

Relajantes musculares

Revisión

La espasticidad y los espasmos musculares son condiciones frecuentes que afectan tanto la capacidad funcional como la calidad de vida de los pacientes que las presentan. En este artículo se revisan las opciones farmacológicas de tratamiento de estas alteraciones: bloqueadores neuromusculares y espasmolíticos.

SAGRARIO MARTÍN-ARAGÓN y PALOMA BERMEJO

Doctoras en Farmacia.

ELENA MARCOS

Licencia en Odontología.

La espasticidad se presenta como secuela de lesiones o enfermedades del sistema nervioso central (SNC) y los espasmos musculares suelen ser consecuencia de lesiones del sistema nervioso periférico o muscular: traumatismos, síndromes miofasciales, síndromes de fibromialgia, espasmos de protección, etc. El tratamiento de estos problemas suele requerir la combinación de medicamentos y la utilización de medios físicos y corrientes eléctricas, así como de reeducación neuromuscular y, en algunos casos, bloqueo de puntos gatillo y bloqueos de puntos motores. A veces precisa, incluso, de tratamiento quirúrgico.

Relajantes musculares esqueléticos

Los relajantes musculares esqueléticos son fármacos que actúan sobre los centros nerviosos y deprimen la actividad del músculo esquelético, disminuyendo el tono y los movimientos involuntarios. Hay dos grupos de fármacos con acciones y finalidades diferentes: – Bloqueadores neuromusculares. Uti-

lizados durante los procedimientos quirúrgicos. Interfieren en la transmisión en la placa neuromuscular y no son activos sobre el SNC; se utilizan junto a los anestésicos generales. En este grupo se incluyen: atracurio, pancuronio, succinilcolina, etc. – Espasmolíticos. Reducen la espasticidad en diversas afecciones neurológicas. Se emplean para el espasmo muscular local agudo.

A diferencia de otros fármacos, los relajantes del músculo esquelético son un grupo heterogéneo y no están químicamente relacionados. Debido a esto, existen diferencias importantes en cuanto a eficacia o seguridad que necesitan ser consideradas a la hora de elegir una medicación para tratar a pacientes con espasticidad o con problemas osteomusculares.

Los fármacos más eficaces con que se cuenta para el control de la espasticidad incluyen el baclofeno, el diazepam y el dantroleno.

La mayoría de los medicamentos que se describen a continuación tienen en común su capacidad para mejorar la función del músculo esquelético

principalmente mediante sus acciones sobre el SNC. La mayoría de estos medicamentos (los utilizados para el tratamiento de la espasticidad y de los espasmos musculares agudos) deprimen con grado variable de selectividad ciertos sistemas neuronales que controlan el tono muscular.

Los miorrelajantes pueden dividirse en dos categorías principales: fármacos antiespasmódicos y antiespásticos. Los fármacos antiespasmódicos se usan para disminuir el espasmo muscular asociado a ciertos trastornos dolorosos como el dolor lumbar. Los fármacos antiespasmódicos pueden clasificarse a su vez en benzodiazepinas y fármacos no benzodiazepínicos. Los fármacos no benzodiazepínicos incluyen una variedad de fármacos que pueden actuar sobre el tronco encefálico o de la médula espinal.

Baclofeno

El baclofeno es un ácido similar al ácido gammaaminobutírico (GABA). Este es uno de los principales inhibidores del sistema nervioso central. Los receptores para el baclofeno son designados como receptores GABA_B. Cuando el baclofeno activa los receptores, la neurona se hiperpolariza, el flujo de calcio se disminuye y la conductancia del potasio aumenta; por consiguiente, hay disminución en la liberación de neurotransmisores excitatorios. El baclofeno reduce la excitabilidad de las terminales aferentes primarias, inhibe la actividad refleja mono y polisináptica y reduce la actividad de neurona motora gamma. Se emplea para reducir la frecuencia y severidad de los espasmos extensores y flexores y para disminuir la hipertonía muscular.

