

Protocolo de uso de la tizanidina en la parálisis cerebral infantil

R. Palazón García, A. Benavente Valdepeñas y O. Arroyo Riaño

Sección de Rehabilitación Infantil. Servicio de Rehabilitación. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Introducción

La forma más frecuente de parálisis cerebral infantil (PCI) es la espástica, y se suelen considerar para su tratamiento oral baclofeno, benzodiazepinas y tizanidina.

El objetivo de este trabajo es mostrar el manejo de la tizanidina en los casos de espasticidad generalizada.

Pacientes y métodos

Se presentan las indicaciones y dosis de la tizanidina en nuestro centro de forma protocolizada. Se probó en 45 niños.

Se estudiaron la aparición y las repercusiones de los efectos secundarios mediante la escala de tolerancia global al tratamiento, y la aceptación del fármaco por medio de la valoración subjetiva de los padres, niños o terapeutas. Los resultados se estudiaron con el paquete estadístico SPSS 11.5.

Resultados

El tratamiento con tizanidina se aplicó con una dosis inicial de 1 mg/día en niños de 18 meses a 7 años, 2 mg/día en los niños de 7 a 12 años, y en los mayores con una dosificación similar a la de los adultos.

La tolerancia fue excelente en el 79,3% de los casos. La somnolencia fue el efecto más molesto. La valoración subjetiva fue buena para el 92,9% de los padres.

Discusión

La tizanidina tiene mayor capacidad para actuar en receptores cerebrales y menor cantidad de reacciones adversas, por tanto, mayor eficacia en la espasticidad cerebral, mejor tolerancia y mayor aceptación que los otros antiespásticos orales. Por ello es un tratamiento ideal para la espasticidad generalizada por PCI.

Palabras clave:

Antiespásticos orales. Baclofeno. Espasticidad. Parálisis cerebral. Tratamiento rehabilitador. Tizanidina.

PROTOCOL FOR TIZANIDINE USE IN INFANTILE CEREBRAL PALSY

Introduction

Cerebral palsy is usually spastic, and baclofen, benzodiazepines and tizanidine are considered as oral treatments.

The aim of this paper is to demonstrate tizanidine management in children with generalized spasticity.

Patients and methods

Scheduled medical uses and dosing of tizanidine in our hospital are shown. It was assessed in 45 children.

Appearance and repercussions of side-effects were studied using Global Tolerance to Treatment Scale, and drug tolerance was studied by subjective assessment by parents, children or therapists. Results were analysed using SPSS version 11.5.

Results

Treatment with tizanidine was carried out with 1 mg/day in 18 mo-7 yr old children, 2 mg/day in 7-12 yr old children as initial doses, and for those older than 12 yr similar dosing to that in adults.

Tolerance was excellent in 79.3% of children. Sedation was the most uncomfortable side-effect. Subjective assessment by 92.9% of parents was good.

Discussion

Tizanidine shows greater capacity for binding to brain receptors, and therefore more effective for brain spasticity, better tolerance and higher approval. Therefore, it is an ideal treatment for generalised spasticity in cerebral palsy.

Key words:

Oral antispastic drugs. Baclofen. Spasticity. Cerebral palsy. Rehabilitation. Tizanidine.

Correspondencia: Dr. R. Palazón García.

Plomo, 3 B, 5º C. 28045 Madrid. España.

Correo electrónico: ramiropalazon@yahoo.es

Recibido en septiembre de 2007.

Aceptado para su publicación en febrero de 2008.

