Efectividad de baclofeno en el tratamiento de espasticidad de origen cerebral

Isabel López S.^{1,2}; Mónica Troncoso Sch.¹; María de los Angeles Avaria B.^{1,2}; Alvaro Clunes C.³; Marta Hernández Ch.¹

Baclofen in spastic cerebral palsy

Objetivos: to evaluate the effectiveness of baclofen versus placebo to reduce spasticity and improve motor function, functional autonomy, and self care. **Design:** prospective two stages, 6-week each, baclofen (1 to 2 mg • kg • day) and placebo (thiomine, 37.5 mg • d) cross over administration trial. **Subjects:** patients with spastic cerebral palsy living in a charity institution for invalid youngsters under medical care of a university associated public general hospital pediatric neurology clinic at metropoliton Santiago, Chile. Twenty persons aged 3 to 26 years with spastic cerebral palsy. **Measurements and results:** weekly assessments of skeletal muscle tone with the Ashworth scale (scored 1 to 5 from normal through severe rigidity) showed significant reduction of spasticity, from scores 3 or more in all patients at basal and 19/20 at placebo evaluations to ten patients achieving score 2 under baclofen treatment (Wilcoxon test $p < 0.05$). Improvement in spontaneous movement and in routine care management participation was observed in nine patients. No changes in motor function were recorded. Greater improvement was seen in patients with better intelligence levels and less severe motor dysfunction. **Conclusion:** baclofen should be considered a useful additional aid in the management of patients with spastic cerebral palsy. Further studies should be done to assess long term effects of baclofen on these patients.

(Key words: cerebral palsy, spastic, baclofen)

La frecuencia de parálisis cerebral (PC) se estima entre 1,5 y 2,5/1 000 nacidos vivos¹ y 1,2 a 2/1 000 en menores de 15 años². Alrededor de 65% de estos pacientes sufren espasticidad, siendo ésta uno de los factores que produce mas alteraciones de la función motora y complicaciones musculoesqueléticas. En nuestro medio los trastornos motores, que incluyen espasticidad, dan cuenta de un tercio de las consultas a neurología pediátrica³. La rehabilitación de estos pacientes requiere considerables recursos, que se destinan de preferencia a fisioterapia, cuyos beneficios no han sido claramente demostrados⁴⁻⁷; la cirugía ayuda a disminuir las limita-

ciones de movimientos articulares y mejorar las posibilidades de deambulaci6n de los niños afectados. No se ha dado suficiente relevancia al rol de fármacos antiespásticos como tratamiento adyuvante. Son tres los fármacos antiespásticos cuyo efecto ha sido demostrado en estudios controlados con doble ciego: dantroleno, diazepam y baclofeno⁸⁻¹¹.

Dantroleno es una sal sódica hidratada, clasificada como un relajador muscular directo, que al mismo tiempo reduce la fuerza muscular, por lo cual no puede esperarse que mejore el control motor, limitándose su empleo a pacientes postrados. Cuando se emplea por largo tiempo, puede causar hepatitis, crisis epilépticas o pericarditis. Diazepam actúa en la médula espinal facilitando la neurotransmisión mediada por receptores para el neurotransmisor ácido gama amino butírico (GABA). Su uso es limitado porque causa somnolencia, sedaci6n y dependencia.

Baclofeno (-(p-clorofenil)-GABA) es un mímico lipofílico del gama amino butirato, que actúa como relajador muscular de acci6n cen-

1. Médico, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Servicio de Neuropsiquiatría Infantil.

2. Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Facultad de Medicina, Campus-Centro, Universidad de Chile.

3. Kinesiólogo, Pequeño Cottolengo Obra Don Orione. Financiado por el Departamento Técnico y de Investigación (DTI), Universidad de Chile. Proyecto (M3613).

tral, primariamente inhibiendo gamamotoneuronas y reflejos espinales monosinápticos y polisinápticos¹². Aparte de su efecto antiespástico tiene propiedades analgésicas y reduce los problemas esfinterianos. Es bien tolerado, produce somnolencia pero comparativamente menos que diazepam. Su interrupción abrupta puede producir alucinaciones, convulsiones o diskinesias. Se ha ido ubicando como el antiespástico más usado, principalmente por vía intratecal, en adultos con espasticidad de origen medular¹³. Las referencias a su empleo en espasticidad de origen cerebral se limitan a algunas en que la administración oral o intratecal produjo cambios positivos¹⁴⁻¹⁶.