Se absorbe rápidamente por vía oral, con una vida media de 3-4 ho-

Espasticidad y espasmos musculares

El término espasticidad se aplica, de forma global, a todas aquellas anomalías de la regulación del tono del músculo esquelético que resultan de lesiones en distintos ámbitos del SNC. Un elemento clínico que se encuentra casi siempre en estas alteraciones es la hiperexcitabilidad de los llamados reflejos de estiramiento tónicos. Estos reflejos ocurren cuando un músculo esquelético se estira. Hay entonces una contracción refleja brusca, que puede llegar a ser dolorosa y hace que el control muscular se deteriore. No debemos confundir la espasticidad con los espasmos musculares. Ambos términos representan diferentes tipos de tono muscular aumentado que resultan de trastornos diferentes. La espasticidad no es en sí una enfermedad, sino consecuencia de alteraciones como la esclerosis múltiple, enfermedades cerebrovasculares (hemorragias o embolias cerebrales), parálisis cerebral o lesiones traumáticas del cerebro o de la médula espinal. Por otra parte, los espasmos musculares significan un aumento involuntario de la tensión muscular, que resulta de alteraciones de tipo inflamatorio del músculo esquelético.

La espasticidad es uno de los componentes de daño neurológico llamados positivos, entre los que se incluyen exceso de actividad motora involuntaria (tono, reacciones tendinosas, espasmos flexores, reflejos en masa, distonía, respuesta reflejas anormales, etc.), y que se diferencian de los signos y síntomas negativos, como son debilidad, parálisis, tendencia a la fatiga y pérdida del control fino de los movimientos.

En la actualidad sólo existe tratamiento farmacológico para los signos y síntomas positivos, a pesar de que los negativos son tan incapacitantes para el paciente como los primeros.



ras. Se elimina principalmente por el riñón y el 15% es metabolizado en hígado. En pacientes con compromiso de la función renal, las dosis deben ser reducidas. Se recomienda siempre antes de iniciar un tratamiento conocer los parámetros de la función hepática, con una evaluación periódica

de estas pruebas durante el tratamiento.

Las dosis iniciales deben ser bajas y se incrementan lentamente agregando 5 mg cada 3 o 4 días. La dosis máxima recomendada es de 80 mg/día, dividida en 4 dosis. En algunos casos se requieren dosis altas hasta de 240 mg/día.

Su administración sistémica se acompaña frecuentemente de efectos adversos como somnolencia, mareo, debilidad, ataxia y estados de confusión (desorientación en el tiempo y en el espacio). La sobredosis puede producir crisis convulsivas, depresión respiratoria y coma. No se recomienda

suspender bruscamente el tratamiento crónico.

En los últimos años se ha empleado la administración intratecal (mediante una aguja dirigida al canal espinal) de baclofeno con buenos resultados. El tratamiento implica el uso de una bomba de infusión continua programable, con la ventaja de poder alcanzar niveles del fármaco más alto en el SNC y disminuir los efectos colaterales. El criterio de elección de los pacientes más importante es la falta de respuesta positiva a cualquier fármaco antiespástico oral o la aparición de efectos adversos debidos al tratamiento oral. Actualmente, el tratamiento de la espasticidad con baclofeno vía intratecal es la forma más eficaz de reducir la espasticidad independientemente de la causa que la origina.

Diazepam

El diazepam es una benzodiazepina útil en el tratamiento de la agitación y la ansiedad. Reduce el reflejo polisináptico produciendo relajación muscular y sedación, y tiene efecto antiespástico. El tratamiento se inicia con dosis de 5 mg una vez al día, que se van incrementando hasta 10 mg si es necesario. Se absorbe por vía oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se producen al cabo de 1 hora. El diazepam se metaboliza a un compuesto activo, N-desmetildiazepam. La vida media es de 20-80 horas y se une en un 98-99% a proteínas plasmáticas. Los signos de intoxicación con diazepam son somnolencia progresiva hasta llegar al coma, aunque las benzodiazepinas tienen un rango alto de seguridad. Los síntomas de la retirada brusca con dosis elevadas

(> 40 mg/día) incluyen: ansiedad, irritabilidad, temblor, fasciculaciones, náusea, hipersensibilidad a la luz, sonidos, presión, insomnio, convulsiones, psicosis y posiblemente la muerte. Los síntomas aparecen a los 2-4 días de haber suspendido el medicamento para las benzodiazepinas de acción prolongada. Para las de acción corta, los síntomas tienen lugar al cabo de 1-2 días de haber suspendido el medicamento.

