

AGENTES ANTIESPÁSTICOS PARA LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Shakespeare DT, Young CA, Boggild M



Fecha de la enmienda más reciente: 29 de junio de 2000
Fecha de la enmienda significativa más reciente: 17 de agosto de 2000

Esta revisión debería citarse como: Shakespeare DT, Young CA, Boggild M. Agentes antiespásticos para la esclerosis múltiple. En: *La Cochrane Library plus en español*. Oxford: Update Software.

RESUMEN

Antecedentes

La espasticidad es un problema frecuente en los pacientes con esclerosis múltiple (EM) a los que causa dolor, espasmos, déficits funcionales y dificultades en el cuidado de enfermería. Existen diversos medicamentos, administrados por vía oral y parenteral, disponibles para su tratamiento.

Objetivos

Evaluar la eficacia absoluta y comparativa y tolerancia de los agentes antiespásticos en los pacientes con esclerosis múltiple.

Estrategia de búsqueda

Los ensayos controlados y aleatorios (RCTs por *Randomised controlled trials*) de agentes antiespásticos se identificaron con el uso de MEDLINE, EMBASE, las bibliografías de artículos relativos al tema, comunicaciones personales, búsquedas manuales de revistas especializadas y por medio de la información suministrada por compañías farmacéuticas.

Criterios de selección

Ensayos doble ciego, aleatorios, controlados (controlados con placebo o estudios comparativos), de por lo menos siete días de duración.

Recopilación y análisis de datos

Dos revisores independientes recolectaron los datos y resumieron los hallazgos. Los datos que faltaban se recogieron por correspondencia con los investigadores principales. No se realizó metanálisis debido a que las medidas de resultado eran inadecuadas y a los problemas metodológicos de los estudios revisados.

Resultados principales

Los criterios de selección fueron cumplidos por veintitrés estudios controlados con placebo (que usaron: baclofeno, dantroleno, tizanidina, toxina botulínica, vigabatrina, prazepam y treonina) y trece estudios comparativos. Solamente trece de estos estudios usaron la escala de Ashworth, de los cuales, solamente tres de los seis ensayos controlados con placebo y ninguno de los siete estudios comparativos mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los productos probados. Los espasmos y los otros síntomas, así como la impresión general del estado del paciente, fueron evaluados solamente con el uso de calificadores no validados y los resultados de las evaluaciones funcionales no fueron concluyentes.

Conclusiones del revisor

La eficacia absoluta y comparativa, así como la tolerancia de los agentes antiespásticos en la esclerosis múltiple, cuentan con escasa documentación y no se pueden hacer recomendaciones para guiar su indicación. Debe alcanzarse una mejor comprensión de los fundamentos del tratamiento, de las manifestaciones del síndrome de la neurona motora superior y deben desarrollarse medidas sensibles y validadas de la espasticidad.

Esta revisión debería citarse como:

Shakespeare DT, Young CA, Boggild M Agentes antiespásticos para la esclerosis múltiple. En: *La Cochrane Library plus en español*. Oxford: Update Software.

ANTECEDENTES

La espasticidad, se define como "un trastorno motor caracterizado por un incremento, dependiente de la velocidad, de los reflejos de extensión tónicos (tono muscular), con sacudidas exageradas de los tendones, que resulta de la hiperexcitabilidad del reflejo de extensión, como un componente del síndrome de la neurona motora superior" (Lance, 1980); constituye un problema significativo para alrededor del 60% de los pacientes con EM (Smith, 1991). Reduce la movilidad de estos pacientes, hace que su transportación sea más difícil, se asocia a espasmos musculares dolorosos y a debilidad, y predispone al desarrollo de contracturas.

Algunos medicamentos como el diazepam, el dantroleno y la tizanidina han sido usados frecuentemente con la intención de reducir la espasticidad y se ha reportado que otros muchos tienen algún efecto contra la espasticidad. Todos estos medicamentos tienen diferentes mecanismos de acción y diferentes perfiles de efectos secundarios, que pudieran limitar su utilidad. De ahí, que es importante documentar la eficacia y tolerabilidad de estos agentes para poder guiar racionalmente su prescripción y para sugerir nuevas direcciones para investigaciones futuras sobre el manejo de este difícil problema.

El único método ampliamente usado para determinar el grado de la espasticidad es su evaluación clínica, con el uso de la escala ordinal de Ashworth (Ashworth, 1964; Wade, 1992), la cual asigna calificaciones de 1 a 4, en dependencia de la dificultad de movilizar pasivamente el miembro de un paciente en estado de relajación. No obstante, dicho método no distingue si las causas de resistencia al movimiento son dependientes o no de los reflejos. (Perry, 1993) y no tiene una clara relación con la discapacidad funcional (la cual claramente puede estar afectada por muchos otros factores), o con la ocurrencia de espasmos musculares dolorosos. Adicionalmente, la función pudiera estar ayudada en cierta medida por la espasticidad (por ejemplo, la marcha puede ser posible a pesar de la debilidad de las piernas, si la espasticidad ayuda a mantener la postura en contra de la gravedad). De ahí que para evaluar el efecto de la espasticidad sobre un paciente (y por ende el papel de los tratamientos contra la espasticidad) se requiere el uso de diversas medidas de resultado.

OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión fue evaluar la eficacia absoluta y comparativa y tolerancia de los agentes antiespásticos en los pacientes con EM.

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Se analizaron aquellos ensayos que eran doble ciego, aleatorios, controlados (RCTs), con tratamientos de más de 7 días de duración, que contaban con controles con placebo o en los que se comparaban dos o más agentes. Se excluyeron los ensayos cuasi aleatorios, los no aleatorios y los no cegados. Los ensayos cruzados se incluyeron y se contactó a los autores para recabar información sobre los resultados de cada uno de los periodos del estudio.

Tipos de participantes

Se incluyeron los pacientes con un diagnóstico de EM definido clínicamente (Poser, 1983), en cualquier estadio de su enfermedad y que presentaban espasticidad de cualquier grado. Se excluyeron los pacientes que se encontraban dentro del primer mes de una recaída. Se excluyeron los estudios en los que se encontraban pacientes con otros diagnósticos, a no ser que se pudiera obtener la información sobre los pacientes con EM de los datos publicados o por medio de contacto con los autores.

Tipos de intervención

Los medicamentos revisados fueron: baclofeno (administrado por vía oral o intratecal), diazepam, dantroleno, tizanidina, treonina, clonidina, 3,4-diaminopiridina, ciproheptadina, progabide, gabapentina, vigabatrina, oxcarbazepina, ketazolam y toxina botulínica. Se buscó información que sirviera para controlar otros factores que pudieran afectar la espasticidad (incluyendo el uso de otros medicamentos (en particular, benzodiazepinas, agentes antipsicóticos y antidepresivos), regímenes de fisioterapia, el estado de ánimo de los pacientes, enfermedades intercurrentes y otras enfermedades).

Tipos de medidas de resultado

1. Escala de Ashworth (evaluada a doble ciego)

2. Evaluación funcional (con el uso de la escala ampliada del estado de discapacidad de Kurtzke, "Kurtzke Expanded Disability Status Scale"(EDSS)(Kurtzke, 1983))

3. El estado funcional y el recuento de la frecuencia de espasmos musculares, informado por el paciente
4. Informes de efectos secundarios

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Ver: Cochrane Multiple Sclerosis Group estrategia de búsqueda

Ver: Estrategia de búsqueda del Grupo Colaborador de Revisión (*Collaborative Review Group*).

Los ensayos relacionados con el tema fueron identificados por medio de los siguientes mecanismos:

1. Búsqueda en MEDLINE (de 1966 a 1999 inclusive), con el uso de la estrategia de búsqueda de ensayos controlados y aleatorios de Dickersin y Larson (1995), especificando los términos "*spasticity*" y "*multiple sclerosis*".
2. Búsqueda en EMBASE (de 1988 a 1999 inclusive) con el uso de una estrategia similar que la descrita en 1.
3. Listas de referencias de las revisiones publicadas sobre el control de los síntomas en la esclerosis múltiple y de los RCTs identificados.
4. Comunicación personal con los primeros autores de ensayos relacionados con el tema o de revisiones y con otros expertos en esclerosis múltiple.
5. Productores de baclofeno (Novartis), dantroleno (Proctor y Gamble), tizanidina (Athena), gabapentina (Parke-Davis Medical), vigabatrina (Hoechst Marion Roussel), toxina botulínica (Allergan & Ipsen) y de cualquier otro medicamento identificado en los RCTs sobre este tema.
6. Búsqueda manual en las siguientes revistas: *Multiple Sclerosis*, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*.
7. Registro de Ensayos Especializados del Grupo Cochrane de Esclerosis Múltiple (*Cochrane Multiple Sclerosis Group*) (hasta 1/2000).
8. Base de datos Central de la Colaboración Cochrane y otras bases de datos de la Biblioteca Cochrane (The Cochrane Library) (hasta 1/2000).
9. Registro Nacional de Investigaciones del Servicio Nacional del Salud (*National Research Register NRR*) incluyendo el "Directorio de Ensayos Clínicos del Congreso de Investigaciones Médicas (*Medical Research Council Clinical Trials Directory*) (hasta la edición 2,1999).

Los ensayos no publicados fueron identificados con el uso de las estrategias 4, 5 y 9 anteriormente señaladas.

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Dos revisores independientes examinaron los títulos y los resúmenes de los artículos identificados por medio de las anteriores estrategias, con vistas a identificar los estudios que cumplían los criterios de inclusión previamente definidos. El acuerdo fue alcanzado por consenso después de evaluar el texto completo del trabajo y de contactar con los autores en busca de información adicional, cuando fue necesario. A continuación, dos revisores independientemente resumieron las características de los pacientes y de los estudios (incluyendo las dosis empleadas, la duración del ensayo y las medidas de resultado usadas) y los resultados (como se definió anteriormente). Los resultados finales se alcanzaron por consenso.

Se evaluó la calidad metodológica poniendo especial atención a: si los pacientes estaban realmente asignados al azar a los grupos de estudio; si los pacientes, el equipo que atendía al paciente y los evaluadores de la espasticidad, estaban realmente ciegos al tratamiento empleado; si los grupos eran realmente idénticos en términos del estadio de la enfermedad y el nivel de la espasticidad antes de iniciar el tratamiento, el progreso de la enfermedad durante el ensayo (v.g. número de recaídas), otros tratamientos farmacológicos coincidentes, empleo de tratamientos no farmacológicos de la espasticidad (v.g. fisioterapia), metodología de evaluación de la espasticidad y efectos secundarios.

El análisis de los resultados se realizó sobre la base del tipo "intención de tratar" (*intention-to-treat analysis*). La primera tarea de la revisión fue la de resumir los hechos relativos a la eficacia y la tolerancia de los distintos regímenes de tratamiento, documentando el cambio en las calificaciones de la escala de Ashworth, la escala EDSS, el recuento de la frecuencia de los espasmos musculares y de la información sobre efectos secundarios en los grupos de estudio. Se planearon análisis de heterogeneidad comparando los *log-odds ratios* de las calificaciones de las escalas de Ashworth y del EDSS, calculados de acuerdo a un modelo de diferencias proporcionales (Whitehead & Jones, 1994).