Para evaluar los efectos de baclofeno en la espasticidad debida a parálisis cerebral, se realizó un ensayo cruzado de administración oral del medicamento con tiamina o vitamina B1, compuesto del cual no se han descrito efectos sobre el tono muscular, a modo de placebo.

Pacientes y Método

El estudio se realizó en 20 pacientes institucionalizados del Pequeño Cottolengo Don Orione, portadores de parálisis cerebral espástica de grado moderado o severo¹⁷ y tres o más años de edad; que tuviesen márgenes de movilidad articular sobre 50% en la mayoría de las articulaciones estudiadas; no hubiesen sido sometidos en los últimos 6 meses a infiltraciones con fenol, cirugía o medicamentos destinados a modificar el tono, la postura o controlar contracturas; no estuviesen recibiendo fármacos sedantes que modifiquen el tono muscular y no tuviesen signos clínicos sugerentes de enfermedades progresivas en evolución. El límite mínimo de edad se estableció considerando que el trastorno motor tiene carácter evolutivo en la parálisis cerebral, de modo que un diagnóstico cierto sólo puede hacerse después de los dos años¹. Además, el examen neurológico es más uniforme y, por lo tanto, más comparable que en edades menores.

El estudio incluía inicialmente 21 sujetos, pero un varón fue excluido por sufrir frecuentes episodios intercurrentes de fiebre que obligaron a suspender los medicamentos, quedando la muestra constituida por 20 pacientes (11 mujeres) cuya edad era 10.28 ± 6.12 años, márgenes de 3 y 26 años. Dieciséis de ellos sufrían tetraparesia espástica y cuatro diplegia espástica. Quince tenían intensa disminución de la motilidad espontánea y prácticamente carecían de control postural; cuatro lograban sedestación y solamente una niña era capaz de marchar independientemente. Diecisiete pacientes tenían retardo psicomotor severo o profundo y tres moderado. Dieciséis sufrían epilepsia sintomática y estaban en tratamiento con fármacos anticonvulsivantes. La causa de la parálisis cerebral era presuntamente prenatal en ocho, perinatal en tres, postnatal en cuatro casos, mientras que la historia clínica no aporta-

ba antecedentes en los otros cinco enfermos. Los padres o tutores de cada paciente fueron informados en detalle acerca de las características del estudio, solicitándoseles consentimiento escrito para participar en él.

Los efectos de baclofeno oral (en comprimidos 10 mg) se compararon con los de tiamina (en comprimidos de 25 mg) de una manera cruzada. Los comprimidos de 25 mg de tiamina o vitamina B1 tienen la misma forma, tamaño y color que los de baclofeno, no parecen afectar el tono muscular, las reacciones de hipersensibilidad a ella son poco frecuentes y empleada durante 6 semanas en dosis de 12.5 mg cada 8 horas no tiene consecuencias adversas. La asignación de la secuencia de medicamento y placebo y el esquema administración de los fármacos estuvo a cargo exclusivo y en conocimiento de uno de los investigadores (MH). Diez pacientes fueron asignados arbitrariamente a la secuencia baclofeno-tiamina y diez a tiamina-baclofeno. Cada ensayo comprendió seis semanas. En la primera semana de administración de baclofeno se aumentó gradualmente la dosis a partir de 0.5 mg • kg • día en tres fracciones, hasta alcanzar una de mantención de 1 a 2 mg • kg • día, también en tres fracciones. Esta última dosis se mantuvo durante cuatro semanas, para reducirla luego gradualmente en la semana siguiente. La tiamina se administró en un esquema de medio comprimido tres veces al día (37.5 mg • día), durante un total de seis semanas. Ambas fases del ensayo se realizaron separadas por dos semanas en las que no se administró ninguno de los dos compuestos involucrados en el estudio.

Antes del ensayo se realizó a todos los pacientes un examen médico general y un examen neurológico. Además se realizó evaluación cualitativa del tono muscular mediante la Escala de Ashworth¹⁸, instrumento que consta de cinco categorías definidas (tabla I), de probada confiabilidad y reproducibilidad¹⁹. El tono muscular se evaluó en las articulaciones de codos, caderas, rodillas y tobillos, asignando calificaciones por separado a la flexión y a la extensión, excluyendo articulaciones con deformidad evidente o limitación del desplazamiento articular mayor a 50%. La calificación de Ashworth fue aplicada por tres de los investigadores (IL, MT, AC), quienes, tras un período de entrenamiento, lograron una confiabilidad interexaminador de 82%.