Al igual que otras benzodiazepinas, el diazepam ejerce su acción facilitando la transmisión GABAérgica. En la médula espinal, estos efectos se manifiestan como una disminución de la actividad eléctrica espontánea o provocada, regulada por interneuronas inhibitorias —en su mayoría GABAérgicas o glicinérgicas— que participan en circuitos de retroalimentación y de inhibición recurrente. Una activación de estas neuronas o los efectos del neurotransmisor liberado se manifiesta como un aumento o potenciación de la inhibición presináptica.

Los efectos antiespásticos del diazepam son aparentes incluso en pacientes con sección medular completa, lo que indica que el fármaco ejerce directamente sus acciones en el tejido nervioso. Los efectos electrofisiológicos incluyen un aumento de la inhibición de reflejos tendinosos producida por estímulos vibratorios, que contrastan con los producidos por el baclofeno.

Las reacciones colaterales del diazepam incluyen sedación, ataxia, ralentización de las funciones psicomotoras, sequedad de la boca, cefalea, molestias gástricas, etc. Después de la administración crónica, el diazepam induce cierto grado de dependencia, con signos de abstinencia que pueden incluir

insomnio y una exacerbación del cuadro espástico.

El fármaco es eficaz en pacientes con esclerosis múltiple o alteraciones puramente espinales, en particular, las relacionadas con traumatismos.

Existen otras benzodiazepinas ensayadas con relativo éxito en casos de espasticidad, como el ketazolam y el midazolam. En general, no hay evidencia de que alguna benzodiazepina sea más efectiva que otra si se administra la dosificación adecuada; sin embargo, las diferencias farmacocinéticas entre los fármacos pueden ser consideraciones importantes en la elección de las prescripciones.

Tizanidina

La tizanidina es un derivado de la imidazolina relacionado con los agonistas alfa2-adrenérgicos que se une a los receptores de éstos en sitios espinales y supraespinales. Es un fármaco antiespasmódico que ha mostrado en estudios en animales que además del efecto miorrelajante y antinociceptivo tiene también efectos gastroprotectores que pueden favorecer su combinación con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

En el ámbito espinal, la tizanidina disminuye la actividad refleja, especialmente la polisináptica. La tizanidina puede restaurar o mejorar la inhibición noradrenérgica presináptica en pacientes espásticos. Produce efectos antiespásticos y es menos sedativa que el baclofeno y el diazepam. Es bien tolerada en el tratamiento de la espasticidad de diversas etiologías. No produce disminuciones significativas de la presión arterial; cuando ésta es sintomática generalmente está asociada a ingesta de antihipertensivos concomitantes.

Hay numerosas evidencias que demuestran la eficacia del uso de la tizanidina en monoterapia en el tratamiento de la espasticidad. Además, se ha demostrado en un estudio que la terapia de la tizanidina en combinación con baclofeno puede controlar eficazmente la espasticidad con menor incidencia de acontecimientos adversos dependientes de la dosis, aunque se necesitan estudios adicionales para confirmar estos resultados.

La tizanidina se absorbe por vía oral y tiene un extenso metabolismo hepático.

Los tratamientos de la espasticidad tienen el objetivo de preservar y optimizar el funcionalismo y la movilidad, aliviar los espasmos musculares dolorosos, prevenir complicaciones como las contracturas y facilitar los cuidados de enfermería y la rehabilitación

co para inactivar componentes que posteriormente son eliminados por la orina. Se debe usar con precaución en pacientes con anormalidades hepáticas. Los principales efectos secundarios son vértigo y debilidad. Se recomienda comenzar con dosis únicas de 2 a 4 mg. Se puede incrementar la dosis de 2 a 4 mg cada 2-4 días. La dosis máxima recomendada es de 36 mg al día.