Se planeó intentar llevar a cabo un metanálisis de los resultados de la escala Ashworth. Como estos datos se encuentran en una escala ordinal, se pensó que lo más apropiado sería analizar los datos de pacientes individuales, usando un modelo de diferencias proporcionales (Whitehead & Jones, 1994), lo cual sería más apropiado que tratarlos simplemente como si se tratara de una escala continua. Se planearon análisis de sensibilidad para investigar el efecto de la calidad metodológica y de la gravedad de la espasticidad sobre los resultados de los ensayos. Los resultados de los diferentes periodos de los ensayos con diseño cruzado fueron incluidos cuando los datos estaban disponibles. Se planeó realizar análisis de heterogeneidad para investigar el efecto de incluir solamente el primer periodo de los ensayos con diseño cruzado.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Treinta y seis de los 151 estudios identificados cumplían los criterios de inclusión (ensayos controlados aleatorios, doble ciego, de al menos siete días de duración)

1. Baclofeno oral *versus* placebo

Se revisaron cuatro estudios de diseño cruzado (Brar,1991;Feldman, 1978;Sawa,1979; Basmajian2,1974) y un estudio de grupos paralelos (Sachais,1977). Se usaron diversas dosis diarias de baclofeno: tres estudios usaron 60-80 mg de baclofeno, Brar (1991) usó 20 mg, y Basmajian2 (1974) tituló la dosis de acuerdo con el efecto (pero no se presentaron las dosis finales usadas). Brar comparó los efectos del baclofeno y del placebo con y sin un programa estandarizado asociado de ejercicios de estiramiento. Solamente Brar informó haber usado la escala de Ashworth.

2. Dantroleno *versus* placebo

Se revisaron tres ensayos de diseño cruzado (Gelenberg, 1973; Luisto, 1982; Sheplan, 1975) y un ensayo de grupos paralelos (Tolosa,1975). Ningún estudio informó haber usado la escala de Ashworth.

3. Tizanidina *versus* placebo

Se revisaron tres ensayos de grupos paralelos (Smith (1),1994; UKTTG, 1994; Lapierre,1987) con el uso de hasta 36mg de tizanidina, pero solamente dos de ellos informaron el uso de la escala de Ashworth (Smith(1), 1994; UKTTG, 1994). No hemos podido obtener detalles adicionales sobre dos estudios no publicados (DS0502 y AN021-001) descritos en Wallace (1994).

4. Toxina botulínica *versus* placebo

Se identificaron tres estudios que evaluaron el uso de la toxina botulínica (TB) (Grazko, 1995; Hyman, 1997; Snow, 1990). Dos evaluaron pacientes con espasticidad del aductor del muslo y uno (Grazko,1995) evaluó cuatro pacientes con espasticidad de la parte inferior de la pierna y un paciente con espasticidad de la parte superior de la pierna.

5. Vigabatrina *versus* placebo

Se identificaron dos ensayos de diseño cruzado no publicados (Tell, 1981; Joder-Ohlenbusch, 1984) usando 2-3 g diarios de vigabatrina; solamente el último de los mencionados empleó la escala de Ashworth.

6. Otros medicamentos evaluados en ensayos controlados con placebo.

Fueron identificados, un estudio cruzado para evaluar prazepam (Levine(1),1969), tres para evaluar progabide (Bovier,1985; Mondrup(1),1984; Rudick,1987), uno para broliteno (Perkin, 1976), y uno para L-treonina (Hauser,1992). Los ensayos sobre progabide y broliteno fueron omitidos de la revisión, ya que estos productos no se usan en la terapéutica debido a su toxicidad. Solamente Hauser informó el uso de la escala de Ashworth.

7. Comparación del baclofeno y la tizanidina

Se revisaron seis estudios de grupos paralelos (Chrzanowski, 1981; Smolenski, 1981; Stien, 1987; Eysette, 1988; Wuthrich, 1981; Pellkofer, 1989 y uno de diseño cruzado (Bass, 1988), en los que se usaron dosis de baclofeno hasta 90mg y de tizanidina hasta 36mg. Pellkofer también incluyó un grupo tratado con tetrazepam. Solamente Smolenski, Stien y Pellkofer informaron el uso de la escala de Ashworth. Wallace (1994) informa que Chrzanowski (1981) & Wuthrich(1981) usaron la escala de Ashworth, pero en los informes de las investigaciones no publicadas solamente se presentan los cambios en el grado de la espasticidad. No ha sido posible conseguir información adicional sobre un estudio no publicado (Wickstrom,1987).

8. Otros estudios comparativos

From (1975) presentó un estudio cruzado para comparar baclofeno (30-120mg; promedio 61.2mg) y diazepam (10-40mg; promedio 26.8mg). Schmidt (1975) informó un estudio cruzado de cuatro vías para comparar dosis altas y bajas de diazepam (8mg y 20 mg respectivamente) y dantroleno (100 mg y 300 mg respectivamente). Basmajian1 (1984) y Basmajian3 (1986) describieron dos estudios cruzados para comparar las dos benzodiazepinas, ketazolam y diazepam. Rinne (1980) describió tres ensayos comparativos, pero solamente uno limitado a pacientes con EM, un estudio de grupos paralelos en el que se comparaba la tizanidina (máximo 18mg) y el diazepam (22.5mg) en 30 pacientes. Jellinger(1983) publicó un estudio cruzado para comparar la tizanidina con el diazepam. Solamente From y Rinne informaron haber usado la escala de Ashworth.

CALIDAD METODOLÓGICA

1. baclofeno por vía oral *versus* placebo

Solamente Brar(1991) seleccionó pacientes con EM clínicamente bien definida y ninguno de los ensayos describió el método de asignación al azar usado. Sawa(1979) incluyó pacientes con mielopatía crónica, que supuso que era EM. La mayoría excluía pacientes con condiciones que se prestaban a confusión, pero Sachais(1977) incluyó pacientes cuya espasticidad había tenido variaciones en el mes previo al ensayo. Todos los ensayos cruzados con excepción del de Brar(1991) incluían un periodo de lavado entre los grupos del ensayo, pero solamente Brar(1991),Feldman(1978) y Basmajian2(1974) presentaron intentos de estandarizar la evaluación de la espasticidad. Solamente Brar(1991) empleó medidas de resultado validadas (escala de Ashworth, dinamómetro isoquinético Cybex (Bohannon,1987), y un cuestionario para la evaluación subjetiva del estado funcional, adaptado del " Registro Mínimo de Discapacidad para la EM"(*Minimal Record of Disability for MS* (Haber, 1985)), pero solamente presentaron los resultados de los 30 pacientes que completaron el estudio de los 38 originales, y únicamente en forma de resumen. Feldman(1978) usó una escala de espasmo no validada y una escala de resistencia a los movimientos pasivos que es similar pero no idéntica a la escala de Ashworth y los resultados se tabularon solamente para aquellos que presentaron mejoría en la calificación; solamente se informaron resultados de 23 de los 33 pacientes que completaron el ensayo.

2. Dantroleno *versus* placebo

Ninguno de los ensayos describió ni los criterios diagnósticos ni el método de asignación al azar que emplearon. Solamente Sheplan (1975) presenta algunos intentos para estandarizar las condiciones de evaluación, pero ninguno de los ensayos usó medidas de resultado validadas. Luisto(1982) incluyó 3 pacientes con EM y suministró algunos datos de pacientes individuales cuando se le solicitó; el cegamiento se vio afectado porque el dantroleno produce cambios en el color de la orina.

3. Tizanidina *versus* placebo

Solamente UKTTG(1994) presentó los criterios diagnósticos que se emplearon y ninguno de los tres ensayos describió sus métodos de asignación al azar. Todos los ensayos excluyeron a los pacientes con condiciones que se prestaban a confusión y antes del inicio del ensayo se suspendió el uso de otros medicamentos que pudieran afectar el tono muscular. En UKTTG(1994), el cegamiento pudiera haber estado comprometido por el hecho de que el mismo médico actuaba como evaluador y hacía las indicaciones durante la fase de titulación, en algunos centros. Smith(1) (1994) hizo algunos intentos de estandarizar las condiciones de evaluación. En ambos estudios, Smith(1) (1994) y UKTTG(1994) un número importante de pacientes no completó el protocolo (Smith(1):37 fueron excluidos del análisis y completaron el estudio, 76/111, en el grupo con tizanidina y 83/109 en el grupo con placebo; UKTTG: 155 de los 187 pacientes reclutados completaron el estudio con pocas violaciones del protocolo (aceptación del medicamento >75% y concurrencia a 5 de las 8

evaluaciones - 75/94 del grupo de tizanidina y 80/93 del grupo placebo), pero solamente 70 cumplieron el protocolo totalmente (29 tizanidina, 41 placebo).

En UKTTG(1994), se calculó una escala "Ashworth" compuesta por la combinación de los resultados de las evaluaciones de 10 grupos musculares de cada lado (v.g. la calificación máxima de un paciente cuadripléjico fue 80, para uno hemipléjico fue 40 y de uno parapléjico fue 32: los patrones de espasticidad en los dos grupos no fueron informados, aunque, se expresó que el nivel general de espasticidad en ambos grupos fue similar). El promedio del grupo de la escala compuesta de Ashworth fue calculado en cada visita para cada grupo y comparado con la evaluación inicial. Se realizaron análisis estadísticos múltiples con las diversas medidas de resultado, pero no fueron corregidas para las comparaciones múltiples. Smith(1) (1994) presentó pocos detalles sobre la evaluación con la escala de Ashworth, pero más bien parece que usaron un método similar. Lapierre(1987) no usó la escala de Ashworth.

4. Toxina botulínica *versus* placebo

En Grazko(1995), el método de asignación al azar no está descrito y la dosis de toxina botulínica se determinó de acuerdo con el tamaño del músculo. No se describe el método de evaluación de las calificaciones de los espasmos.

Hyman (1997 y un estudio no publicado) no presentó el método de asignación al azar usado. Se excluyeron los pacientes con el muslo inmovilizado debido a contracturas establecidas y aquellos con espasticidad variable. Los grupos fueron bien pareados por edad, peso, duración de la EM, grado de espasticidad y por la escala EDSS, pero menos pacientes del grupo control recibían agentes antiespásticos o analgésicos simultáneamente. Los pacientes continuaron recibiendo la fisioterapia regular y otros medicamentos antiespásticos asociados, a un nivel constante a lo largo del estudio. Se informó una calificación de la espasticidad total (producto de la calificación en la escala de Ashworth modificada y la frecuencia de los espasmos), la cual había sido validada parcialmente en Snow(1990), ver a continuación.

Snow(1990) usó una tabla de números aleatorios para asignar el orden de los tratamientos y usó unas escalas para las estimaciones, las que habían sido validadas sólo parcialmente (para la fiabilidad entre los observadores, pero no para la fiabilidad o la variabilidad en el tiempo para cada observador). La escala de tono muscular que se empleó estaba basada en la escala de Ashworth, pero no era idéntica a la misma. Los pacientes tenían una espasticidad estable y no estaban recibiendo ningún otro medicamento contra la misma. Los resultados se presentan mostrando los cambios en las calificaciones con relación al valor inicial de cada grupo del ensayo, pero el valor inicial absoluto de cada grupo no se presenta. Uno de los pacientes del grupo tratado con placebo fue retirado del ensayo después de la primera inyección debido al desarrollo de una hemiparesia izquierda.