El desempeño motor se midió mediante la Escala de Función Motora Gruesa 20, diseñada para detectar cambios de ésta en niños con discapacidad física. Este instrumento

Tabla 1

Escala de calificación de espasticidad de Ashworth¹⁸

Grado	Descripción
1	No hay aumento de tono
2	Aumento leve del tono. Resistencia al flexar o extender el segmento afectado.
3	Aumento moderado del tono. El segmento afectado aún se flexa con facilidad
4	Aumento considerable de tono. Dificultad en movimientos pasivos
5	Segmento afectado rígido en flexión y en extensión

incluye 85 aspectos de motricidad gruesa (en posiciones supino, prono, con cuatro apoyos, sentado, de pie, caminando, escalando), que se clasifican en cuatro categorías de 0 (no puede iniciar) hasta 3 puntos (completa independientemente), con un total de 255. En este caso la escala se tradujo a actividades de la vida diaria (AVD), evaluando la capacidad y autonomía de los sujetos en alimentación, aseo, abrigo y movilización y se aplicó consultando sobre ellas a las personas directamente encargadas del cuidado de ellos.

Durante todo el ensayo los pacientes fueron objeto de estrechos controles pediátricos y de enfermería, que permitieron registrar enfermedades intercurrentes, convulsiones o efectos laterales atribuibles a los fármacos administrados. Las evaluaciones se realizaron siempre en el mismo lugar y hora, procurando mantener la temperatura ambiente en alrededor de 20° C. El tono muscular se midió en las semanas 2, 3, 4, y 5 de cada ensayo, vale decir, ocho veces en cada paciente. La calidad de las actividades motora y de la vida diaria se midió en la semana 5 de cada fase del ensayo.

En cada paciente se compararon los resultados obtenidos en la evaluación inicial, bajo baclofeno y placebo. En cada evaluación de tono muscular se calculó un puntaje global promediando las categorías obtenidas en cada articulación. Luego se calculó el promedio de las cuatro mediciones efectuadas durante el tratamiento con baclofeno y las cuatro con placebo y se compararon los resultados de las dos fases mediante la prueba no paramétrica para diferencias de categorías de signo t de Wilcoxon para los pares de evaluaciones efectuadas en cada semana, con el objeto de estimar el momento de mayor efecto y para los promedios de todos ellos en cada fase. Se comparó la proporción de pacientes en cada rango de la escala de Ashworth en la medición inicial y en las dos fases del ensayo y la proporción de los cambios observados con respecto a la basal inicial mediante la prueba de chi cuadrado. También se analizó el efecto del orden de las fases del ensayo, edad, intensidad del déficit motor, severidad del retardo mental y dosis de baclofeno sobre los resultados obtenidos. Los efectos en la función motora gruesa se analizaron comparando el puntaje bruto obtenido en las tres evaluaciones, con una prueba de t pareado para diferencias de promedios. Para valorar los cambios en las actividades de vida se compararon las proporciones de pacientes que mostraban cambios en el grado de dependencia o de dificultad durante cada fase con respecto a la basal.

Resultados

De 20 pacientes estudiados, tres sufrieron náuseas y vómitos asociados al aumento inicial de la dosis de baclofeno, debiendo prolongarse el tiempo necesario para alcanzar las dosis definidas como terapéuticas. No se registraron cambios en el estado general, aumento en la frecuencia de crisis o de enfermedades intercurrentes atribuibles a los fármacos durante las fases del ensayo o en los períodos de retirada de medicamentos.

Siete de 180 evaluaciones de tono muscular realizadas en diferentes pacientes fueron desechadas: tres en la fase de placebo y una en la de baclofeno debido a enfermedades intercurrentes que modificaban significativamente el estado del paciente y otras tres en la de baclofeno por no haberse alcanzado al momento de la primera evaluación una dosis de al menos 1 mg • kg • día. La intensidad de la espasticidad disminuyó en un número significativamente mayor de pacientes en la fase de baclofeno que con tiamina (prueba t: 46, $p < 0,05$), encontrándose diferencias significativas entre las dos fases del ensayo en las semanas 2 y 3, pero no significativas para las semanas 4 y 5 (tabla 2). La intensidad basal de la espasticidad era de grado 3 de la escala de Ashworth o mayor en todos los pacientes y en 19 de los 20 durante la fase de placebo con tiamina, pero disminuyó significativamente en la de baclofeno, donde 10 de los 20 pacientes ($p < 0,01$) mostraban espasticidad grado 2 o menor (tabla 3). El análisis de las variables edad, severidad inicial de la espasticidad y secuencia de ensayos no mostró influencias significativas en relación al efecto del tratamiento. No se observaron diferencias entre dosis de 1 y 2 mg • kg • día, hecha la salvedad que los tres casos en que no se alcanzaron dosis de al menos 1 mg • kg • día durante la segunda semana de la fase de baclofeno no fueron considerados en el análisis correspondiente. Los tres niños con menor alteración del área cognitiva mostraban inicialmente espasticidad de grado mayor de 3 y en algunos segmentos de grado 4.