TABLA 1. Indicaciones de la tizanidina en la parálisis cerebral

1. Tetraparesia espástica con un tono global mayor de 2 según la escala de Ashworth que dificulta la movilidad, función o higiene del niño, o le causa dolor
2. Espasticidad mayor de 2 en más de tres grupos funcionales musculares que origina desventajas funcionales
3. Espasticidad que precisa para su tratamiento dosis totales de toxina botulínica mayores de las recomendadas para la edad y peso del niño
4. Espasticidad generalizada en las regiones afectadas (hemiparesia o diparesia), que consiguiendo una disminución global se pueden describir zonas focales tratables con toxina botulínica

TABLA 2. Dosis inicial de tizanidina utilizada en niños con parálisis cerebral

Niños de 18 meses a 7 años: 1 mg/día en toma única nocturna
 Niños de 7 a 12 años: 2 mg/día, administrados generalmente en dos tomas
 Niños mayores de 12 años: dosificación similar a los adultos, comenzando con 4 mg/día en dos tomas

INTRODUCCIÓN

La parálisis cerebral (PC) actualmente se define como un grupo de trastornos del desarrollo del movimiento y de la postura, que causa limitación de la actividad y se atribuye a alteraciones no progresivas que ocurrieron en el cerebro en desarrollo fetal o del niño pequeño. Los trastornos motores de la PC suelen acompañarse de trastornos sensoriales, cognitivos, de la comunicación, percepción, comportamiento y/o de crisis epilépticas¹. En esta definición se muestra que la PC es una entidad heterogénea que agrupa varios tipos de déficits con diferentes etiologías y gravedad. La edad tampoco es exacta ni hay un límite superior, aunque se entiende sobre los 2-3 años.

La prevalencia en España de la PC es cercana a los 2.000 casos por millón de habitantes². La forma clínica más frecuente es la espástica, presente en el 70-88% de los casos³⁻⁵; topográficamente la forma más común es la diplejía espástica⁶. La espasticidad infantil se define por un trastorno del tono producido por un aumento en los reflejos de estiramiento muscular dependientes de la velocidad, y que asocia varios fenómenos dependientes del síndrome de primera motoneurona^{3,7}.

La existencia de espasticidad no es un hecho negativo en sí mismo, y su tratamiento sólo se realiza si la reducción de su intensidad puede resultar ventajosa. Incluye la eliminación de factores agravantes, medidas de posicionamiento, fisioterapia, férulas y yesos, ortesis, fármacos, bloqueos nerviosos e intervenciones quirúrgicas⁸. Entre los fármacos sistémicos clásicos se encuentran el dantroleno, el baclofeno y las benzodiacepinas⁹, a los

que tras su aprobación en Estados Unidos y el Reino Unido en 1997 se unió la tizanidina¹⁰. Ninguno de ellos ha sido estudiado de forma adecuada en niños^{5,11}.

Nuestro objetivo fue proponer un protocolo para la utilización de la tizanidina en el tratamiento de la espasticidad por PC, y confirmar su eficacia.

PACIENTES Y MÉTODOS

Para decidir la forma de empleo y las posibles indicaciones se hizo una búsqueda bibliográfica a través de Medline, EMBASE y la Cochrane Library con los términos "tizanidina", "Sirdalud", "espasticidad", "dosis pediátricas", "parálisis cerebral" y "espasticidad infantil".

Protocolo

Se propuso tratar con tizanidina como primer paso en el tratamiento de la espasticidad, a los niños en los que otros procedimientos no iban a eliminar, cuantitativa o cualitativamente, todas las desventajas de la espasticidad. Las indicaciones exactas se reflejan en la tabla 1 y las dosis empleadas en la tabla 2. Como norma general, los niños menores de 18 meses no fueron tratados, y los aumentos de dosis fueron lentos (cada semana) en menores de 12 años, y algo más rápido en los mayores (cada 3 días). La dosis máxima no ha quedado establecida, aunque ningún niño menor de 7 años recibió más de 6 mg diarios, ni ningún niño mayor de 12 años recibió más de 12 mg diarios.

Para valorar el efecto se esperaba a que el niño alcanzara niveles adecuados (generalmente 1 mes desde el inicio del tratamiento), y entonces es cuando se podría asociar toxina botulínica. Se analizaron pruebas de función hepática a los 2 meses y después cada 6 meses, sin encontrar ninguna alteración.