5. Vigabatrina *versus* placebo

Ninguno de los estudios describió los criterios diagnósticos ni los métodos de asignación al azar usados. Solamente Joder-Ohlenbusch (1984) comunicó la eliminación de los factores de confusión (el uso de otros medicamentos antiespásticos o de la fisioterapia) y ninguno de los ensayos hizo referencia a intentos para estandarizar las condiciones de evaluación. Ambos ensayos usaron sistemas no validados de calificar los espasmos y solamente Joder-Ohlenbusch(1984) comunicó el uso de la escala de Ashworth.

6. Otros productos evaluados con el uso de ensayos controlados con placebo

Hauser(1992) seleccionó pacientes con EM definida clínicamente, que se encontraban estables al menos por un año. Se excluyeron los pacientes con enfermedades articulares que pudieran impedir la evaluación, los que requerían el uso de medicamentos psicotrónicos y los que hubieran recibido tratamiento contra la espasticidad en el mes previo o agentes quimioterapéuticos en los 6 meses anteriores. La asignación al azar fue controlada por la farmacia. Los movimientos que se exploraron para aplicar la escala de Ashworth no fueron descritos y los resultados se presentaron solamente como la media y el error estándar de la media de cada grupo. Los resultados de otros parámetros se reportaron solamente en forma cualitativa. Este ensayo no será examinado posteriormente.

7. Comparación de baclofeno y tizanidina

Solamente Bass(1988) presentó los criterios diagnósticos empleados y solamente Pellkofer(1989) describió el método de asignación al azar usado (minimización). Smolenski(1977) permitió que los pacientes continuaran recibiendo regularmente medicamentos hipnóticos o psicotrónicos durante el ensayo, pero los otros ensayos eliminaron los tratamientos que pudieran crear confusión. Solamente se informaron intentos de estandarizar las condiciones de evaluación en Bass(1988). Chrzanowski(1981) y Wuthrich(1981), en

adelante no serán descritos, ya que no brindaron detalles de sus métodos de evaluación de la espasticidad, de los espasmos, los clonus y del estado funcional, y en Chrzanowski no se presentaron las dosis finales de los medicamentos empleados. En los ensayos incluidos, solamente se presentaron medidas no validadas de la fuerza muscular.

8. Otras comparaciones

Ningún ensayo presentó los criterios diagnósticos o los métodos de asignación al azar empleados. Solamente los estudios para la comparación del ketazolam/diazepam de Basmajian1(1984) y Basmajian3 (1986) presentaron intentos de estandarizar las condiciones del examen.

RESULTADO

No se intentó realizar un metanálisis debido a las dudas acerca de la validez de la escala de Ashworth (Pandyan,1999), a las diferencias en la forma de aplicar dicha escala y a que no se pudieron recoger los resultados de los diferentes periodos de tratamiento de los ensayos cruzados. En ningún ensayo se informó el uso de algún sistema validado para calificar el espasmo. A continuación se presenta un resumen de los resultados de los hallazgos de los ensayos.

1. Baclofeno oral *versus* placebo

Brar(1991) informó una mejoría significativa, en comparación con el placebo, en el ángulo de flexión y en el estado funcional subjetivo informado por los pacientes tratados con baclofeno sólo o en combinación con ejercicios de estiramiento; pero no hubo beneficios adicionales cuando realizaron los ejercicios solamente. Un número significativamente mayor de pacientes, que recibieron el baclofeno combinado con ejercicios, mejoraron su calificación en la escala de Ashworth en comparación con el placebo.

Feldman(1978) presentó solamente el número de pacientes que mejoró con cada tratamiento. Los datos sugieren que los que recibieron baclofeno tuvieron mejorías significativas en los movimientos pasivos, en los espasmos dolorosos y en el clonus.

2. Dantroleno *versus* placebo

No se pudo llegar a conclusiones sobre la eficacia del tratamiento, ya que no se usaron medidas de resultado validadas.

3. Tizanidina *versus* placebo

Smith(1)(1994) presentó los datos de la escala de Ashworth, como los cambios ocurridos, a partir de los valores iniciales, en las calificaciones totales para los cuatro miembros y para los miembros inferiores solamente (ya que pocos pacientes se quejan de espasticidad en los miembros superiores) y como el porcentaje de pacientes que mejoraron sus calificaciones totales en la escala de Ashworth; no se encontraron diferencias significativas para los grupos tratados con tizanidina o con placebo en cualquiera de los parámetros y se encontró una gran respuesta al placebo. Se encontró que los cambios, a partir de los valores iniciales en el total de espasmos y en las calificaciones del clonus, no se distribuyen normalmente, y el efecto significativamente mayor de la tizanidina solamente se pudo poner de manifiesto después de transformar los datos brutos a tasas de respuesta y de la aplicación de estadísticas no paramétricas en los valores promedios (análisis *post hoc*). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los indicadores secundarios del estado final (incluyendo la fuerza muscular), excepto una mejor eficacia global y en la calificación de la tolerabilidad (con el uso de una escala analógica de 11.5cms) con la tizanidina. Se informó un gran número de efectos adversos (61% en el grupo tratado con placebo y 91% en el grupo tratado con tizanidina). Catorce pacientes interrumpieron la tizanidina por efectos secundarios (cf. 6 con placebo): 4 por sequedad en la boca (2 en el grupo placebo), 4 por somnolencia, 3 por mareos (1 en el grupo placebo) y uno por hepatitis inducida por el medicamento y alucinaciones.

En UKTTG(1994), no se encontró relación entre la calificación del tono muscular al inicio y la dosis óptima del medicamento estimada en la fase inicial de titulación. La dosis media de los medicamentos empleada al final de las 3 semanas de la fase de titulación (tizanidina 30.7mg, placebo 35.0mg) cayó durante las 9 semanas de la fase de mantenimiento, hasta llegar a 25.2 mg para la tizanidina y a 33.6 para el placebo al final del estudio. Se informaron los resultados de la escala de Ashworth de los 187 pacientes aleatorizados, como el promedio por grupo del cambio con relación a los valores iniciales para 10 grupos musculares en todos los miembros (tizanidina 18.5(DS 9.4) al inicio a 14.6(DS 10.1) *versus* placebo 16.8(DS 11.1) a 15.3(DS 10.0), lo que se informó como estadísticamente significativo ($p=0.004$) en un análisis de varianza) y como el

porcentaje de pacientes que experimentaron una mejoría de un punto o más (71% con tizanidina y 50% con placebo), informado como estadísticamente significativo ($p < 0.005$). El significado clínico de los anteriores hallazgos no puede ser evaluado, ya que fueron investigados muchos grupos musculares. No se observaron diferencias significativas entre los grupos tratados con tizanidina y placebo en EDSS, el grado de potencia MRC, la evaluación del espasmo, el nivel del dolor, o del tiempo para recorrer 8 metros. Los resultados de otros análisis secundarios fueron presentados como la impresión general de cambio. Veintinueve pacientes interrumpieron precozmente la tizanidina (12 debido al cansancio como efecto secundario, somnolencia o sequedad de la boca; 12 debido a la ineficacia, 3 debido a escasa cooperación, 1 a causa de una enfermedad no relacionada y 1 por los efectos de privación de otro tratamiento antiespástico).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la tizanidina y el placebo en ninguno de los métodos validados de evaluación publicados por Lapierre(1987).

4. Toxina botulínica(TB) *versus* placebo

En Grazko(1995), los 5 pacientes mostraron una mejoría de 2 puntos en la escala de Ashworth, que se mantuvo por 1-3 meses, y también se informó una mejoría similar en la evaluación de los espasmos (no se mostraron los resultados) después de la inyección del agente activo. No hubo efecto placebo.

En Hyman (1997 y otro no publicado), hubo una mejoría estadísticamente significativa, mayor que en el placebo, en las variables primarias de la eficacia (ángulo de aducción pasiva del muslo y la distancia máxima entre las rodillas). En este último, solamente en el grupo con 1500 unidades, en el control primario a las cuatro semanas. El tiempo requerido para repetir el tratamiento fue significativamente mayor en todos los grupos con TB que en los de placebo. La mejoría en la calificación de la espasticidad total, en comparación con los valores iniciales, fue similar en todos los grupos. Alguna de las diferencias entre los grupos pudiera haber estado enmascarada por el uso simultáneo de medicamentos contra la espasticidad, más frecuentemente en los grupos tratados con TB.

En Snow (1990), 7/9 pacientes tratados con TB mostraron una mejoría en la calificación de la espasticidad (producto de las calificaciones del tono y de los espasmos), en comparación con 1/9 en el grupo placebo. Un paciente con TB y dos con placebo mostraron disminución de esta calificación. Siete de nueve pacientes con TB mejoraron sus calificaciones en la escala de higiene, en comparación de dos en el grupo con placebo.

5. Vigabatrina *versus* placebo

Joder-Ohlenbusch(1984) informó que el mismo número de pacientes en el grupo con vigabatrina que en el de placebo experimentaron mejoría en la escala de Ashworth; pero en la escala no validada de espasmos, un número mayor de mejorías ocurrió en el grupo con vigabatrina. Tell(1981) no encontró diferencias significativas entre la vigabatrina y el placebo en las escalas no validadas de espasticidad y de espasmos.

6. Comparación del baclofeno y la tizanidina

Bass(1988) presentó solamente los resultados de 48/66 pacientes que completaron el tratamiento en ambos grupos; excluyeron cuatro por violación del protocolo, dos debido a recaídas, 11 a causa de debilidad (baclofeno 7, tizanidina 4), y cinco (con baclofeno) a causa de náuseas. Las dosis medias diarias al final de los periodos de tratamiento fueron 17.4mg para tizanidina (intervalo 2-36mg) y 34.9mg para el baclofeno (intervalo 5-80mg). No se observaron diferencias significativas en el EDSS o en las medidas no validadas del tono muscular para ninguno de los medicamentos. Los pacientes, los médicos y los fisioterapeutas estimaron que el baclofeno es más efectivo que la tizanidina.

Smolenski(1981), Stien(1987), Eysette(1988) y Pellkofer(1989) no detectaron diferencias significativas entre los efectos del baclofeno y la tizanidina, a las dosis usadas, en sus efectos sobre la espasticidad, los espasmos o el clonus. Solamente Smolenski y Stien notaron cambios en la potencia muscular objetiva (aun cuando fue medida con medios no validados o no previamente descritos) con un número escasamente mayor de pacientes que percibieron una disminución con baclofeno que con tizanidina. En todos los ensayos se observó que un número algo mayor de pacientes con baclofeno que con tizanidina se quejaron de debilidad.

