo, con mejoría por periodos de 3 a 6 meses²⁰. Estos bloqueos tienen mayor éxito y seguridad cuando son guiados por electromiografía o ultrasonografía^{21,22}.

Si el compromiso es generalizado se recomiendan terapias sistémicas, entre ellas nuevamente las benzodiacepinas (diazepam, clonazepam), con efectos adicionales como sedación, somnolencia y riesgo de adicción, y los alfa-2 agonistas (clonidina, tizanidina), con la posibilidad de generar hipotensión, somnolencia y constipación. Los cannabinoides también han demostrado beneficio como antiespasmódico y analgésico, pero con múltiples efectos adversos²³. También hay reportes del uso de fenol en concentración neurolítica en bloqueos nerviosos. Para el tratamiento del dolor severo se pueden utilizar opiáceos fuertes²⁴.

El medicamento más ampliamente utilizado en pacientes con espasticidad es el baclofeno. Se indica en pacientes con esclerosis múltiple, trauma de cráneo, lesión medular y distonías²⁵. En niños se ha reportado ampliamente su utilidad en alteraciones neurológicas postraumáticas y parálisis cerebral^{26,27}.

El baclofeno tiene baja liposolubilidad, lo que disminuye su biodisponibilidad cuando es administrado por vía oral y tiene una baja capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica. La vida media con dosis únicas intratecales es corta, por lo que se requiere su administración de forma continua mediante la implantación de un catéter en el espacio subaracnoideo

espinal, conectado a una bomba de infusión continua implantada en el abdomen y con control externo del software²⁸.

El baclofeno oral es efectivo en el 55 al 96% de los pacientes. La incidencia de efectos adversos es del 10 al 75%. Los más comunes son somnolencia, debilidad excesiva, vértigo, alteraciones psicológicas, cefalea, náuseas, vómito, astenia, depresión, diarrea e hipotensión. El principal riesgo del tratamiento oral es el síndrome de abstinencia que produce convulsiones, alteraciones psiquiátricas e hipertermia. En casos severos puede producir rabdomiólisis e incluso la muerte²⁹. El mayor efecto adverso referido por la paciente fue la somnolencia y las alteraciones psicológicas. Debido a su ineficacia clínica, se inició tratamiento a través de la ruta intratecal.

El baclofeno intratecal actúa por medio de los receptores GABA_B de la médula espinal; fue aprobado en Estados Unidos para uso subaracnoideo en pacientes con espasticidad de origen espinal en 1992, y para espasticidad de origen cerebral en 1996. Está indicado en pacientes que no responden al tratamiento con baclofeno oral o que presentan efectos adversos no tolerables.

Una revisión sistemática publicada en la base de datos *Cochrane* apoya la efectividad del baclofeno intratecal en pacientes con espasticidad y la baja respuesta terapéutica con la tizanidina³⁰.

Para la administración continua de medicamentos intratecales se utilizan, desde hace más de 20 años, las BTI. Permiten una dosificación continua de medicamentos para el tratamiento de la espasticidad, el dolor crónico benigno y el dolor en el cáncer³¹.

El baclofeno intratecal se indica en pacientes que responden favorablemente a las dosis de pruebas. En la paciente del presente caso se realizaron únicamente 2 pruebas, debido a la mejoría tan significativa de la espasticidad. La dosis de prueba usualmente está en el rango de 25 a 100 µg en adultos y de 10 a 50 µg en niños, administrada en dosis única o en infusión continua mediante punción lumbar. El test con infusión continua precisa de la colocación de un catéter intratecal y una bomba externa, de manera que se modifica la dosis de manera más precisa y puede dejarse hasta un tiempo aproximado de 7 días, durante los cuales podemos modificar la dosis y comprobar su efectividad.

Las BTI deben ser implantadas en un quirófano con todas las técnicas de asepsia. La bomba es colocada en el tejido subcutáneo en la pared abdominal en adultos y subfacial en los niños, con el paciente en decúbito lateral. El uso del fluoroscopio puede ayudar a controlar el sitio exacto de colocación de la punta del catéter, que varía según el sitio anatómico comprometido. En pacientes con tetraparesia la punta del catéter debe ubicarse en la región cervicotorácica, tal y como se utilizó en la paciente.