Para estudiar la eficacia del protocolo se seleccionó una muestra de 45 niños con PC que presentaban las indicaciones antes comentadas, y que comenzaron el tratamiento durante 2 meses consecutivos. Se valoraron la edad, la etiología, la forma clínica, las variaciones en el tono según la escala de Ashworth modificada, y los tratamientos empleados. El tono se valoró sumando el valor correspondiente a los grupos musculares de las principales articulaciones de cada extremidad, y para poder comparar entre sí todos los pacientes se escogieron dos extremidades en los pacientes que tuvieran afectadas más de dos (triparésicos o tetraparésicos), siendo entonces la puntuación máxima de 24¹².

Tanto para la tizanidina como para el resto de los fármacos utilizados se aplicó la escala de tolerancia global al tratamiento (tabla 3) y se pidió a padres y niños mayores de 7 años su valoración subjetiva (tabla 4).

Los resultados se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS versión 11.5.

RESULTADOS

Se aplicó el tratamiento según las indicaciones y dosis mencionadas a 45 niños, cuya media de edad fue de 7,9 años, con un rango de 18 meses hasta 16 años. Los grupos de edad propuestos incluían 16 niños menores de 7 años, 14 de 7 a 12 años y 15 mayores de 12 años, sin que se encontraran diferencias significativas entre ellos en ningún parámetro (formas topográficas, intensidad de la espasticidad, respuesta a fármacos).

En cuanto a la forma clínica, el 45,7% eran tetraparésicos, el 37,1% eran hemiparésicos y el 17,1% diparésicos. El 93% presentó la clínica de PC en los 6 meses siguientes a ocurrir la lesión cerebral, y el 77% mostró patrones motores y posturales anormales en los primeros 12 meses tras la lesión. Se aplicó cinesiterapia y terapia ocupacional en todos los casos como coadyuvantes en el efecto antiespástico de la tizanidina, y ortesis y ayudas técnicas en el 40% de los casos.

El tono disminuyó el 55% de media respecto del tono inicial (hubo 6 casos en los que se normalizó).

La tolerancia fue excelente en el 79,3% de los niños; no se alcanzó este nivel en el 100% de ellos por los efectos secundarios de la tizanidina (sobre todo somnolencia), que obligaron en un caso a la retirada del fármaco por posible hipotensión ortostática. La valoración subjetiva de los efectos por parte de los padres fue buena en el 92,9% de los casos (muy buena en el 51,4%), aunque las variaciones en este apartado no se correlacionaron con la mejoría o el estancamiento objetivos.

DISCUSIÓN

Tras la búsqueda bibliográfica cabe destacar la escasez de estudios realizados en general sobre tratamiento farmacológico sistémico de la espasticidad en niños, y en particular, sobre el uso de la tizanidina en la PC.

El tratamiento rehabilitador en la PC suele realizarse siguiendo unas líneas generales: en los primeros 3 años de vida mediante fisioterapia y terapia ocupacional (estimulación), con ayuda de logopedia si se precisa terapia orofacial en trastornos de succión-deglución; desde los 3 a los 7 años se realiza terapia ocupacional (dirigida a las actividades de la vida diaria y recreativas), logopedia y ortesis; a partir de los 8 años sólo se precisa fisioterapia en momentos concretos (intervenciones quirúrgicas o cambios en el tratamiento médico, como inyecciones de toxina botulínica) y puede añadirse tratamiento con terapia ocupacional u ortesis según se vaya valorando la necesidad de prevención o corrección de alteraciones ortopédicas¹³. Por tanto, las técnicas específicas rehabilitadoras, entendidas como tales las que precisan la realización por parte de un terapeuta profesional, sólo tienen indicación en los niños menores de 7 años^{6,14}. Esto es importante explicárselo a los padres en el momento del diagnóstico para fijar unas metas terapéuticas realistas y