Ciclobenzaprina

La ciclobenzaprina está relacionada estructural y farmacológicamente con los antidepresivos tricíclicos. Es un relajante muscular de acción central útil para el tratamiento del espasmo muscular localizado de cualquier etiología. Actualmente se cree que actúa en el tronco encefálico en lugar de actuar sobre la médula espinal. La dosis usual para adultos es de 10 mg 3 veces al día. Al igual que los antidepresivos tricíclicos, produce efectos anticolinérgicos como sequedad de boca, visión borrosa, aumento de la presión intraocular, retención urinaria y estreñimiento. Está contraindicado en pacientes con anormalidades cardíacas y en pacientes que toman inhibidores de la monoaminooxidasa. Puede utilizarse con precaución en pacientes con historial de enfermedad psiquiátrica. La sobredosis de 900 mg se trata con fisostigmina (1 mg, iv).

Clorzoxazona

La clorzoxazona es un benzimidazol con propiedades inhibitorias centrales, pero su utilidad es limitada por su baja potencia. La dosis usual en adultos es de 250-750 mg, 3-4 veces al día. Puede producir toxicidad hepática, y en algunos casos la muerte por fallo hepático, por lo que está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática. Requiere un estricto control de la función hepática durante el tratamiento.

Orfenadrina

La orfenadrina es un análogo de la difenhidramina. Ha demostrado alguna eficacia en el tratamiento de la espasticidad en pacientes con traumatismo raquímedular. La dosis usual es de 100 mg dos veces al día. Tiene propiedades anti-

colinérgicas y raramente se ha reportado anemia aplásica como efecto adverso del medicamento.

Metaxalona

La metaxolona produce efectos antiespasmódicos moderados y sedación leve. Los principales efectos de la metaxolona fueron descritos en un estudio doble ciego con 200 pacientes que padecían dolor lumbar. Un alto porcentaje mejoró sus arcos de movilidad y vio disminuir los espasmos musculares. Entre los efectos secundarios más frecuentes destacan náuseas, vómito, vértigo, poliuria, cefalea y, paradójicamente, calambres musculares. También puede producir anemia hemolítica y trastornos de la función hepática; por ello se debe hacer un seguimiento de la función eritrocitaria y de las enzimas hepáticas durante el tratamiento. La metaxolona se presenta en tabletas de 400 mg. La dosis usual para adultos es de 800 mg, 3 o 4 veces al día.

Tolperisona

La tolperisona presenta una actividad similar a la de la lidocaína y estabiliza las membranas nerviosas. Bloquea los reflejos monosinápticos y polisinápticos a nivel espinal de una manera dependiente de la dosis. Se cree que la tolperisona media la relajación muscular sin sedación concomitante ni fenómenos de retirada.

Gabapentina

La gabapentina es un anticonvulsivante con estructura similar al GABA. Atraviesa la barrera hematoencefálica,

no activa receptores GABA ni altera su metabolismo. Su biodisponibilidad es del 60% después de una dosis oral de 300 mg con una concentración plasmática máxima al cabo de 2-3 horas. Después de administrar 1.600 mg, la biodisponibilidad es del 35%. La presencia de alimentos no altera la absorción, sin embargo, sustancias como el hidróxido de aluminio y de magnesio reducen la absorción a un 20%. Mejora significativamente el tono espástico muscular en pacientes con esclerosis múltiple a dosis de 1.200 mg día. En pacientes con traumatismo raquímedular se requieren altas dosis de gabapentina (2.400-3.600 mg) para obtener efectos antiespásticos. La respuesta está directamente relacionada con la dosis y ésta debe ser mínima, de 1.200 mg al día.

Los relajantes musculares de acción central más antiguos incluyen carisoprodol, metocarbamol y meprobamato. Todos estos agentes son menos eficaces que los fármacos mencionados anteriormente y son más tóxicos en sobredosis. Por estas razones su uso no se recomienda como tratamiento de primera línea.

Carisoprodol

El carisoprodol es un relajante muscular de acción central con efectos antiespásticos. Bloquea la actividad interneuronal en la formación reticular descendente y en la médula espinal. Se metaboliza a meprobamato. Los efectos secundarios incluyen sedación y debilidad y dependencia al meprobamato. La dosis usual en adultos es de 350 mg, 4 veces al día. La retirada súbita es la causa de síntomas como agitación, anorexia, vómito, alucinaciones, convulsiones y raramente la muerte.