7. Otras comparaciones

From(1975) no detectó una diferencia significativa entre el baclofeno y el diazepam, en ninguna de las medidas de resultado, excepto más sedación con el diazepam (11 *versus* 5 pacientes) y una mayor preferencia en general de los médicos por el baclofeno (12 *versus* 4 comparaciones). De manera similar, Schmidt (1975) no detectó diferencias entre el dantroleno y el diazepam, excepto más sedación por el diazepam (28 *versus* 13 pacientes) y una preferencia general del paciente más frecuente por el dantroleno

(22 *versus* 13 pacientes). La comparación del ketazolam con diazepam de Basmajian¹(1984) y Basmajian³ (1986) mostró que no hubo una preferencia significativa por alguno de los medicamentos. La comparación de la tizanidina con el diazepam de Rinne(1980) mostró que no hay diferencias significativas en la eficacia de los dos medicamentos, pero que el diazepam produjo más debilidad y somnolencia; la tizanidina fue generalmente la preferida. Jellinger (1983) observó mejoría en el tono muscular, en los espasmos y el clonus, más frecuentemente en los que recibieron tizanidina (no se describieron los métodos de evaluación) y un número menor de pacientes reportó cansancio o mareos que en el grupo con diazepam.

DISCUSIÓN

Para evaluar la eficacia absoluta y comparativa de los tratamientos farmacológicos de un problema clínico hace falta comprender la fenomenología del problema y contar con los medios para medirlo. Cuando se examina el problema de la espasticidad resulta claro que tanto nuestra comprensión del problema (su patofisiología, las manifestaciones clínicas y sus efectos sobre la vida diaria del paciente), como nuestra capacidad para medirla, son en gran medida deficientes. Esto se refleja en la gran cantidad de métodos distintos que se han ensayado para evaluar la espasticidad en los ensayos que hemos revisado y los resultados no concluyentes de la gran mayoría de dichos ensayos.

La calidad metodológica de los ensayos (especialmente en el control de los factores de confusión y en la selección de instrumentos de medición, validados en lo que se refiere a su confiabilidad inter e intra observador) está claramente en proceso de mejoría, si se comparan los ensayos de baclofeno de los años 70 con los de tizanidina de los años 90. No obstante, se mantiene la dificultad de demostrar la eficacia de un medicamento activo frente a un placebo (aparte de las dificultades estadísticas para manejar escalas no paramétricas y de la complejidad de la esclerosis múltiple si se compara con condiciones monofásicas tales como los accidentes vasculares encefálicos y las lesiones de la médula espinal). Todavía existe una brecha entre los hechos publicados y la experiencia diaria de aquellos que se ocupan de la espasticidad. Se necesitan mejores instrumentos de medición para confirmar la impresión clínica de que los medicamentos contra la espasticidad que se usan ampliamente (baclofeno, dantroleno, tizanidina) son más efectivos que el placebo. Solamente entonces se puede esperar que los estudios comparativos evalúen la eficacia de los diferentes agentes.

La validez de la escala de Ashworth, el único instrumento empleado ampliamente para evaluar la espasticidad, ha sido seriamente cuestionado (Pandyan y col 1999) y no tenemos conocimiento de ningún método validado para establecer una escala de los grados del espasmo. En trece de los estudios resumidos se reporta la "escala de Ashworth" (Brar 1991, Smith(1) 1994, UKTTG 1994, Grazko 1995, Joder-Ohlenbusch 1984, Hauser 1992, Smolenski 1981, Stien 1987, Chrzanowski 1981, Wuthrich 1981, From 1975, Rinne 1980, Pellkofer 1989), pero usaron diferentes métodos para aplicarla, por lo que no se trató de realizar un metanálisis. Solamente tres (Brar 1991, UKTTG 1994, Grazko 1995) de los seis ensayos controlados con placebo (de eficacia absoluta) que presentaban resultados con la escala de Ashworth, mostraron un efecto estadísticamente significativo superior del agente activo sobre el placebo. Ninguno de los siete estudios comparativos pudo mostrar diferencias estadísticas entre los fármacos ensayados.

El concepto de la debilidad de la que se quejan los pacientes con espasticidad está mal caracterizado. Un paciente con espasticidad que se queja de debilidad, puede estar refiriéndose a una reducción de la potencia muscular estática de los miembros (a pesar de que la presencia de esto es escasa en estos ensayos), puede ser una reducción de la potencia de los músculos para sostener la postura del tronco, o fatiga o algún otro efecto central. Las pruebas de las diferencias entre los medicamentos han estado limitadas por las escalas no validadas de la potencia de los miembros y por la información de los pacientes sobre los efectos secundarios(cf. los ensayos comparativos baclofeno/ tizanidina). También los hallazgos del tipo " más pacientes se quejan de debilidad con el producto A que con el producto B" no implica necesariamente que los pacientes con el producto A percibirían un incremento de la potencia muscular si se les cambiara para el producto B.

La decisión de tratar un paciente con medicamentos antiespásticos se hace por diferentes razones en los diversos pacientes, especialmente en una enfermedad con tal variedad de manifestaciones clínicas como la esclerosis múltiple: el paciente inmóvil se trata para aliviar los síntomas (dolor y espasmos) y para facilitar los cuidados de enfermería y poder sentarlo, mientras que el paciente ambulatorio se trata con la intención adicional de mejorar o preservar su movilidad. Las diversas manifestaciones del síndrome de la neurona motora superior son tratadas en los diferentes casos (v.g. espasmos, reacciones asociadas) y no se puede presumir que el efecto sobre la resistencia al estiramiento pasivo puede ser establecido como un marcador secundario para todas ellas: el examen diagnóstico de un neurólogo no es siempre un predictor adecuado del examen funcional del fisioterapeuta o de la experiencia diaria del paciente. Las pruebas disponibles actualmente no ayudan a resolver la cuestión de cual de los agentes es el mejor para tratar las diferentes situaciones de espasticidad. El desarrollo de medidas de resultado más apropiadas necesitará de una mejor

caracterización fenomenológica y neurofisiológica de estas situaciones de espasticidad, realizado probablemente por un equipo multidisciplinario de rehabilitación.

CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Implicaciones para la práctica

Esta revisión sistemática ha identificado un gran número de estudios que han tratado de evaluar la eficacia absoluta y comparativa de varios agentes contra la espasticidad que ocurre en la esclerosis múltiple. La variabilidad de la espasticidad y la carencia de un instrumento sensible, confiable y apropiado funcional y sintomáticamente para evaluar la espasticidad ha contribuido a estos resultados no concluyentes de estos ensayos controlados con placebo para evaluar la eficacia de agentes antiespásticos que se usan ampliamente. De forma similar, los estudios comparativos no han sido concluyentes. A partir de esta revisión sistemática no se pueden hacer recomendaciones rigurosas para cambiar la práctica vigente, y en particular no hay ningún buen resultado que apoye una elección entre los agentes nuevos o los viejos.

Implicaciones para la investigación

Hay una necesidad urgente de instrumentos de evaluación de la espasticidad y de los otros componentes del síndrome de la neurona motora superior que sean sensibles y bien validados. Estas mediciones deben estar en correspondencia con la experiencia diaria de los pacientes sobre su espasticidad y deben ser usadas en estudios comparativos de los medicamentos nuevos y viejos antes de que se puedan hacer recomendaciones seguras para sustituir unos por otros. Los estudios de los medicamentos contra la espasticidad no se deben realizar sin estudios similares sobre el manejo no farmacológico de la espasticidad. El reconocimiento de que existen diversas situaciones para la espasticidad y diversas razones que motivan su tratamiento debe ayudar a diseñar los ensayos llamados a responder las preguntas que propone el manejo día a día de los pacientes de esclerosis múltiple afectados por la espasticidad.

AGRADECIMIENTOS

Recibimos una ayuda inestimable, para conseguir las referencias, de los bibliotecarios del " *Postgraduate Library, University Hospital Aintree*", y del Dr Lee Durham (Macon, Georgia, USA). Patrick Weiderseiner y el Dr Ian Scott suministraron la traducción de algunos de los artículos en lenguas extranjeras.

Agradecemos a los siguientes expertos por comentar nuestro protocolo y ayudarnos a identificar los ensayos apropiados: Prof R Hohlfeld y Dr F Then Bergh (Munich, Alemania), Dr M Kita y Dr D E Goodkin (San Francisco, Estados Unidos), Dr D Wade (Oxford, Reino Unido), Prof M Barnes (Newcastle, Reino Unido), Prof O Hommes (Nijmegen, Holanda), Prof A Thompson, Reino Unido), Prof O Hommes (Nijmegen, Holanda), Prof A Thompson (London, Reino Unido), Prof B Arnason (Chicago, Estados Unidos), Dr R T Schapiro (Minneapolis, Estados Unidos).

Agradecemos a las siguientes compañías farmacéuticas por ayudarnos a identificar los ensayos publicados y no publicados, por suministrarnos copias de algunas referencias y detalles de ensayos no publicados, tal como se señala en la revisión: Novartis, Proctor y Gamble, Athena, Elan Pharma, Parke-Davis Medical, Aventis Pharma, Allergan, Ipsen.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno

TABLAS

Characteristics of included studies

Study	Basmajian1
Methods	Crossover studies, with four arms comparing high and low doses of drugs
Participants	Total 30 patients in the two studies (Basmajian 1 & 3)
Interventions	Ketazolam (30mg & 60mg) v. diazepam (15mg & 30mg)

Outcomes Muscle tone & power, range of motion, reflexes, clonus, associated movements, pain, spasms, subjective impression of level of function, patellar reflex force, quadriceps EMG

Notes

Quality A

Study Basmajian2

Methods Crossover study

Participants 8 patients

Interventions Baclofen (dose not reported) v. placebo

Outcomes Resistance to passive stretch, range of motion, reflexes, clonus, associated movements, muscle power (clinically and by strain gauge), patellar reflex force, quadriceps EMG, patient self-report of spasms and function

Notes

Quality B

Study Basmajian3

Methods see Basmajian1 for combined summary

Participants

Interventions

Outcomes

Notes

Quality D

Study Bass

Methods Crossover study

Participants 66 patients

Interventions Baclofen (up to 80mg) v. tizanidine (up to 32mg)

Outcomes Muscle tone & power, EDSS score, Pedersen functional disability scale, reflexes, clonus, overall evaluations of efficacy and tolerability

Notes

Quality B

Study Bovier

Methods

Participants

Interventions Progabide v. placebo

Outcomes

Notes Omitted from review as drug not used therapeutically

Quality D

Study Brar

Methods Crossover study with 5 stages.

Participants 30 patients with minimal to moderate spasticity

Interventions Baclofen (20mg) or placebo, with and without an exercise programme.

Outcomes Ashworth, Cybex II isokinetic unit, timed gait, patient questionnaire.

Notes

Quality B

Study Chrzanowski

Methods Parallel-group study

Participants 23 MS patients aged 24-69

Interventions Baclofen (up to 90mg) v. tizanidine (up to 36mg)

Outcomes Ashworth score, spasm & clonus score, functional assessment - no details reported for any of these assessments

Notes

Quality B

Study Eysette

Methods Multi-centre, parallel-group study

Participants 100 patients aged 18-70

Interventions Baclofen (up to 60mg) v. tizanidine (up to 24mg)

Outcomes Locomotor function, condition in bed & chair, spasms, tonic stretch reflex, clonus, power, bladder control

Notes

Quality B

Study Feldman

Methods Crossover study

Participants 23 patients aged 38-53 with any degree of spasticity

Interventions Baclofen (up to 80mg) v. placebo

Outcomes Daily spasm count, resistance to passive movement, clonus, Barthel score.