TABLA 3. Escala de tolerancia global al tratamiento¹²

- | |
|---|
| 1. Excelente. No hay efectos secundarios |
| 2. Bueno. Hay efectos secundarios muy leves, bien tolerados por el paciente |
| 3. Regular. Los efectos secundarios causan problemas al paciente, que pueden resolverse con un ajuste de la dosis |
| 4. Pobre. Los efectos secundarios son graves y requieren la suspensión del tratamiento |

TABLA 4. Valoración subjetiva de los efectos del tratamiento

- | |
|--|
| 1. Excelente. Mejoría muy importante sin problemas asociados |
| 2. Buena. Mejoría sin problemas asociados |
| 3. Regular. Mejoría escasa con problemas asociados |
| 4. Mala. Sin mejoría o problemas asociados importantes |

que puedan colaborar para mejorar el pronóstico general de los niños^{3-5,15}.

La espasticidad presenta una alta prevalencia en la PC y se trata de la principal fuente de problemas motores y funcionales^{3,12}. En los primeros 18 meses es cuando se configura la forma clínica de la PC, y en este período es cuando se va definiendo la espasticidad como tal, ya que inicialmente aparecen sinergias musculares tales como los brazos "en candelabro" o los miembros inferiores "en tijera"^{5,6,16,17}. Para considerar su tratamiento hay que valorar la madurez emocional y cognitiva del niño, su potencial de crecimiento, la asociación de otros signos del síndrome de primera motoneurona, la posible causa de la PC, factores psicosociales y si la evolución del cuadro es aguda o crónica, estática o progresiva¹⁶.

El tratamiento farmacológico de la espasticidad actualmente está plenamente representado por la toxina botulínica A, por su gran eficacia y efectividad en la PC, y se utiliza para mejorar la función motora, facilitar la calidad de vida e higiene, evitar el dolor y respuestas motoras anormales y como coadyuvante en el tratamiento quirúrgico¹⁸. No obstante, estos efectos se consiguen localmente, por lo que antes de poder usar la toxina habría que tratar la espasticidad global, mediante las medidas generales y en especial con los fármacos sistémicos^{16,19,20}.

Los fármacos más estudiados, tanto en los adultos como en niños, son las benzodiazepinas, el baclofeno y la tizanidina; el dantroleno está retirado en España por efectos hepatotóxicos y se encuentran en experimentación otros medicamentos anticonvulsivos como la gabapentina y la tiagabina con resultados irregulares^{15,16,21,22}. La principal desventaja que pueden tener todos ellos es la aparición de efectos secundarios, y la interacción con otros medicamentos, dos puntos muy importantes en niños con múltiples deficiencias y en muchas ocasiones polimedificados²¹.

Las benzodiacepinas tienen un potente efecto antiespástico: el clonacepam puede reducir los espasmos nocturnos y el diazepam reduce la ansiedad, con lo que mejora el sueño¹⁶, e incluso puede tener efecto contra la atetosis³. Sin embargo, no se recomiendan en las lesiones cerebrales por poder ocasionar pérdida de la atención²³.

El baclofeno es el fármaco más estudiado y es el considerado con efecto antiespástico más potente, pero al no atravesar la barrera hematoencefálica se debe reservar para lesiones medulares^{2,15,16}. Además, se recomienda una mayor precaución al usarlo en pacientes menores de 12 años, sobre todo en lesiones cerebrales, porque altera la atención y la memoria²³, y es más peligroso cuando hay crisis convulsivas⁴.

La tizanidina es un derivado imidazólico que actúa centralmente como agonista α_2 -adrenérgico, inhibiendo la liberación de aminoácidos excitatorios en las interneuronas espinales, y que podría facilitar la acción de la glicina¹⁵. El efecto antiespástico se ha estudiado en animales de experimentación; se ha demostrado que la tizanidina suprime los reflejos (en especial polisinápticos) en gatos con sección medular, estimula la inhibición del reflejo H en humanos y reduce la cocontracción anormal²⁴, y esto se debe también a un efecto adrenérgico²⁵. La potencia del efecto sobre el tono es similar al baclofeno pero, además, facilita el torque del músculo espástico mediante aumento de amplitud de la contracción del agonista²³. La semivida es de 2,5 a 18 h, pero el efecto reductor del tono, espasmos y clonus comienza a notarse a las 3 h^{21,26}.