Tabla 2

Comparación del cambio en la espasticidad (t) entre las fases de tratamiento con placebo y baclofeno en las semanas 2 a 5 de cada ensayo

Semana	n*	t	p
2	15	22	< 0,05
3	20	48	< 0,05
4	19	55	ns
5	19	52	ns
Total	20	46	< 0,05

* n: varía por exclusión de siete evaluaciones de tono (ver texto).

p: prueba de Wilcoxon para diferencias de rango.

Tabla 3

Distribución de los pacientes según grado de espasticidad (Escala de Ashworth) en la evaluación inicial y en las fases de tratamiento con placebo y baclofeno

Ashworth* Grados	Basal (n)	Placebo (n)	Baclofeno (n)
1	0	0	0
2	0	1	10
3	9	11	9
4	10	8	1
5	1	0	0

* promedio de los segmentos examinados

Basal / Placebo : X2: 2,4 ns

Basal / Baclofeno : X2: 18,4 p < 0,01

Placebo/ Baclofeno : X2: 13,0 p < 0,01

junto con intenso aumento de tono y dificultades en las movilizaciones pasiva y activa: todos se beneficiaron durante la fase de baclofeno con cambios que los llevaron a un grado de 2 o leve resistencia del segmento afectado.

El desempeño en función motora estaba severamente disminuido en todas las evaluaciones basales, con calificaciones de $35,5 \pm 47,1$ para el conjunto de los pacientes, cercano a 13% de la calificación total de la escala y a 17% de lo esperado en un niño normal de 3 años. Sólo en una paciente, con diplegia espástica moderada, fue posible aplicar todos los ítems de la escala. En ninguna de las fases del ensayo se observó cambios en la calificación promedio del grupo, pero en tres casos de menor compromiso cognitivo y mayor control motor que el promedio (EI: 54, 66, 212) se registraron aumentos de 27, 14 y 11 puntos en la fase de baclofeno, que se reflejó, en uno por inicio de marcha con apoyo, en otro por mejor control del tronco y en marcha algo más expedita en la tercera paciente.

Se observaron cambios favorables en actividades de vida diaria en 9/20 pacientes durante la fase con baclofeno y en 3/20 durante la de placebo, coincidiendo con aquellos en que disminuyó la espasticidad. Los cambios consistieron en mayor facilidad para estirarse y durante los cambios de ropa, más movilidad espontánea y en una niña aumento de la autonomía para alimentarse.

Comentario

Los ensayos abiertos con antiespásticos son difíciles por la subjetividad de las apreciaciones de evaluadores y padres¹⁴. Para observaciones más objetivas los estudios deben ser ciegos y los instrumentos y procedimientos estándares. La movilización pasiva repetida de los segmentos corporales, la temperatura ambiente, las emociones y las condiciones generales producen cambios del tono muscular en los pacientes espásticos, por lo que deben ser uniformes en el momento de la evaluación. Las posiciones en que se evalúa cada segmento también deben ser estándar, ya que modifican la percepción de la resistencia a la movilidad^{14, 21}.

Los resultados obtenidos en este ensayo muestran un efecto favorable de baclofeno sobre la espasticidad, en concordancia a lo reportado por otros autores^{14, 15}. El número basal de 11 pacientes con espasticidad de categoría 4 o más se redujo a sólo uno en la fase de baclofeno, versus ocho en fase de placebo, con un traspaso paralelo de pacientes a la categoría 2, de menor espasticidad durante la administración del medicamento. La magnitud del cambio producido por el baclofeno es también mayor que con placebo. Si bien en otras experiencias se han obtenido resultados aun más acentuados, éstos pueden atribuirse en parte a la severidad de las alteraciones de nuestros pacientes y a la condición de institucionalización. Se ha sugerido¹⁴ que la menor edad podría ser un factor favorable, lo que no comprobamos en nuestra serie, tal vez por las características de la muestra. En cambio el menor daño intelectual y motor parecen favorecer un efecto útil de los antiespásticos. La ausencia de diferencias en los efectos de baclofeno a dosis entre 1 y 2 mg • kg • día sugiere que en futuros estudios pudiese ser conveniente titular éstas en niveles mayores. Cabe señalar que en los pacientes que recibían dosis menores a 1 mg • kg • día en la primera evaluación, por presentar efectos laterales, no se registraron cambios en la magnitud de la espasticidad o en las actividades de vida diaria.