La infusión del baclofeno puede ser en bolos, en infusión continua o una combinación de ambas. El seguimiento debe realizarse de manera periódica para poder establecer la dosis requerida, de acuerdo con la evaluación clínica de las escalas de espasticidad. La frecuencia de las recargas es determinada por la dosis y la concentración del medicamento; en promedio es cada 3 meses, máximo cada 6 meses.

Las complicaciones con la implantación de la bomba son más frecuentes en los niños, tales como formación de

seromas, hematomas, infección, rotura de la bomba o del catéter, migración o fractura del catéter y formación de pseudomeningocele. El mal funcionamiento de la bomba o el retardo en la recarga puede llevar a un síndrome de abstinencia, produciendo síntomas potencialmente peligrosos como disfunción respiratoria, rabdomiólisis, hipertensión o hipotensión y alteraciones de la coagulación. Se pueden producir granulomas en la punta del catéter, ocurriendo más comúnmente con otros medicamentos^{32,33}. Un estudio retrospectivo en 126 pacientes con terapia intratecal con baclofeno observó una prevalencia de delirio en el 9,5% de la muestra; de este 9,5%, el delirio era secundario a intoxicación en el 66,6% y a abstinencia en el 33,3%. Ningún paciente falleció como consecuencia de efectos adversos neurológicos³⁴. En un año de seguimiento, la paciente no presentó complicaciones neurológicas.

La tolerancia al baclofeno se observa en el 15 al 20% de los pacientes durante los primeros 12 meses de implantada la BTI. Heetla et al.³⁵ realizaron un seguimiento a 10 años en 37 pacientes con terapia intratecal. Todos requirieron aumento en la dosis de baclofeno durante los primeros 18 meses, y se mantuvieron con una dosis promedio de 350 µg diarios. El 22% de los pacientes desarrollaron tolerancia, definida como un aumento de la dosis mayor de 100 µg por año. La paciente presentada comenzó con una dosis de 50 µg durante 4 semanas, al cabo de las cuales requirió un aumento a 60 µg. Permaneció con esta dosis durante 6 meses, se aumentó a 75 µg y permaneció con la dosis estable durante el primer año.

Conclusiones

El uso del baclofeno mediante la implantación de bombas de terapia intratecal es una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de los pacientes con espasticidad severa y refractaria al tratamiento oral convencional, y logra mejorar de manera significativa la calidad de vida.

Financiación

La financiación de esta revisión es con recursos propios y con la asesoría de la Universidad CES, Medellín, Colombia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Ward AB, Kadies M. The management of pain in spasticity. *Disabil Rehabil.* 2002;24:443-53.
2. Mullarkey T. Considerations in the treatment of spasticity with intrathecal baclofen. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66 Suppl 5:14-22.
3. Habek M, Karni A, Balash Y, Gurevich T. The place of botulinum toxin in the management of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112:592-6.
4. Abolhasani H, Ansari NN, Naghdi S, Mansouri K, Ghotbi N, Hasson S. Comparing the validity of the Modified Modified