Los relajantes musculares esqueléticos son fármacos que actúan sobre los centros nerviosos y deprimen la actividad del músculo esquelético, disminuyendo el tono y los movimientos involuntarios

Metocarbamol

El metocarbamol es un carbamato análogo derivado de la mefenesina. Su efecto es prolongado, produciendo inhibición de los reflejos polisinápticos. Se comercializa en tabletas de 500 a 750 mg. La dosis usual en adultos es de 1 g, 4 veces al día. Se encuentra asociado a analgésicos como el paracetamol o ácido acetilsalicílico.

Meprobamato

El meprobamato se introdujo como un agente ansiolítico en 1955 y se prescribe principalmente para tratar la ansiedad, la tensión y los espasmos musculares asociados. La aparición y la duración de la acción son similares a las de los barbitúricos de acción intermedia; sin embargo, las dosis terapéuticas de meprobamato producen menos sedación y toxicidad que los barbitúricos. El uso excesivo puede provocar dependencia psicológica y física.

Entre los relajantes musculares de acción periférica destacan el dantroleno y la toxina botulínica.

Dantroleno

El dantroleno es un derivado de la hidantoína. A diferencia del baclofeno y el diazepam, sus acciones terapéuticas se deben a que actúa directamente sobre el músculo esquelético, bloqueando el canal de calcio del retículo sarcoplásmico y reduciendo así la concentración de calcio y disminuyendo la interacción de la miosina con la actina. El dantroleno tiene un efecto diferencial en los diferentes tipos de fibras musculares: las unidades rápidas (las que se contraen rápidamente por cortos períodos) son debilitadas significativamente en mayor medida que las fibras lentas (aquellas que tienden a contraerse tónicamente por largos períodos y son más resistentes a la fatiga), sin afectar la transmisión neuromuscular.

El dantroleno es particularmente eficaz en pacientes con espasticidad de origen cerebral o espinal, a excepción de la esclerosis múltiple, en la que la espasticidad parece ser más resistente a este agente. El inicio del tratamiento de la espasticidad debe ser con 25 mg al día, incrementándose la dosis cada 4-7



días, con un máximo de 100 mgs 4 veces al día.

Este fármaco se absorbe parcialmente por vía oral (aproximadamente el 20% de la dosis), por ello la forma oral se presenta en forma de sal para mejorar la absorción (aproximadamente 70%), que tiene lugar principalmente en el intestino delgado. Después de una dosis de 100 mg, la concentración plasmática máxima de ácido libre tiene lugar al cabo de 3-6 horas, y el metabolito activo (5-hidroxi dantroleno) aparece a las 4-8 horas. El dantroleno tiene carácter lipó-

filo y puede atravesar la barrera placentaria. La eliminación del medicamento no metabolizado es por vía urinaria (15-25%), seguida por excreción urinaria del metabolito después de la administración oral. La vida media de eliminación es de 15,5 horas tras una dosis oral, y de 12,1 horas después de una administración intravenosa. No se ha descrito tolerancia después de su administración crónica.

Entre los efectos adversos, el más serio constituye la hepatotoxicidad. Se ha descrito hepatitis fatal en 0,1-0,2% de

La espasticidad no es en sí una enfermedad, sino consecuencia de alteraciones como la esclerosis múltiple, enfermedades cerebrovasculares (hemorragias o embolias cerebrales), parálisis cerebral o lesiones traumáticas del cerebro o de la médula espinal

pacientes tratados con este fármaco durante más de dos meses. Por esta razón, es conveniente suspender el tratamiento con dantroleno si después de 45 días no se ha observado mejoría, o ante alteraciones hepáticas, que pueden detectarse mediante pruebas de laboratorio. El efecto colateral más frecuentemente es la debilidad, que puede ser más invalidante que la misma espasticidad en algunos pacientes.

El dantroleno se ha utilizado solo o combinado con baclofeno. Su asociación con diazepam puede aumentar los característicos efectos sedantes de este último.