Los efectos secundarios más frecuentes son sedación, mareo inespecífico, astenia y sequedad de boca, y se han comentado otros efectos más raros como alucinaciones visuales, molestias digestivas, insomnio, erupciones cutáneas y fatiga^{15,21}; todos ellos pueden eliminarse reduciendo la dosis^{10,27}. Se han descrito casos de hepatitis tóxicas, pero las alteraciones hepáticas son ocasionales^{10,28,29}. A pesar de ser derivado de la clonidina, realmente no tiene efectos sobre la presión sanguínea¹⁵, por lo que para provocar hipotensión precisaría un bloqueo simultáneo de la respuesta simpática a los cambios de la presión arterial con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina^{27,30}. Puede interactuar con la fenitoína aumentando su concentración y causando somnolencia, y con el etanol produciendo depresión del sistema nervioso central²¹. La sobredosis se puede manifestar por letargia, bradicardia, agitación, hipotensión o coma, pero no está descrita la cantidad de tizanidina que pueden inducirla en los niños según edad o peso³¹.

Los principales efectos clínicos positivos de la tizanidina son la disminución del tono (sobre todo en músculos extensores) y de la hiperreflexia, mejoría de la postura, antinociceptivo, y facilitador en consecuencia de las actividades de la vida diaria y de la higiene^{2,14,23}. Otros efectos que se han utilizado son la inducción del sueño en pacientes tetrapléjicos con trastorno del sueño refractario

a otros tratamientos³² o la supuesta mejoría de las alteraciones del lenguaje³³.

La dosis y el ajuste adecuado de la tizanidina aún no han sido consensuados, ya que en la mayor parte de la bibliografía vienen comentados intervalos de dosis orientativos sin especificar por peso o por edad^{14,34}. En general se recomienda comenzar con una dosis baja nocturna, que oscila entre 1 y 4 mg, para luego ir subiendo poco a poco hasta una cantidad máxima de 9-12 mg^{3,21}. La diferenciación de dosis según la edad se especifica pocas veces, pero el punto de corte habitual para pasar casi todos los fármacos a dosis adulta es a los 12-13 años^{35,36}; otras edades que se usan para hacer los cambios de dosis son los 7 o los 10 años^{16,21,37,38}. El grupo japonés de Tanaka³² concreta la dosis por el peso independientemente de la edad, en 0,1-0,2 mg/kg de peso/día en dos o tres tomas.

En general se trata de un medicamento que produce relativamente pocos efectos secundarios, por lo que es mejor tolerado por los pacientes que otros fármacos antiespásticos^{12,39}, lo cual condiciona que tanto los niños como sus padres realicen una alta valoración del mismo^{14,39}.

Por tanto, la tizanidina se presenta como un fármaco con una potencia contra la espasticidad similar a la de los otros pero con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, no origina debilidad muscular como el baclofeno y las benzodiacepinas, es mejor tolerado y muestra mejores resultados sobre la función y las actividades de la vida diaria^{3,12,14,23,27,39,40} y, sin embargo, se suele proponer como alternativa al baclofeno incluso en lesiones de origen cerebral^{10,21}. El escaso estudio de la tizanidina en la PC y el ser propuesta como alternativa a pesar de demostrar ser claramente superior, podrían ser explicados por no estar aun aceptado este uso por la Food and Drug Administration (FDA)^{14,37}, dado que también el retraso en su uso en adultos a pesar de los múltiples ensayos que confirmaban su eficacia se debió a no estar aceptada en Estados Unidos y el Reino Unido¹⁰. Otra razón puede ser que el uso limitado inicial de los antiespásticos orales cree el círculo vicioso de promover menos estudios y ensayos clínicos y, por tanto, llevar a una desconfianza general que limite aún más el uso de estos fármacos, y esto lleve a pensar que no son útiles⁴¹.