- Ashworth Scale (MMAS) and the Modified Tardieu Scale (MTS) in the assessment of wrist flexor spasticity in patients with stroke: Protocol for a neurophysiological study. *BMJ Open*. 2012;2, pii: e001394.
5. Park EY, Kim WH, Choi YI. Factor analysis of the WeeFIM in children with spastic cerebral palsy. *Disabil Rehabil*. 2012 (Epub ahead of print).
 6. Strommen JA. Management of spasticity from spinal cord dysfunction. *Neurol Clin*. 2013;31:269-86.
 7. Rekand T, Grønning M. Treatment of spasticity related to multiple sclerosis with intrathecal baclofen: A long-term follow-up. *J Rehabil Med*. 2011;43:511-4.
 8. Bakheit AM. The pharmacological management of post-stroke muscle spasticity. *Drugs Aging*. 2012;29:941-7.
 9. Zafonte R, Lombard L, Elovic E. Antispasticity medications: Uses and limitations of enteral therapy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004;83:50-8.
 10. Nandi PR. Pain in neurological conditions. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2012;6:194-200.
 11. Meythaler JM, Roper JF, Brunner RC. Cyproheptadine for intrathecal baclofen withdrawal. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84:638-42.
 12. Dones I, Nazzi V, Broggi G. The guidelines for the diagnosis and treatment of spasticity. *J Neurosurg Sci*. 2006;50:101-5.
 13. Oreja-Guevara C. Treatment of spasticity in multiple sclerosis: New perspectives regarding the use of cannabinoids. *Rev Neurol*. 2012;55:421-30.
 14. Leussink VI, Hussein L, Warnke C, Broussalis E, Hartung HP, Kieseier BC. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: The role of cannabinoids in treating spasticity. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012;5:255-66.
 15. Kheder A, Nair KP. Spasticity: Pathophysiology, evaluation and management. *Pract Neurol*. 2012;12:289-98.
 16. Tullman M. Symptomatic therapy in multiple sclerosis. *Continuum: lifelong learning in neurology. Mult Scler*. 2004;10:142-72.
 17. Shaw LC, Price CI, van Wijck FM, Shackley P, Steen N, Barnes MP, et al. Botulinum Toxin for the Upper Limb after Stroke (BoTULS) Trial: Effect on impairment, activity limitation and pain. *Stroke*. 2011;42:1371-9.
 18. Esquenazi A, Albanese A, Chancellor MB, Elovic E, Segal KR, Simpson DM, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of adult spasticity in the upper motor neuron syndrome. *Toxicon*. 2012;41-101.
 19. Lee DG, Jang SH. Ultrasound guided alcohol neurolysis of musculocutaneous nerve to relieve elbow spasticity in hemiparetic stroke patients. *NeuroRehabilitation*. 2012;31:373-7.
 20. Botte MJ, Abrams RA, Bodine-Fowler SC. Treatment of acquired muscle spasticity using phenol peripheral nerve blocks. *Orthopedic*. 1995;18:151-9.
 21. Sconfienza LM, Lacelli F, Bruno A, Serafini G. Ultrasound guidance can improve the outcome of botulinum toxin A injection. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2009;45:153.
 22. Py AG, Zein Addeen G, Perrier Y, Carlier RY, Picard A. Evaluation of the effectiveness of botulinum toxin injections in the lower limb muscles of children with cerebral palsy. Preliminary prospective study of the advantages of ultrasound guidance. *Ann Phys Rehabil Med*. 2009;52:215-23.
 23. Karst M, Wippermann S, Ahrens J. Role of cannabinoids in the treatment of pain and (painful) spasticity. *Drugs*. 2010;70:2409-38.
 24. Gevirtz C. Pain management of the patient with multiple sclerosis. *Topics in Pain Management*. 2008;23:1-5.
 25. Bhidayasiri R. Dystonia Genetics and Treatment Update. *Neurologist*. 2006;12:74-85.
 26. Francisco GE, Latorre JM, Ivanhoe CB. Intrathecal baclofen therapy for spastic hypertonia in chronic traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2007;21:335-8.
 27. Brochard S, Remy-Neris O, Filipetti P, Bussel B. Intrathecal baclofen infusion for ambulant children with cerebral palsy. *Pediatr Neurol*. 2009;40:265-70.
 28. Brennan PM, Whittle IR. Intrathecal baclofen therapy for neurological disorders: A sound knowledge base but many challenges remain. *Br J Neurosurg*. 2008;22:508-19.
 29. Dario A, Tomei G. A benefit-risk assessment of baclofen in severe spinal spasticity. *Drug Saf*. 2004;27:799-818.
 30. Taricco M, Adone R, Pagliacci C, Telaro E. Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000. Issue 2.
 31. Perez MR, Pulley SC. Intrathecal analgesia in cancer pain. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. 2010;14:10-8.
 32. Awaad Y, Rizk T, Siddiqui I, Roosen N, McIntosh K, Waines GM. Complications of intrathecal baclofen pump: Prevention and cure. *ISRN Neurol*. 2012;2012:575168.
 33. Magro E, Remy-Neris O, Seizeur R, Allano V, Quinio B, Dam-Hieu P. Bilateral subdural hematoma following implantation of intrathecal drug delivery device. *Neuromodulation*. 2011;4:179-81.
 34. Castaño B, Benito J, Pires F, Ferreira S, Lopez R, Vida J. Delirium secondary to intrathecal baclofen. *Spinal Cord*. 2009;47:477-80.
 35. Heetla HW, Staal MJ, Kliphuis C, van Laar T. The incidence and management of tolerance in intrathecal baclofen therapy. *Spinal Cord*. 2009;47:751-6.