Notes

Quality B

Study From

Methods Crossover study

Participants 16 mostly non-ambulant patients

Interventions Baclofen (up to 120mg) v. diazepam (up to 40mg)

Outcomes Ashworth score, clonus, spasm score, walking ability, side-effects, physician's global assessment

Notes

Quality B

Study Gelenberg

Methods Crossover trial

Participants 20 patients (14 ambulant)

Interventions Dantrolene (up to 800mg) v. placebo

Outcomes Resistance to passive movement, clonus, reflexes

Notes

Quality B

Study Grazko

Methods Crossover study

Participants 5 patients

Interventions Botulinum toxin (dose estimated according to muscle size) v. placebo

Outcomes Ashworth score, spasm score

Notes

Quality B

Study Hauser

Methods Crossover trial

Participants 26 ambulant patients with spasticity or spasms which affected function

Interventions Threonine (7.5g) v. placebo

Outcomes Ashworth scale, EDSS score, Ambulation Index, combined clinical assessment scale, patient scale of three most troublesome symptoms, video gait analysis, H-reflex study

Notes

Quality A

Study Hyman

Methods Multi-centre, parallel-group, dose-ranging study

Participants 74 patients with disabling thigh-adductor spasticity

Interventions Botulinum toxin (Dysport) 500, 1000 or 1500 MU v. placebo

Outcomes Joint range of movement, total spasticity score (modified Ashworth score x spasm score), pain, hygiene, overall clinical impression

Notes

Quality B

Study Jellinger

Methods Cross-over study

Participants 32 MS patients aged 18-70

Interventions Tizanidine (up to 24mg, mean 14.8mg) v. diazepam (up to 30mg, mean 14.5mg)

Outcomes Kurtzke EDSS, Pedersen functional assessment scale, global impression

Notes

Quality B

Study Joder-Ohlenbusch

Methods Cross-over study (6 week treatment periods)

Participants 30 patients, 25 with MS (individual patient data available)

Interventions Vigabatrin 3 g daily v. placebo

Outcomes Ashworth score, unvalidated spasm score

Notes

Quality B

Study Lapierre

Methods Parallel-group trial

Participants 66 patients aged 18-60, with spasticity severe enough to affect function

Interventions Tizanidine (up to 36mg) v. placebo

Outcomes Resistance to passive stretch, muscle power, reflexes, clonus, EDSS score, ambulation index, upper extremities index, electrophysiological studies (including H-max/M-max)

Notes

Quality B

Study Levine(1)

Methods Crossover study

Participants 18 mainly non-ambulant, paraplegic patients

Interventions Prazepam (5-25mg as tolerated) v. placebo

Outcomes EMG (spontaneous muscle activity, and response to electrical stimuli and gravity)

Notes

Quality A

Study Luisto

Methods

Participants Included 3 MS patients

Interventions Dantrolene (up to 400mg daily) v. placebo

Outcomes Unvalidated spasticity scale

Notes

Quality B

Study Mondrup(1)

Methods

Participants

Interventions Progabide v. placebo

Outcomes

Notes Omitted from review as drug not used therapeutically

Quality D

Study Pellkofer

Methods Parallel-group study lasting up to 35 days

Participants 47 MS patients with disabling lower limb spasticity

Interventions Tetrazepam v. tizanidine v. baclofen (doses optimised but not reported)

Outcomes EDSS, Ashworth scale, symptom reports, unvalidated 4-point scale of tolerability and 5-point scale of overall therapeutic effect

Notes

Quality B

Study Perkin

Methods

Participants

Interventions Brolitene v. placebo

Outcomes

Notes Omitted from review as drug not used therapeutically

Quality D

Study Rinne

Methods Parallel-group studies (two were excluded from the review as results for MS and non-MS patients could not be separated)

Participants 30 patients

Interventions Tizanidine (up to 18mg) v. diazepam (up to 22.5mg)

Outcomes Ashworth score, overall tolerance

Notes

Quality B

Study Rudick

Methods

Participants

Interventions Progabide v. placebo

Outcomes

Notes Omitted from review as drug not used therapeutically

Quality D

Study Sachais

Methods Parallel-group study

Participants 106 patients

Interventions Baclofen (60-80mg) v. placebo

Outcomes Resistance to passive movement, spasms, degree of knee jerks, subjective patient report of spasms, clonus and function

Notes

Quality B

Study Sawa

Methods Crossover study

Participants 21 patients with lower limb spasticity

Interventions Baclofen (up to 60mg) v. placebo

Outcomes Time taken for passively flexed knee of a supine patient to fall on to the bed, spasms & gait.

Notes

Quality B

Study Schmidt

Methods Crossover study, with four arms comparing low and high doses of drugs

Participants 46 mainly ambulant patients with moderate to severe spasticity which affected function but without severe lower limb weakness

Interventions Diazepam (8mg and 20mg) v. dantrolene (100mg and 300 mg)

Outcomes Muscle tone & power, coordination, reflexes, clonus, walking-speed, adverse effects

Notes

Quality B

Study Sheplan

Methods Crossover study

Participants 8 men
 Interventions Dantrolene (up to 400mg) v. placebo
 Outcomes Resistance to passive movement, clonus, reflexes, stretch reflex inhibition, H-reflex response

Notes

Quality B

Study Smith(1)

Methods Multi-centre, parallel-group study
 Participants 220 patients aged 18-70
 Interventions Tizanidine (2-36mg) v. placebo
 Outcomes Primary end-points: Ashworth score, patient diaries (muscle spasm & clonus scores).
 Secondary end-points: reflexes, clonus, spasms (assessed by physician), muscle power (MRC grade), walking time, ADL, global evaluation of efficacy

Notes

Quality B

Study Smolenski

Methods Parallel-group trial
 Participants 21 hospitalised patients aged 42-73
 Interventions Baclofen (up to 80mg) v. tizanidine (up to 36mg)
 Outcomes Ashworth scale, EDSS score, spasm score, muscle power, global impression, side-effects

Notes

Quality B

Study Snow

Methods Crossover study
 Participants 10 severely-disabled patients with adductor spasticity inadequately treated on oral medication
 Interventions Botulinum toxin (supplied by Smith-Kettlewell Eye Research Institute, San Francisco) 400 MU v. placebo
 Outcomes Muscle tone, spasm frequency, hygiene score

Notes

Quality B

Study Stien

Methods Parallel-group trial
 Participants 40 severely handicapped patients
 Interventions Baclofen (up to 90mg) v. tizanidine (up to 36 mg)
 Outcomes Ashworth scale, EDSS, Pedersen rating scales, overall impression

Notes

Quality B

Study Tell

Methods Cross-over trial (duration of each arm 5-14 days)
 Participants 10 patients, 5 with MS (individual patient data available)

Interventions Vigabatrin 2 g daily v. placebo
 Outcomes Unvalidated spasticity and spasm scores
 Notes

Quality B

Study Tolosa

Methods Parallel-group study
 Participants 23 patients (11 wheelchair-bound)
 Interventions Dantrolene (up to 800mg) v. placebo
 Outcomes Resistance to passive movement, reflexes, clonus
 Notes

Quality B

Study UKTTG

Methods Multi-centre, parallel-group study
 Participants 187 patients aged 18-75
 Interventions Tizanidine (up to 36mg) v. placebo
 Outcomes Primary outcome measure: Ashworth scale. Secondary measures: muscle power (MRC grade), EDSS score, reflexes, clonus, spasm score, 8m walking time, scales of intermediate motor skills and upper limb functions, ADL (Incapacity Status Scale), subjective assessments of overall effect on function, efficacy and tolerability

Notes

Quality B

Study Wuthrich

Methods 6 week parallel-group study
 Participants 20 MS patients aged 19-71
 Interventions Baclofen (20-60mg) v. tizanidine (8-24mg)
 Outcomes As Chrzanowski (1981)

Notes

Quality B

Excluded studies

Study	Reason for exclusion
AN021-001	Unable to obtain further details of study
Abel	Not RCT of sufficient duration.
Anonymous(1)	Not RCT of sufficient duration.
Anonymous(2)	Not RCT of sufficient duration.
Azouvi	Not RCT of sufficient duration.
Barat	Not a randomised controlled trial.
Barbeau	Not RCT of sufficient duration.
Basmajian4	Unable to extract data for non-MS patients.
Baykushev	Not RCT of sufficient duration.

Becker	Not RCT of sufficient duration.
Behan	Not RCT of sufficient duration.
Bergamini	Not a randomised controlled trial.
Bianchi	Not RCT
Birkmayer	Not RCT.
Bittencourt	Not RCT of sufficient duration.
Broggi	Not RCT of sufficient duration.
Broseta	Not RCT of sufficient duration.
Burke	Not RCT of sufficient duration.
Cartlidge	Unable to separate data for non-MS patients.
Castaigne	Not a randomised controlled trial.
Cendrowski(1)	Not RCT of sufficient duration.
Cendrowski(2)	Not RCT of sufficient duration.
Chantraine	Not RCT of sufficient duration.
Chayatte	Not RCT of sufficient duration.
Chipman	Not RCT of sufficient duration.
Coffey	Not RCT of sufficient duration.
Cohan	Not RCT of sufficient duration.
Corston	Unable to separate non-MS patients.
Cumming	Not RCT of sufficient duration.
DS0502	Unable to obtain further details of study
Dressnandt	Not RCT of sufficient duration.
Duncan	Unable to separate data for non-MS patients
Dunevsky	Not an RCT.
Emre	Not RCT of sufficient duration.
Finnimore	Not relevant to this review.
Fra	Not a randomised controlled trial.
Gambi	Unable to extract data for non-MS patients.
Gerstenbrand	Not a RCT.
Gibbins	No evidence of blinding in published report.
Glass	Not RCT of sufficient duration.
Gobel	Not RCT of sufficient duration.
Gonsette	Not RCT of sufficient duration.
Hassan	Not RCT of sufficient duration.
Heazlewood	Not RCT of sufficient duration.
Hedley	Not RCT of sufficient duration.
Herman	Unable to separate data for non-MS patients.
Hoogstraten	Single-blind study only.
Hudgson	Unable to separate data for non-MS patients.
Huffman	Not RCT of sufficient duration.

Hughenoltz	Unable to separate data for non-MS patients.
Jabbari(1)	Not RCT of sufficient duration.
Jabbari(2)	Not RCT of sufficient duration.
Jerusalem	Not RCT.
Jones	Not RCT of sufficient duration.
Joynt	Not RCT of sufficient duration.
Keenan	Unable to separate data for non-MS patients.
Kerty	Not RCT of sufficient duration.
Ketelaer	Not a randomised controlled trial.
Khan	Not RCT of sufficient duration.
Knutsson	Not RCT of sufficient duration.
Kravitz	Not RCT of sufficient duration.
Ladd(1)	Not RCT of sufficient duration.
Ladd(2)	Not RCT of sufficient duration.
Latash	Not RCT of sufficient duration.
Lazorthes	Not RCT of sufficient duration.
Lee(1)	Not relevant to this review.
Lee(2)	Unable to separate non-MS patients.
Levegghi	Not RCT
Levine(2)	Unable to separate data for non-MS patients.
Levine(3)	Not RCT of sufficient duration.
Levine(4)	Not RCT of sufficient duration.
Lossius	Not RCT of sufficient duration.
Loubser	Not MS patients.
Mai	Not RCT of sufficient duration.
Mayer	Not RCT of sufficient duration.
Medici	Unable to separate non-MS patients.
Meinck	Not RCT of sufficient duration.
Meyler	Not RCT of sufficient duration.
Mondrup(2)	Not RCT of sufficient duration.
Monster	Unable to separate data for non-MS patients.
Mueller	Not RCT of sufficient duration.
Muller	Not RCT of sufficient duration.
Mutani	Not a randomised controlled trial.
Nance(1)	Not RCT of sufficient duration.
Nance(2)	Not relevant to this review.
Neretin	Not RCT of sufficient duration.
Newman	Unable to separate data for non-MS patients.
Ochs	Not RCT of sufficient duration.
Ordia	Not RCT of sufficient duration.