El estudio realizado para confirmar su eficacia presenta gran tolerancia y buena valoración subjetiva por parte de niños y padres. Como principales sesgos se encuentran una muestra limitada, sobre todo teniendo en cuenta la diferenciación en tres grupos por edades, y la falta de un grupo control para comparar.

Como conclusión, queremos exponer la utilidad de la tizanidina dentro del tratamiento de la espasticidad infantil, sobre todo como medida inicial ante una hipertonia generalizada o nociva, para poder aplicar otros tratamientos globales (fisioterapia) o focales (toxina botulínica).

BIBLIOGRAFÍA

1. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47:571-6.
2. Curiá FJ, Vidal J, Bernabeu M. Tratamiento de la espasticidad en el paciente neurológico. *FMC.* 2004;11:254-60.
3. Calderón R, Calderón RF. Tratamiento clínico (no quirúrgico) de la espasticidad en la parálisis cerebral. *Rev Neurol.* 2002;34:1-6.
4. Singhi PD. Cerebral palsy management. *Indian J Pediatr.* 2004;71:635-9.
5. Stempien LM, Gaebler-Spira D. Rehabilitation of children and adults with cerebral palsy. En: Braddom RL, editor. *Physical medicine and rehabilitation.* Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000. p. 1191-1212.
6. Truscelli D, Le Metayer M, Leroy-Malherbe V. Infirmité motrice cérébrale. EMC (Elsevier SAS, París), Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation, 26-480-A-05, 2006.
7. Goldstein EM. Spasticity management: An overview. *J Child Neurol.* 2001;16:16-23.
8. Gans BM, Glenn MB. Introduction. En: Glenn MB, Whyte J, editors. *The practical management of spasticity in children and adults.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1990. p. 1-7.
9. Whyte J, Robinson KM. Pharmacologic management. En: Glenn MB, Whyte J, editors. *The practical management of spasticity in children and adults.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1990. p. 221-6.
10. Barnes MP. Spasticity. En: Greenwood RJ, Barnes MP, McMillan TM, Ward CD, editors. *Handbook of neurological rehabilitation.* Hove: Psychologic Press; 2003. p. 157-69.
11. Murray-Leslie C, Critchley P. The young adult with neurological disabilities with particular reference to cerebral palsy and spina bifida. En: Greenwood RJ, Barnes MP, McMillan TM, Ward CD, editors. *Handbook of neurological rehabilitation.* Hove: Psychologic Press; 2003. p. 577-97.
12. Groves L, Shellenberger MK, Davis CS. Tizanidine treatment of spasticity: A meta-analysis of controlled, double-blind, comparative studies with baclofen and diazepam. *Adv Ther.* 1998;15:241-51.
13. Bowser BL, Solis IS. Cerebral Palsy. En: Garrison SJ, editor. *Handbook of physical medicine and rehabilitation basics.* Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1995. p. 250-6.
14. Vásquez-Briceno A, Arellano-Saldaña ME, León-Hernández SR, Morales-Osorio MG. Utilidad de la tizanidina. Seguimiento de un año en el tratamiento de la espasticidad en la parálisis cerebral infantil. *Rev Neurol.* 2006;43:132-6.
15. Kita M, Goodkin DE. Drugs used to treat spasticity. *Drugs.* 2000;59:487-95.
16. Patel DR, Soyode O. Pharmacologic interventions for reducing spasticity in cerebral palsy. *Indian J Pediatr.* 2005;72:869-72.
17. Sánchez P. Rehabilitación en la parálisis cerebral infantil. En: Miranda JL, editor. *Rehabilitación médica.* Madrid: Grupo Aula Médica; 2004. p. 345-58.
18. Koman LA, Paterson-Smith B, Balkrishnan R. Spasticity associated with cerebral palsy in children: Guidelines for the use of botulinum A toxin. *Pediatr Drugs.* 2003;5:11-23.
