

Tratamiento de los calambres musculares en el paciente cirrótico

PABLO RUBINSTEIN, JUAN G. ABRALDES Y JUAN CARLOS GARCÍA-PAGÁN

Servicio de Hepatología. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.



Áxel Oliveres

Puntos clave

- Los calambres musculares son una de las manifestaciones clínicas que más afecta a la calidad de vida del paciente cirrótico.
- Las medidas no farmacológicas, como las técnicas de relajación, los estiramientos y los masajes, pueden proporcionar alivio sintomático, si bien no han sido evaluadas específicamente en ensayos clínicos.
- Existe poca evidencia que permita recomendar un tratamiento farmacológico eficaz.
- El sulfato de quinidina y la administración semanal de albúmina han demostrado su eficacia en estudios controlados. La administración de albúmina es cara y compleja. La administración de quinidina en bajas dosis bajas es relativamente segura.
- El sulfato de cinc y la vitamina E fueron eficaces en estudios no controlados. Son baratos y seguros.
- No existe ninguna evidencia que apoye el uso de suplementos de magnesio en el tratamiento de los calambres en la cirrosis.

Los calambres musculares son contracciones involuntarias de los músculos voluntarios, de carácter asimétrico y espasmódico, dolorosas y, en general, de breve duración. Suelen tener un inicio súbito, con intenso dolor en el músculo afectado, en el cual puede apreciarse o palparse una contractura. El dolor es intenso, y se resuelve espontáneamente en pocos minutos, aunque el movimiento de extensión del músculo afectado puede contribuir a la resolución del calambre. La asociación de dolor y contractura muscular permite diferenciar los calambres de otras afecciones, como las miositis y la polimialgia, que no cursan con contractura muscular, y las enfermedades miotónicas, que son indoloras.

La patogenia de los calambres no es bien conocida, pero parece de origen neural más que muscular. El calambre comienza como fasciculaciones del músculo debidas a un incremento de la frecuencia de los potenciales de acción de la unidad motora, que rápidamente se propagan a todo el músculo, determinando su estado de contracción sostenida. Los calambres se han asociado con alteraciones electrolíticas (sodio, calcio, magnesio, cinc), enfermedades neurológicas (polineuropatía, estenosis espinal y radiculopatía, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson), enfermedades metabólicas y endocrinas (alcalosis metabólica, diabetes, enfermedades tiroideas, uremia, hemodiálisis, cirrosis, síndromes malabsortivos), enfermedad vascular periférica y consumo de fármacos (en particular, diuréticos). También se han asociado con situaciones no patológicas, como el embarazo, la vejez o el ejercicio físico, y pueden aparecer de forma idiopática. Independientemente de la causa, las características clínicas y electromiográficas son similares.

Epidemiología de los calambres en la cirrosis

La primera descripción clínica detallada de la relación entre la cirrosis hepática y los calambres musculares es relativamente reciente¹. Konikoff et al compararon un grupo de 33 pacientes cirróticos con un grupo control emparejado por edad y sexo, y encontraron una prevalencia de calambres en los pacientes cirróticos del 88%, frente a un 21% en el grupo control. Los calambres fueron descritos como muy dolorosos, de pocos minutos de duración y de localización predominante en las pantorrillas (90%). En un 70% de los pacientes los calambres eran de predominio nocturno, y el 80% de los pacientes refería episodios diarios o varias veces por semana. En estudios posteriores se ha confirmado la mayor prevalencia de calambres en pacientes con cirrosis respecto a la población normal^{2,3}, situándose entre un 22 y un 88% (mediana, 52%). Si se considera sólo a los pacientes con calambres que alteran su calidad de vida y que requieren analgesia, la prevalencia oscila entre un 12 y un 42%⁴.

Tradicionalmente, los calambres en los pacientes cirróticos se han asociado al tratamiento con diuréticos y a los frecuentes trastornos hidroelectrolíticos que en ellos se observan. Sin embargo, los dos estudios que han analizado este hecho sugieren que los calambres aparecen de forma independiente a estos dos factores, siendo lo que realmente determina su aparición el progresivo deterioro de la función hepática^{2,3}. La explicación fisiopatológica no está clara. Angeli et al proponen que la hipovolemia efectiva observada en la cirrosis avanzada provocaría una hipoperfusión neural, con la consiguiente hiperexcitabilidad que daría lugar al calambre³.

Tratamiento

Aunque se trate de un trastorno benigno que no implica riesgo vital, los calambres son uno de los factores que más afectan negativamente a la calidad de vida de los pacientes cirróticos⁵. Por ello, es importante reconocerlos mediante la anamnesis dirigida y plantear un tratamiento en caso de que constituyan una manifestación relevante para el paciente. Las opciones terapéuticas son relativamente reducidas y están basadas, en su mayoría, en estudios no controlados. El tratamiento farmacológico no debe desestimar las medidas sencillas y útiles en muchos casos, como los masajes o el estiramiento del músculo afectado. Finalmente, el trasplante hepático resuelve eficazmente los calambres (M. Kugelmas, comunicación personal). A continuación, se resumen las opciones farmacológicas para el tratamiento de los calambres en la cirrosis.

Quinina y derivados

La quinina y sus derivados (quinidina, hidroquinina, hidroquinidina) deprimen la excitabilidad de la placa motriz, y han demostrado ser eficaces en el tratamiento de los calambres.

En pacientes sin cirrosis, dos metaanálisis demuestran que el sulfato de quinina (300 mg al día por vía oral, de noche) administrado durante 4 semanas disminuye el número semanal de calambres, sin modificar la duración ni la intensidad de los mismos^{6,7}. Estos resultados sugieren un efecto beneficioso en la prevención de nuevos calambres, más que en el tratamiento de un episodio puntual.