Pagano	Unable to separate data for non-MS patients
Parke	Not RCT of sufficient duration.
Patterson	Not RCT of sufficient duration.
Pederson(1)	Not RCT of sufficient duration.
Pederson(2)	Not RCT of sufficient duration.
Penders	Not RCT of sufficient duration.
Penn(1)	Not RCT of sufficient duration.
Penn(2)	Not RCT of sufficient duration.
Penn(3)	Not RCT of sufficient duration.
Petro(1)	Not RCT of sufficient duration.
Petro(2)	Not RCT of sufficient duration.
Polman	Not RCT of sufficient duration.
Porsasz	Not a randomised controlled trial.
Reisner	Not a randomised controlled trial.
Ringwald	Not RCT.
Roussan	Unable to separate data for non-MS patients.
Saltuari	Not RCT of sufficient duration.
Smith(2)	Not RCT of sufficient duration.
Smith(3)	Not RCT of sufficient duration.
Toste	Not RCT
Ungerleider	Not RCT of sufficient duration.
Verrier	Not RCT of sufficient duration.
Weiser	Unable to separate data for non-MS patients.
Wickstrom	Unable to obtain further details of study
Wilson	Unable to separate data for non-MS patients.
van Ouwenaller	Not MS patients

REFERENCIAS

Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

Basmajian1

*Basmajian JV, Shankardass K, Russell D. Ketazolam treatment for spasticity: double-blind study of a new drug. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation 1984;65(11):698-701.

Basmajian2

*Basmajian J, Yucler V. Effects of GABA-derivative (BA-34647) on spasticity. American Journal of Physical Medicine 1974;53(5):223-8.

Basmajian3

*Basmajian JV, Shankardass K, Russell D. Ketazolam once daily for spasticity: double-blind cross-over study. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 1986;67(8):556-7.

Bass

*Bass B, et al. Tizanidine versus baclofen in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis. Canadian Journal of Neurological Sciences 1988;15(1):15-9.

Bovier

*Bovier P, Cambier C, Morselli P. Double-blind study of progabide in spasticity [Etude en double-aveugle du progabide dans le spasticite]. Therapie 1985;40:181-5.

Brar

*Brar S, Smith MB, Nelson LM, Franklin GM, Cobble ND. Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 1991;72:186-9.

Chrzanowski

Chrzanowski K. A comparative trial of tizanidine and baclofen in the treatment of spasticity due to multiple sclerosis (study no. 26). Unpublished Sandoz Research Report 1981.

*Chrzanowski, C. A new muscle relaxant, DS 103-282, versus baclofen in the treatment of chronic spasticity. 8th International Congress of Physical Medicine & Rehabilitation. Sweden: Print Minab, 1980:45.

Eysette

*Eysette M, Rohmer F, Serratrice G, Warter JM, Boisson D. Multi-centre, double-blind trial of a novel antispastic agent, tizanidine, in spasticity associated with multiple sclerosis. *Current Medical Research & Opinion* 1988;10(10):699-708.

Feldman

*Feldman RG, Kelly-Hayes M, Conomy JP, Foley JM. Baclofen for spasticity in multiple sclerosis. Double-blind crossover and three-year study. *Neurology* 1978;28:1094-8.

From

*From A, Heltberg A. A double-blind trial with baclofen (Lioresal) and diazepam in spasticity due to multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 1975;51:158-66.

Gelenberg

*Gelenberg A, Poskanzer DC. The effect of dantrolene sodium on spasticity in multiple sclerosis. *Neurology* 1973;23:1313-5.

Grazko

*Grazko M, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity. muscle spasms and rigidity. *Neurology* 1995;45:712-7.

Hauser

*Hauser SL, et al. An antispasticity effect of threonine in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1992;49:923-6.

Hyman

*Hyman N, et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of upper leg adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study. *European Journal of Neurology* 1997;4 (Suppl 1):S82 (abstract P165).

Jellinger

Jellinger, K. In: Conrad B, Benecke R, Bauer H, editor(s). *Die klinische Wertung der Spastizität*. Stuttgart: Schattauer, 1984:171-185.

*Jellinger, K. A controlled, double-blind, clinical, therapeutic, comparative study with two parallel groups (tizanidine and diazepam) in ambulant/hospitalized patients with multiple sclerosis. Unpublished Sandoz Research Report 1983.

Joder-Ohlenbusch

*Joder-Ohlenbusch AM, Schechter PJ. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of -vinyl GABA treatment in spasticity. Unpublished Research Report 1984.

Lapierre

*Lapierre Y, Elie R, Tetrault L. The antispasticity effect of Ba 3467. A GABA derivative. *Current Therapeutic Research* 1974;16:1059-68.

Levine(1)

*Levine I, Jossman PB, Friend DG, DeAngelis V. Prazepam in the treatment of spasticity. A quantitative double-blind evaluation. *Neurology* 1969;19:510-6.

Luisto

*Luisto M, Moller K, Nuutila A, Palo J. Dantrolene sodium in chronic spasticity of varying etiology. *Acta Neurologica Scandinavica* 1982;65:355-62.

Mondrup(1)

*Mondrup K, Pedersen E. The clinical effect of the GABA-agonist, progabide, on spasticity. *Acta Neurologica Scandinavica* 1984;69:200-6.

Pellkofer

*Pellkofer M, Paulig M. Comparative double-blind study of the effectiveness and tolerance of baclofen, tetrazepam and tizanidine in spastic movement disorders of the lower extremities. *Medizinische Klinik* 1989;84:5-8.

Perkin

*Perkin G, Aminoff M. A trial of brolitene in the treatment of spasticity. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1976;3:879-882.

Rinne

*Rinne U. Tizanidine treatment of spasticity in multiple sclerosis and chronic myelopathy. *Current Therapeutic Research* 1980;28:827-36.

Rudick

*Rudick RA, Breton D, Krall RL. The GABA-agonist progabide for spasticity in multiple sclerosis. Archives of Neurology 1987;44:1033-6.

Sachais

*Sachais B, Logue J, Carey M. Baclofen, a new antispastic drug. Archives of Neurology 1977;34:422-8.

Sawa

*Sawa GM, Paty DW. The use of baclofen in treatment of spasticity in multiple sclerosis. Canadian Journal of Neurological Sciences 1979;6:351-4.

Schmidt

Schmidt R, Lee R, Spehlmann R. Treatment of spasticity in multiple sclerosis: comparison of dantrolene sodium and diazepam. Transactions of the American Neurology Association 1975;100:235-7.

*Schmidt RT, Lee RH, Spehlmann R. Comparison of dantrolene sodium and diazepam in the treatment of spasticity. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1976;(39):350-6.

Sheplan

*Sheplan L, Ishmael C. Spasmodic properties of dantrolene sodium. Clinical evaluation.. Military Medicine 1975;140:26.

Smith(1)

*Smith C, et al. Tizanidine treatment of spasticity caused by multiple sclerosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 1994;44((11 Suppl 9)):S34-42.

Smolenski

*Smolenski C, Muff S, Smolenski-Kautz S. A double-blind comparative trial of new muscle relaxant, tizanidine (DS 103-282), and baclofen in the treatment of chronic spasticity in multiple sclerosis. Current Medical Research & Opinion 1981;7:374-83.

Snow

*Snow BJ, et al. Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. Annals of Neurology 1990;28:512-5.

Stien

*Stien R, Nordal HJ, Oftedal SI, Slettebo M. The treatment of spasticity in multiple sclerosis: a double-blind clinical trial of a new anti-spastic drug tizanidine compared with baclofen. Acta Neurologica Scandinavica 1987;75:190-4.

Tell

*Tell, G. Double-blind, placebo-controlled crossover study of multiple oral doses of RMI 71,754 (Vigabatrin) in ten hospitalised patients with muscle spasticity. Unpublished Research Report 1981.

Tolosa

*Tolosa E, Soll R, Loewenson R. Treatment of spasticity in multiple sclerosis with dantrolene. Journal of the American Medical Association 1975.

UKTTG

*UKTTG. A double-blind placebo-controlled trial of tizanidine in the treatment of spasticity caused by multiple sclerosis. The United Kingdom Tizanidine Trial Group. Neurology 1994;44(Suppl 9):S70-S78.

Wuthrich

*Wuthrich, R. A comparative trial of tizanidine and baclofen in the treatment of spasticity due to multiple sclerosis (study No 31). Unpublished Sandoz Research Report 1981.

Referencias de los estudios excluidos de esta revisión**Abel**

*Abel NA, Smith RA. Intrathecal baclofen for treatment of intractable spinal spasticity. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation 1994;75:54-8.

AN021-001

*. See Wallace (1994)

Anonymous(1)

*Anonymous. A phenothiazine in spasticity. Practitioner 1973;210(257):429-31.

Anonymous(2)

*Anonymous. A comparative trial of dimethothiazine in spastic conditions. Practitioner 1974;213(1273):101-5.

Azouvi

*Azouvi P, et al. Intrathecal baclofen administration for control of severe spinal spasticity: functional improvement and long-term follow-up. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation 1996;71:35-9.

Barat

*Barat M, et al. Treatment of spasticity with Lioresal: clinical trial involving 47 cases. *Bordeaux Med* 1974;7:1435-8.

Barbeau

*Barbeau H, Richards CL, Bedard PJ. Action of cyproheptadine in spastic paraparetic patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1982;45(10):923-6.

Basmajian4

*Basmajian J, Super G. Dantrolene sodium in the treatment of spasticity. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 1973;54:60-64.

Baykushev

*Baykushev S. The effect of chlorpromazine on inhibitory processes in the spinal cord of patients with spastic paralyses. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde* 1968;194(4):318-27.

Becker

*Becker WJ, et al. Long-term intrathecal baclofen therapy in patients with intractable spasticity. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1995;22(3):208-17.

Behan

*Behan P. An evaluation of low dose dantrolene sodium (Dantrium) therapy in the treatment of ambulatory patients with spasticity. *Clinical Trials Journal* 1982;19:1-8.

Bergamini

*Bergamini L, Riccio A, Bergamasco B. [Un farmaco ad azione antispastica della muscolatura striata: Sperimentazione clinica di un derivativo del GABA]. *Minerva Med* 1966;57:2723-29.

Bianchi

*Bianchi L, Monaldi F, Paolucci S, Iani C, Lacquaniti F. Quantitative analysis of the pendulum test: Application to multiple sclerosis patients treated with botulinum toxin. *Functional Neurology* 1999;14(2):79-92.