La ausencia de cambios significativos en el control motor puede deberse a diferentes factores. En primer término, la severa discapacidad mental y motora de los pacientes estudiados, la mayoría de ellos no funcionales y dependientes

de otra persona para satisfacer necesidades básicas. En segundo término, la condición de vivir en una institución de caridad que no dispone de un sistema de rehabilitación continua, a lo que posiblemente se agrega un componente de privación afectiva. La brevedad del seguimiento y la naturaleza del ensayo, diseñado para evaluar un efecto inmediato, principalmente sobre el tono muscular, no favorecen la consecución de objetivos de mayor plazo y que requerirían intervenciones más integrales con resultados más tardíos, como serían los cambios en el control motor, a lo que hacen excepción los pacientes con menor deterioro motriz e intelectual. Los beneficios para las actividades de la vida diaria, si bien modestos, representan para estos pacientes una mejoría significativa en su calidad de vida, cumpliéndose así con uno de los objetivos planteados.

El uso de fármacos como coadyuvantes en el manejo de los niños con parálisis cerebral tiene como principal objetivo mejorar la calidad de vida de los pacientes, aliviando las molestias derivadas de la espasticidad, y las habilidades motoras en tanto éstas son vía de acceso a la exploración del medio y a la funcionalidad. Así, pues, mientras en algunos casos es conveniente reducir la espasticidad excesiva para evitar posiciones forzadas, mejorar la movilidad o facilitar los cuidados del paciente, en otros la alteración es un elemento favorable, como en muchos en que permite la bipedestación y la marcha: en ellos no está indicado tratar de disminuirla con fármacos u otros medios¹⁴.

La administración intratecal de baclofeno en pacientes con parálisis cerebral produce disminución del tono muscular, aunque preferentemente de extremidades inferiores¹⁶, y su empleo continuo y prolongado reduce la espasticidad de causa medular y mejora la funcionalidad de estos pacientes, pero es un procedimiento caro y con frecuentes complicaciones^{22, 23}. No conocemos estudios que exploren el efecto de tratamientos orales a largo plazo con antiespásticos, sin embargo, si se demuestran efectos positivos sobre el tono muscular en períodos cortos, es posible que pudiesen tener utilidad en la prevención de deformidades y retracciones. Nuestros resultados sugieren que el baclofeno oral puede ser útil como parte del tratamiento de pacientes con espasticidad de origen central y estimulan a continuar en la evaluación comparati-

va, con otras vías de administración¹⁶, agentes y procedimientos destinados a disminuir la espasticidad^{24, 25}.

Resumen

Propósito: comparar la efectividad de baclofeno y un placebo para disminuir la espasticidad, mejorar la función motora, autonomía funcional y participación en sus cuidados diarios. **Diseño:** prospectivo, cruzado, de administración de baclofeno (1 a 2 mg • kg • día) y placebo (tiamina, 37,5 mg • día) en dos fases de seis semanas cada una. **Situación:** pacientes con parálisis cerebral de una institución privada para el cuidado de inválidos, bajo control y tratamiento en la unidad de neurología pediátrica del Hospital Clínico San Borja-Arriarán, en Santiago metropolitano. Veinte personas de 3 a 26 años de edad, con parálisis cerebral espástica. **Mediciones y resultados:** en la evaluación inicial del tono muscular con la escala de uno (normal) a cinco puntos (rigidez severa) de Ashworth, todos los pacientes tenían puntajes de espasticidad iguales o mayores a 3, lo que no cambió bajo placebo, pero disminuyó significativamente durante el tratamiento con baclofeno, en que el tono bajó en 10 casos a puntaje 2 (prueba de Wilcoxon $p < 0,05$). En nueve pacientes mejoraron la movilidad espontánea y el desempeño en sus cuidados de rutina en la fase de baclofeno. No se registraron cambios en la función motora gruesa. Los beneficios fueron mayores en los pacientes con menores deterioros intelectual y motor, en todos los aspectos. El baclofeno puede ser un tratamiento auxiliar útil en pacientes con parálisis cerebral espástica y merece ser evaluado en ensayos de mayor duración.