Toxina botulínica

Constituyen una familia de neurotoxinas producidas por la bacteria anaerobia *Clostridium botulinum*. Inhiben específicamente la liberación de acetilcolina en la placa neuromuscular y causan parálisis del músculo esquelético. La toxina botulínica (BTX) purificada se ha utilizado en la clínica para tratar trastornos de la contracción del músculo, tales como espasticidad y distonía. La toxina botulínica se purifica en forma de complejos de elevado peso molecular que contengan proteínas bacterianas adicionales que protejan a la molécula de la toxina.

La toxina botulínica se utiliza conjuntamente con otras medidas, tales como productos medicinales orales o intratecales o fisioterapia. Se ha descrito que mejora la capacidad de andar y el soporte de pacientes con espasticidad de cadera y del flexor de la rodilla. El tratamiento con la toxina botulínica facilita el cuidado de pacientes con espasticidad aductora severa y espasticidad del flexor de las extremidades y las manos y también la autosuficiencia y

capacidad para vestirse de pacientes con espasticidad del brazo. Con el uso local de la toxina botulínica los espasmos dolorosos han llegado a ser tratables sin tener que aceptar los efectos generalmente adversos de los fármacos orales antiespásticos. Para los niños con espasticidad congénita o adquirida en la niñez temprana, el tratamiento a largo plazo puede contribuir a la mejora del desarrollo motor.

La inyección intramuscular cuidadosa es esencial ya que una inyección equivocada podría dar lugar a parálisis de un músculo no afectado.

Conclusiones

Los tratamientos de la espasticidad tienen el objetivo de preservar y optimizar el funcionalismo y la movilidad, aliviar los espasmos musculares dolorosos, prevenir las complicaciones como las contracturas y facilitar los cuidados de enfermería y la rehabilitación. Su aplicación requiere una evaluación cuidadosa por especialistas de muchas disciplinas, con el fin de individualizar las diferentes modalidades terapéuticas y combinarlas de manera óptima. Estas modalidades son diversas formas de fisioterapia, tratamiento farmacológico (baclofeno) por vía oral o intratecal, bloqueo nervioso y neuromuscular y cirugía. Incluso en pacientes discapacitados por la espasticidad, un tratamiento cuidadosamente planificado puede ayudar a dar sensación de confort y a facilitar los cuidados de enfermería.

Por otro lado, gran parte de las publicaciones sobre el tratamiento de la espasticidad procede de estudios no controlados o de estudios observacionales. Son necesarios ensayos clínicos

bien diseñados, con seguimiento adecuado, para investigar cómo las modalidades individuales de tratamiento y sus combinaciones contribuyen a mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida en diferentes situaciones clínicas. Los ensayos clínicos con fármacos administrados por vía oral, que han sido generalmente breves, demuestran que se puede reducir el exceso de tono muscular y aliviar los espasmos musculares dolorosos. Sin embargo, hay pocas pruebas de que modifiquen de manera consistente el nivel global de discapacidad, ni de que mejoren la calidad de vida. Aunque cada fármaco tiene un mecanismo de acción diferente, no se han encontrado pruebas convincentes de que esto se traduzca en una eficacia superior en alguna situación clínica determinada.

No hay tampoco datos para juzgar la eficacia o la seguridad comparativa de los relajantes de músculo esquelético en los pacientes para quienes un agente ha fallado o quienes han tenido efectos secundarios intolerables. Puede haber otras razones (conveniencia, conformidad mejorada, un mejor sueño, o una relevación de dolor más constante) para elegir un relajante de músculo esquelético específico, pero estos resultados no se han determinado adecuadamente. □

Bibliografía general

- Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative Efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: A systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2004;2:140-75.
- Dones I. Intrathecal baclofen for the treatment of spasticity. *Acta Neurochir Suppl.* 2007; 97(Pt 1):185-8.
- Kamen L, Henney HR, Runyan JD. A practical overview of tizanidine use for spasticity secondary to multiple sclerosis, stroke, and spinal cord injury. *Curr Med Res Opin.* 2008;2:425-39.
- Olkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol.* 2008; (182):335-60.
- Reichel G. Botulinum toxin: a new dimension for spasticity. *MMW Fortschr Med.* 2007;Suppl 2:65-9.
- See S, Ginzburg R. Skeletal muscle relaxants. *Pharmacotherapy.* 2008;2:207-13.