Birkmayer

*Birkmayer W, Danielczyk W, Weiler G. An objective assessment of the monolytic effects of an aminobutyric acid derivative (CIBA 34647-Ba). *Wiener Medizinische Wochenschrift* 1967;117:7-14.

Bittencourt

*Bittencourt P. Oxcarbazepine and spasticity: further observations. *Arq Neuro-Psiquiatr (Sao Paulo)* 1988;46(4):382-4.

Broggi

*Broggi G, et al. The treatment of spasticity by intrathecal administration of baclofen: a preliminary personal experience. *Journal of Neurosurgical Sciences* 1993;37(4):203-8.

Broseta

*Broseta J, et al. Use of intrathecal baclofen administered by programmable infusion pumps in resistant spasticity. *Acta Neurochirurgica* 1989;Suppl 46:39-45.

Burke

*Burke D, Andrews C, Knowles L. The action of a GABA derivative in human spasticity. *Journal of Neurological Sciences* 1971;14:199-208.

Cartlidge

*Cartlidge NE, Hudgson P, Weightman D. A comparison of baclofen and diazepam in the treatment of spasticity. *Journal of the Neurological Sciences* 1974;23:17-24.

Castaigne

*Castaigne P, et al. Study of the effect of Lioresal on spasticity. *Nouv Press Med* 1973;2:2341-2.

Cendrowski(1)

*Cendrowski W, Sobczyk W. Clonazepam, baclofen and placebo in the treatment of spasticity. *European Neurology* 1977;16:257-62.

Cendrowski(2)

*Cendrowski W. Dantrium in treatment of increased muscle tonus - in patients with multiple sclerosis. *Neur Neurochir Pol* 1977;11:117-21.

Chantraine

*Chantraine A, van Ouwenaller C. Treatment of spasticity in neurological disease by dantrolene-sodium. *Nervenarzt* 1980;51:50-4.

Chayatte

Chayatte S, Birdsong J. The use of dantrolene sodium in disorders of the central nervous system. *Southern Medical Journal* 1971;64(7):830-4.

Chipman

*Chipman M, Kaul S, Lambie M. Efficacy of dantrolene sodium in the treatment of spasticity. *Diseases of the Nervous System* 1974;35:427ff.

Coffey

*Coffey R, et al. Intrathecal baclofen for intractable spasticity of spinal origin: results of a long-term multicenter study. *Journal of Neurosurgery* 1993;78(2):226-32.

Cohan

*Cohan S, et al. Phenytoin and chlorpromazine in the treatment of spasticity. *Archives of Neurology* 1980;37:360-4.

Corston

*Corston R, Johnson F, Godwin-Austen R. The assessment of drug treatment of spastic gait. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1981;44:1035-9.

Cumming

*Cumming R. Multiple sclerosis in the Shetlands, with an evaluation of Lioresal. *Postgraduate Medical Journal* 1972;48 (Suppl(5)):34-6.

Dressnandt

*Dressnandt J, Conrad B. Lasting reduction of severe spasticity after ending chronic treatment with intrathecal baclofen. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1996;60(2):168-73.

DS0502

*. See Wallace (1994) .

Duncan

*Duncan G, Shahani B, Young R. An evaluation of baclofen treatment for certain symptoms in patients with spinal cord lesions. *Neurology* 1976;26(5):441-6.

Dunevsky

*Dunevsky A, Perel AB. Gabapentin for relief of spasticity associated with multiple sclerosis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 1998;77:451-4.

Emre

*Emre M, et al. Correlations between dose, plasma concentrations and antispastic action of tizanidine (Sirdalud). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1994;57(11):1355-9.

Finnimore

*Finnimore A, et al. The effects of the GABA agonist, baclofen, on sleep and breathing. *European Respiratory Journal* 1995;8:230-4.

Fra

*Fra L, et al. Study of the H reflex in spastic subjects treated with a GABA derivative (Ciba 34647-BA). *Rivista di Neurologia* 1971;41(3):152-60.

Gambi

*Gambi D, et al. Dantrolene sodium in the treatment of spasticity caused by multiple sclerosis or degenerative myelopathies: a double-blind crossover study in comparison with placebo. *Current Therapeutic Research* 1983;33:835-40.

Gerstenbrand

*Gerstenbrand F, et al. Long-term treatment with an imidazoline derivative (DS 103--282). *Nervenarzt* 1979;50 (12):806-8.

Gibbins

*Gibbins FJ, Lewis AM, Kesar DK. Effectiveness and safety of dantrolene sodium in comparison with baclofen in spasticity from multiple sclerosis. Cross-over study. Dantrolene sodium: New therapeutic approach to clinical problems of spasticity, *Proceedings of the International Symposium*. Benvenuti: Minerva Medica, 1982:59-70.

Glass

*Glass A, Hannah A. A comparison of dantrolene sodium and diazepam in the treatment of spasticity. *Paraplegia* 1974;12(3):170-4.

Gobel

*Gobel H, Schmid J, Heinze A, Pergande G. Reduction of spastic increased muscle tone in multiple sclerosis by the non-opioid analgesic flupirtine. *Schmerz* 1999;13:324-31.

Gonsette

*Gonsette RE, Capart T, Demonty L. Clinical study of sodium dantrolene (Dantrium) in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Belgica* 1978;78(3):141-7.

Hassan

*Hassan N, McLellan DL. Double-blind comparison of single doses of DS103-282, baclofen and placebo for suppression of spasticity. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1980;43(12):1132-6.

Heazlewood

*Heazlewood V, et al. Tizanidine - initial pharmacokinetic studies in patients with spasticity. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1983;25(1):65-7.

Hedley

*Hedley D, Maroun J, Espir M. Evaluation of baclofen (Lioresal) for spasticity in multiple sclerosis. *Postgraduate Medical Journal* 1975;51(599):615-8.

Herman

*Herman R, D'Luzansky S, Ippolito R. Intrathecal baclofen suppresses central pain in patients with spinal lesions. *The Clinical Journal of Pain* 1992;8:338-45.

Hoogstraten

*Hoogstraten MC, et al. Tizanidine versus baclofen in the treatment of spasticity in multiple sclerosis patients. *Acta Neurologica Scandinavica* 1988;77(3):224-30.

Hudgson

Hudgson P, Weightman D. Baclofen in the treatment of spasticity. *British Medical Journal* 1971;4(778):15-7.

*Hudgson P, Weightman D, Cartlidge NE. Clinical trial of baclofen against placebo. *Postgraduate Medical Journal* 1972;48(Suppl 5):37-40.

Huffman

*Huffmann G, Fasshauer K, Giesen R. Effects of Lioresal in therapy of spastic paralysis. *Medizinische Klinik* 1973;68(11):340-4.

Hughenoltz

*Hughenoltz H, et al. Intrathecal baclofen for intractable spinal spasticity - a double-blind crossover comparison with placebo in 6 patients. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1992;19(2):188-95.

Jabbari(1)

*Jabbari B, et al. Botulinum toxin A effectiveness against spasticity and muscle spasms. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 1995;76:1063 (abstr).

Jabbari(2)

*Jabbari B, Polo K, Ford G. Longterm effects of botulinum toxin A in spasticity and rigidity. *Movement Disorders* 1996;11(Suppl Abstract P884):p. 234.

Jerusalem

*Jerusalem F. [Doppeltblindstudie über den antispastischen effekt von B-(4-chlorphenyl)-G-aminobuttersäure (CIBA) bei Multipler Sklerose]. *Der Nervenarzt* 1968;39:515-7.

Jones

*Jones R, Lance J. Baclofen (Lioresal) in the long-term management of spasticity. *Medical Journal of Australia* 1976;1:654-7.

Joynt

*Joynt R. Dantrolene sodium: long-term effects in patients with muscle spasticity. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 1976;57:212.

Keenan

*Keenan R, Kolb M, Horne M. Collaborative comparison of dantrolene sodium and diazepam in management of chronic spasticity after CNS lesions. *Clinical Therapeutics* 1977;1(1):48-55.

Kerty

*Kerty E, Stien R. Treatment of spasticity with botulinum toxin. *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening* 1997;117(14):2022-4.

Ketelaer

*Ketelaer P, Tyberghein J, Ketelaer C. Lioresal in the treatment of increased muscle tone associated with multiple sclerosis. *Brux Med* 1973;53:675-81.

Khan

*Khan OA, Olek MJ. Clonidine in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis [letter]. *Journal of Neurology* 1995;242(10):712-3.

Knutsson

*Knutsson E, Martensson A, Gransberg L. Antiparetic and antispastic effects induced by tizanidine in patients with spastic paresis. *Journal of the Neurological Sciences* 1982;53(2):187-204.

Kravitz

*Kravitz H, et al. Intrathecal baclofen: effects on nocturnal leg muscle spasticity. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 1992;71(1):48-52.

Ladd(1)

*Ladd HW, et al. Attenuating effect of a new pharmacological agent (Dantrolene sodium) on spasticity. *Union Medicale du Canada* 1973;102(5):1087-92.

Ladd(2)

*Ladd H, Oist C, Jonsson B. The effect of Dantrium on spasticity in multiple sclerosis. *Acta Neurologica*

Scandinavica 1974;50(4):397-408.

Latash

*Latash ML, et al. Short-term effects of intrathecal baclofen in spasticity. *Experimental Neurology* 1989;103(2):165-72.

Lazorthes

*Lazorthes Y, et al. Chronic intrathecal baclofen administration for control of severe spasticity. *Journal of Neurosurgery* 1990;72(3):393-402.

Lee(1)

*Lee J, et al. Results of a prospective randomized trial of botulinum toxin therapy in acute unilateral sixth nerve palsy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1994;31:283-6.

Lee(2)

*Lee A, Patterson V. A double-blind study of L-threonine in patients with spinal spasticity. *Acta Neurologica Scandinavica* 1993;88(5):334-8.

Levegghi

*Levegghi D, Corona AM, Bortolotti P. Intrathecal baclofen efficacy in severe spasticity: medical rehabilitative management and follow-up. *Rivista di Neurobiologia* 1998;44(5):499-503.

Levine(2)

*Levine IM, et al. The quantitative evaluation of intravenous methocarbamol in the relief of spasticity. *Neurology* 1968;1(1):69-74.

Levine(3)

*Levine I, et al. Prazepam in the treatment of spasticity. A quantitative double-blind evaluation. *Neurology* 1969;19:510-6.

Levine(4)

*Levine M, Van Brocklin J. Lioresal (baclofen) treatment of spasticity: a double-blind comparison study with dantrolene. *Neurology* 1977;27:391.

Lossius

*Lossius R, Dietrichson P, Lunde PK. Effect of clorazepate in spasticity and rigidity: a quantitative study of reflexes and plasma concentrations. *Acta Neurologica Scandinavica* 1985;71(3):190-4.

Loubser

*Loubser P, et al. Continuous infusion of intrathecal baclofen: long-term effects on spasticity in spinal cord injury. *Paraplegia* 1991;29:48-64.

Mai

*Mai J, Pedersen E. Mode of action of dantrolene sodium in spasticity. *Acta Neurologica Scandinavica* 1979;59(6):309-16.

Mayer

*Mayer N, Mecomber S, Herman R. Treatment of spasticity with dantrolene sodium. *American Journal of Physical Medicine* 1973;52(1):18-29.