19. Verrotti A, Greco R, Spalice A, Chiarelli F, Ianetti P. Pharmacotherapy of spasticity in children with cerebral palsy. *Pediatr Neurol.* 2006;34:1-6.
20. Hugenon C, Denys P. Actualizaciones acerca del empleo de las toxinas botulínicas. EMC (Elsevier SAS, París). *Médecine physique-Réadaptation* 26-476-A-20, 2004, 6 p.
21. Campistol J. Fármacos empleados por vía oral para el tratamiento de la espasticidad infantil. *Rev Neurol.* 2003;37:70-4.
22. Chu ML, Sala DA. The use of tiagabine in pediatric spasticity management. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48:456-9.
23. Katz RT. Management of spasticity. En: Braddom RL, editor. *Physical Medicine and Rehabilitation.* Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. p. 580-605.
24. Newman PM, Bogues M, Newman PK, Weightman D, Hodgson P. Tizanidine in the treatment of spasticity. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;23:31-5.
25. Kino Y, Tanabe M, Honda M, Ono H. Involvement of supraspinal imidazoline receptors and descending monoaminergic pathways in tizanidine-induced inhibition of rat spinal reflexes. *J Pharmacol Sci.* 2005;99:52-60.
26. Smith C, Birnbaum G, Carter JL, Greenstein J, Lublin FD. Tizanidine treatment of spasticity caused by multiple sclerosis: Results of a double-blind, placebo controlled trial, US Tizanidine Study Group. *Neurology.* 1994;44 Suppl 9:34-44.
27. Nance PW, Young RY. Antispasticity medications. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 1999;10:337-55.
28. Wallace JD. Summary of combined clinical analysis of controlled clinical trials with tizanidine. *Neurology.* 1994;44 Suppl 9: 60-9.
29. Afonso E, Pego R, Lancho A, Brañas F. Hepatitis tóxica inducida por tizanidina. *Med Clin (Barc).* 1999;112:478-9.
30. Jonson TR, Tobias JD. Hypotension following the initiation of tizanidine in a patient treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor for chronic hypertension. *J Child Neurol.* 2000;15:818-9.
31. Spiller HA, Bosse GM, Adamson LA. Retrospective review of tizanidine (Zanaflex) overdose. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42: 593-6.
32. Tanaka H, Fukuda I, Miyamoto A, Oka R, Cho K, Fujieda K. Effects of tizanidine for refractory sleep disturbance in disabled children with spastic quadriplegia. *No To Hattatsu.* 2004;36: 455-60.
33. Dubovtseva OA, Evtushenko SK, Omel'ianenko AA, Sazhneva IA. New approaches in the treatment of speech disorders in children with an organic brain lesion. *Lik Sprava.* 1999;3:121-4.
34. Maksimov O, Secheiko MV, Andriichuk EL. The use of Sirdalud in the treatment of spasticity in infantile cerebral palsy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 1999;99:22-3.
35. Hernández M. Apéndices. En: Hernández M, editor. *Pediatría.* Madrid: Díaz de Santos; 1994.
36. Velásquez OJ. Principios de prescripción en niños. *Pediatría* 1999;34.
37. Katz RT, Dewald JPA, Schmit BD. Spasticity. En: Braddom RL, editor. *Physical medicine and rehabilitation.* Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p. 592-615.
38. Brin IL, Kurenkov AL, Gotlib VI. The use of Sirdalud in cerebral palsy in children. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 1999;99:30-3.
39. Palazón R, Berrocal I. Tratamiento de la espasticidad con tizanidina. *Rehabilitación (Madr).* 2003;37:129-31.
40. Cid C, Pazos A, Pascual J. Terapéutica farmacológica de la espasticidad y de la patología neuromuscular. *Medicine.* 1998;7: 4835-43.
41. Montane E, Vallano A, Laporte JR. Oral antispastic drugs in nonprogressive neurological diseases: A systematic review. *Neurology.* 2004;63:1357-63.