(Palabras clave: parálisis cerebral espástica, baclofeno.)

Agradecimientos

A los pacientes y sus familias. Al personal, profesionales y religiosos del Pequeño Cottoleño Obra Don Orione, Cerrillos. A Laboratorios Ciba-Geigy Chile, que suministró los medicamentos.

Referencias

1. Kuban KCK, Leviton A: Cerebral palsy. *New Engl J Med* 1994; 330: 188-195.

2. Nelson K, Swaiman K, Russman B: Cerebral Palsy. In: Pediatric Neurology, ed. por KF Swaiman, Mosby-Year book Inc., 1994; 471-488.
3. Novoa F, Avaria MA, Troncoso L: El uso del tiempo en un policlínico de Neurología. VIII Reunión Anual de la Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia, Santiago, 1990.
4. Paine RS: On the treatment of cerebral palsy. The outcome of 177 patients, 74 totally untreated. *Pediatrics* 1962; 29: 605-607.
5. Wright T, Nicholson J: Physiotherapy for the spastic child: An evaluation. *Dev Med Child Neurol* 1973; 15: 146-163.
6. Pulmer FB, Shapiro BK, Watchel RC, et al: The effects of physical therapy on cerebral palsy. *New Engl J Med* 1988; 318: 803-808.
7. Dunkeld Turnbull J: Early intervention for children with or at risk of cerebral palsy. *Am J Dis Child* 1992; 147: 54-59.
8. Young R, Delwaide PJ: Spasticity (first of two parts). *New Engl J Med* 1981; 304: 28-33.
9. Young R, Delwaide PJ: Spasticity (second of two parts). *New Engl J Med* 1981; 304: 96-99.
10. Davidoff RA: Antispasticity drugs: Mechanisms of action. *Ann Neurol* 1985; 17: 107-116.
11. Delwaide P: Oral treatment with current muscle relaxants. In: Treating spasticity: pharmacological advances. Ed. por David Marsden. Hans Huber Publishers, 1989: 31-37.
12. Bittiger H: Basic aspects of inhibitory transmitter aminoacids in spasticity and pain. In: Treating spasticity: pharmacological advances. Ed. por David Marsden. Hans Huber Publishers, 1989: 20-30.
13. Armstrong R: Intrathecal baclofen and spasticity: What do we know and what do we need to know. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 739-745.
14. Milla PJ, Jackson ADM: A controlled trial of baclofen in children with cerebral palsy. *J Int Med Res* 1977; 5: 398-404.
15. Milanov IG: Mechanisms of baclofen action on spasticity. *Acta Neurol Scand* 1992; 85: 305-310.
16. Albright AL, Cervi A, Singletary J: Intrathecal baclofen for spasticity in cerebral palsy. *JAMA* 1991; 265: 1418-1422.
17. Mineur WL: A classification of cerebral palsy. *Pediatrics* 1956; 18: 841-842.
18. Ashworth B: Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner* 1964; 192: 540-542.
19. Kin Chung Lee: The Ashworth scale. A reliable and reproducible method of measuring spasticity. *Neurology* 1989; 39: 143.
20. Russell DJ, Rosenbaum PL, Cadman DT, Gowland C, Hardy S, Jarvis S: The gross motor function measure: a means to evaluate the effects of physical therapy. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31: 341-352.
21. Price R, Lehman JF, Boswell-Bessette Sh, Burleigh A, de Lateur BJ: Influence of cryotherapy on spasticity at the human ankle. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 300-304.
22. Ochs G, Struppler A, Meyerson BA, et al: Intrathecal baclofen for long-term treatment of spasticity: a multicentre study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1989; 52: 933-939.
23. Meythaler JM, Steers WD, Tuel SM, Cross LL, Haworth CS: Continuous intrathecal baclofen in spinal cord spasticity. *Am J Phys Med Rehabil* 1992; 71: 321-327.
24. Sandford PR, Spengler SE, Sawasky KB: Clonidine in the treatment of brainstem spasticity. *Am J Phys Med Rehabil* 1992; 71: 301-303.
25. Calderón-González R, Calderón-Sepúlveda R, Rincón-Reyes M, García-Ramírez J, Mino-Arango E: Botulinum toxin A in management of cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 1994; 10: 284-288.