Medici

*Medici M, Pebet M, Perez Zeinal C. Tizanidine in the treatment of spasticity. A long term study (abstract no. 20.21.02). *Journal of Neurology* 1985;235(Suppl):305.

Medici, M. A comparative trial of tizanidine and baclofen in patients with spasticity due to various neurological disorders (study No 39). Unpublished Sandoz Research Report

Meinck

*Meinck HM, Schonle PW, Conrad B. Effect of cannabinoids on spasticity and ataxia in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 1989;236(2):120-2.

Meyler

Meyler WJ, et al. The effect of dantrolene sodium in relation to blood levels in spastic patients after prolonged administration. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1981;44(4):334-9.

Mondrup(2)

Mondrup K, Pedersen E. The acute effect of the GABA-agonist, THIP, on proprioceptive and flexor reflexes in spastic patients. *Acta Neurologica Scandinavica* 1983;67(1):48-54.

Monster

*Monster A, et al. Cooperative study for assessing the effects of a pharmacological agent on spasticity. *American Journal of Physical Medicine* 1973;52(4):163-88.

Mueller

*Mueller ME, et al. Gabapentin for relief of upper motor neuron symptoms in multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 1997;78(5):521-4.

Muller

*Muller H, et al. The effect of intrathecal baclofen on electrical muscle activity in spasticity. *Journal of Neurology* 1987;234(5):348-52.

Mutani

*Mutani R, et al. Kinetometric demonstration of the antispastic action of a GABA derivative (Ciba 34647-BA). *Rivista di Neurologia* 1971;41(3):143-51.

Nance(1)

*Nance P, et al. Intrathecal baclofen treatment for adults with spinal spasticity: therapeutic efficacy and effect on hospital admissions. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1995;22:22-9.

Nance(2)

*Nance P, et al. Relationship of the antispasticity effect of tizanidine to plasma concentration in patients with multiple sclerosis. 1997 54;6:731-6.

Neretin

*Neretin V, Kir'iakov VA, Pegova LN. Experience using sinakten-retard in the treatment of muscular sclerosis. *Zhurnal Nevropatologii i Psikhiatrii Imeni S - S - Korsakova* 1978;78(4):514-8.

Newman

Newman P. A double-blind, comparative trial of tizanidine and baclofen in the treatment of chronic spasticity in patients with multiple sclerosis (study No 27). Unpublished Sandoz Research Report 1981.

*Newman P, et al. Tizanidine in the treatment of spasticity. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1982;23:31-5.

Ochs

*Ochs G, et al. Intrathecal baclofen for long-term treatment of spasticity: a multi-centre study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1989;52(8):933-9.

Ordia

*Ordia J, et al. Chronic intrathecal delivery of baclofen by a programmable pump for the treatment of severe spasticity. *Journal of Neurosurgery* 1996;85:452-7.

Pagano

*Pagano M, Ferreiro M, Herskovits E. Comparative study of tizanidine and baclofen in patients with chronic spasticity. *Rev Neurol Argent* 1988;14(4):268-76.

Parke

*Parke B, et al. Functional outcome after delivery of intrathecal baclofen. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 1989;70(1):30-2.

Patterson

*Patterson V, et al. Management of severe spasticity with intrathecal baclofen delivered by a manually operated pump. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1994;57(5):582-5.

Pederson(1)

*Pederson E, et al. GABA derivative in spasticity. *Acta Neurologica Scandinavica* 1970;46:257-66.

Pederson(2)

*Pedersen E, Hansen H, Poulsen J. Effect of symptomatic therapy on motor difficulties in multiple sclerosis recorded by quantitative measurements of voluntary power. *Acta Neurologica Scandinavica* 1981;64:253-8.

Penders

*Penders D, et al. Trial of a new muscle relaxant in the treatment of multiple sclerosis: dantrolene sodium. *Ars Medici (Nivelles)* 1976;31(2):331-6.

Penn(1)

*Penn R, Kroin J. Continuous intrathecal baclofen for severe spasticity. *Lancet* 1985;7:125-7.

Penn(2)

*Penn RD, et al. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *New England Journal of Medicine* 1989;320(23):1517-21.

Penn(3)

*Penn R. Intrathecal baclofen for spasticity of spinal origin: seven years of experience. *Journal of Neurosurgery* 1992;77(2):236-40.

Petro(1)

*Petro D. Marijuana as a therapeutic agent for muscle spasm or spasticity. *Psychosomatics* 1980;21:81-5.

Petro(2)

*Petro DJ, Ellenberger C. Treatment of human spasticity with delta 9-tetrahydrocannabinol. *Journal of Clinical Pharmacology* 1981;21(8-9 Suppl):413S-416S.

Polman

*Polman C, et al. 4-Aminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis: Long-term efficacy and safety. *Archives of Neurology* 1994;51(3):292-6.

Porsasz

*Porsasz G. [A Dantrium spasmusgatlo hatasanak klinikai vizsgalata sclerosis multiplexes betegekben]. *Ideggyogyaszati Szemle* 1981;34:330-6.

Reisner

*Reisner H. Pharmacological treatment of pathological increases in muscle tonus. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 1978;128(3):57-62.

Ringwald

*Ringwald E, et al. [Klinische Erfahrungen mit einem neurartigen Myotonolytikum (DS 103-282 Sandoz)]. *Nervenarzt* 1977;48:355-8.

Roussan

*Roussan M, Terrence C, Fromm G. Baclofen vs. diazepam in the treatment of spasticity with long-term follow-up of baclofen therapy. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 1982;63:503 (abstr).

Saltuari

*Saltuari L, et al. Indication, efficiency and complications of intrathecal pump supported baclofen treatment in spinal spasticity. *Acta Neurologica* 1992;14(3):187-94.

Smith(2)

*Smith CR, et al. High-dose oral baclofen: experience in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41(11):1829-31.

Smith(3)

*Smith M, et al. Baclofen effect on quadriceps strength in multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 1992;73:237-40.

Toste

*Toste T, Balao F, Festas C, Pereira S, Marcal N. Treatment of spasticity with intrathecal morphine in multiple sclerosis. *Arquivos de Fisiatria e Doencas Osteo-Articulares* 1999;6(2):63-9.

Ungerleider

*Ungerleider JT, et al. Delta-9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. *Advances in Alcohol & Substance Abuse* 1987;7(1):39-50.

van Ouwenaller

*Van Ouwenaller C, Chantraine A. A new myorelaxant in neurological affectations. *Journal of Neurology* 1985;235 (Suppl):305.

Verrier

*Verrier M. Diazepam effect on reflex activity in patients with complete spinal lesions and in those with other causes of spasticity. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 1977;58(4):148-53.

Weiser

*Weiser R, et al. Dantrolene sodium in the treatment of spasticity in chronic spinal cord disease. *The Practitioner* 1978;221:123-7.

Wickstrom

*Wickstrom J. A double-blind, parallel group, therapeutic comparative study to assess the efficacy and tolerability of tizanidine (Sirdalud) vs baclofen in the treatment of spasticity due to multiple sclerosis. Unpublished Sandoz Research Report 1987.

Wilson

*Wilson L, McKechnie A. Oral diazepam in the treatment of spasticity in paraplegia: a double-blind trial and subsequent impressions. *Scottish Medical Journal* 1966;11:46-51.

Referencias adicionales**Ashworth**

*Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner* 1964;192:540-2.

Bohannon

*Bohannon R. Variability and reliability of the pendulum test for spasticity using a Cybex isokinetic dynamometer. *Physical Therapy* 1987;67:659-61.

Dickersin

*Dickersin K, Larson K. Establishing and maintaining an international register of RCTs. *Cochrane Collaboration Handbook* 1995.

Groves

*Groves L, Shellenberger MK, Davis CS. Tizanidine treatment of spasticity: A meta-analysis of controlled, double-blind,

comparative studies with baclofen and diazepam. *Advances in Therapy* 1998;15(4):241-251.

Haber

*Haber A, LaRocca N (eds). New York: National Multiple Sclerosis Society, 1985.

Kurtzke

*Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.

Lance

*Lance JW. Symposium synopsis. In: De Feldman RG, Young RR, Koella WP, editor(s). *Spasticity: disordered motor control*. Miami: Symposia Specialists, 1980:485-94.

Pandyan

*Pandyan A, et al. A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth scales as measures of spasticity. *Clinical Rehabilitation* 1999;13:373-83.

Perry

*Perry J. Determinants of muscle function in the spastic lower limb. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1993;288:441-54.

Poser

*Poser CM, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology* 1983;13:227-231.

Sheean

*Sheean GL. In: Sheean G, editor(s). *Spasticity Rehabilitation*. London: Churchill Communications, 1998:7-16.

Smith

*Smith CR, et al. High dose oral baclofen: experience in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41(11):1829-31.

Wade

*Wade DT. Oxford: Oxford Medical Publications, 1992.

Wallace

*Wallace J. Summary of combined clinical analysis of controlled clinical trials with tizanidine. *Neurology* 1994;44(Suppl 9):S60-9.

Whitehead

*Whitehead A, Jones NMB. A meta-analysis of clinical trials involving different classifications of response into ordered categories. *Statistics in Medicine* 1994;13:2503-15.

* El asterisco señala los documentos más importantes para este estudio

GRÁFICOS

Esta revisión no tiene gráficos.

CARÁTULA

Titulo	Agentes antiespásticos para la esclerosis múltiple
Revisor(es)	Shakespeare DT, Young CA, Boggild M
Contribución de los revisores	El revisor no facilitó la información
Número de protocolo publicado inicialmente	1998/
Número de revisión publicada inicialmente	2000/4

Fecha de la modificación más reciente	29 junio2000
Fecha de la modificación SIGNIFICATIVA más reciente	17 agosto 2000
Cambios más recientes	El revisor no facilitó la información
Fecha de búsqueda de nuevos estudios no localizados	El revisor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios aún no incluidos/excluidos	El revisor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios incluidos/excluidos	1 mayo 2000
Fecha de modificación de la sección conclusiones de los revisores	El revisor no facilitó la información
Dirección de contacto	Dr Mike Boggild Consultant Neurologist The Walton Centre for Neurology and Neurosurgery Lower Lane Liverpool L9 7LJ UK tel: 44-151-5254762 boggil-m@wcnn.co.uk fax: 44-151-5294638
Número de la Cochrane Library	CD001332-ES
Grupo editorial	Cochrane Multiple Sclerosis Group
Código del grupo editorial	HM-MS

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos externos

- La información sobre los recursos de apoyo no está disponible

Recursos internos

- La información sobre los recursos de apoyo no está disponible

Palabras clave

Medical Subject Headings (MeSH)

Anti-Dyskinesia Agents [therapeutic use]; Botulinum Toxins [therapeutic use]; Multiple Sclerosis [complications]; Muscle Relaxants, Central [therapeutic use]; Muscle Spasticity [drug therapy] [etiology]; Randomized Controlled Trials

Mesh check words: Human

Traducción realizada por el Centro Cochrane Iberoamericano, con el patrocinio de Merck, Sharp & Dohme de España, S.A.

El contenido de esta información refleja las conclusiones y hallazgos propios de los autores, según la traducción realizada por los traductores y no son necesariamente los de Merck & Co., Inc., ni los de ninguna de sus afiliadas y se presenta como un servicio a las profesiones sanitarias.