La administración de hidroquinina en dosis de 300 mg al día demostró resultados similares⁸. Por otra parte, aunque en uno de los estudios la incidencia de calambres aumentó tras la suspensión de la quinina⁹, lo que sugería un efecto rebote, otros han demostrado un efecto sostenido incluso tras la suspensión del fármaco⁸.

Lee et al llevaron a cabo el único ensayo clínico aleatorizado en pacientes cirróticos¹⁰, en el que 31 pacientes recibieron, de forma simple ciego, sulfato de quinidina (200 mg/12 h por vía oral durante 4 semanas) o placebo. El sulfato de quinidina redujo significativamente el número de calambres (de 14,4 episodios en 4 semanas a 4,4) frente a placebo (de 11,8 a 11,5 calambres/4 semanas). Es importante señalar que este efecto beneficioso fue conseguido con valores plasmáticos muy inferiores a los que se consideran eficaces como tratamiento antiarrítmico, lo que probablemente explica que el único efecto adverso observado fue la diarrea leve, que presentó el 31% de los pacientes tratados con quinidina.

Los derivados de la quinina están contraindicados en pacientes con glaucoma, hipertrofia de próstata o miastenia gravis por sus efectos anticolinérgicos, y en pacientes con historia de hipersensibilidad al fármaco, bloqueo AV avanzado, asma, lupus eritematoso sistémico o púrpura trombocitopénica. Son contraindicaciones relativas la presencia de QT prolongado (frecuente en cirrosis avanzada¹¹), disfunción sinusal, insuficiencia cardíaca, hipertiroidismo o embarazo. Se deben utilizar con precaución, disminuyendo la dosis en pacientes con insuficiencia hepática avanzada¹², cardíaca y renal, en pacientes en tratamiento con propranolol y en ancianos. Los pacientes deben evitar exposiciones prolongadas al sol por la posibilidad de fototoxicidad. No se deben emplear durante el embarazo.

Tabla 1. Preparados comerciales disponibles en España para el tratamiento de los calambres (ninguno de ellos está autorizado para esta indicación)

Tratamiento	Preparado comercial	Dosis
Tocoferol	Auxina E® 200 mg	Un comprimido cada 8 h
Sulfato de cinc	No existen productos comercializados. Fácil preparación como fórmula magistral en cápsulas de 220 mg	220 mg/ 12 h
Quinidina	Longacor Nativelle® 275 mg	Un comprimido cada 12 h*
Hidroquinidina	Lentoquine Retard® 250 mg	Un comprimido cada 12 h*
Albúmina	Albúmina humana 20% (diversos preparados de uso hospitalario)	100 ml/semana

*En pacientes ancianos, con insuficiencia hepática avanzada (Child C), insuficiencia renal, tratamiento con propranolol, las dosis de quinidina e hidroquinidina deben reducirse a un comprimido diario.

El uso de estos fármacos se ha asociado con efectos adversos graves, como pancitopenia, trombocitopenia, hepatitis tóxica, síndrome urémico-hemolítico, coagulopatía de consumo, insuficiencia renal o alteraciones visuales. Sin embargo, a las dosis que han sido empleadas para el tratamiento de los calambres, significativamente inferiores a cuando se emplean como antiarrítmicos o antimaláricos, los efectos adversos son raros y generalmente se limitan a diarreas o náuseas y vómitos.

En España sólo están comercializados en la actualidad la quinidina y la hidroquinidina (tabla 1), y ninguno de ellos está autorizado para esta indicación.

Albúmina

Basándose en su hipótesis de que los calambres en la cirrosis avanzada aparecen en relación con una hipovolemia efectiva (caracterizada por una baja presión arterial media y valores elevados de renina plasmática), Angeli et al realizaron un estudio controlado simple ciego de diseño cruzado, en que se comparaba la eficacia de la expansión con albúmina con la administración de un placebo (suero glucosado al 5%). La albúmina fue administrada semanalmente (100 ml al 25%) durante 4 semanas en 12 pacientes, y fue significativamente más eficaz que el placebo en reducir el número de calambres (de 6,5 a 2,5 por semana)³. El efecto beneficioso fue transitorio y limitado al tiempo que duró el tratamiento.

Sulfato de cinc

Los pacientes cirróticos tienen valores disminuidos de cinc, tanto séricos como hepáticos, y éstos guardan relación con el grado de deterioro de la función hepática^{13,14}. Los suplementos de cinc han sido utilizados en el tratamiento de la encefalopatía hepática debido a su capacidad para aumentar la formación he-

pática de urea a partir del amoníaco¹⁵. Kugelmas observó, accidentalmente, que aquellos pacientes que recibían cinc como parte del tratamiento de su encefalopatía mejoraban su sintomatología en relación con los calambres. A raíz de esta observación, este autor llevó a cabo un estudio no controlado para evaluar los efectos del tratamiento con suplementos de cinc sobre los calambres de los pacientes cirróticos¹⁶. Doce pacientes con cirrosis (5 Child A, 3 B y 4 C), todos ellos con cinc plasmático disminuido que presentaban al menos 3 calambres a la semana, recibieron sulfato de cinc por vía oral (220 mg dos veces al día) durante 12 semanas. Se excluyó los pacientes con alteraciones electrolíticas, aquellos que ya recibían tratamiento para los calambres, y quienes tuvieran otras enfermedades asociadas con calambres musculares. Tras el tratamiento, los calambres se resolvieron de forma completa en 7 de los 12 pacientes, y los síntomas mejoraron en otros 3. Hubo una disminución significativa de la frecuencia semanal de calambres de 4,1 a 1,2. Uno de los pacientes presentó diarrea en relación al cinc, que se resolvió al suspender el tratamiento al finalizar el estudio. No se observaron cambios en los valores pre y postratamiento de bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina. Hasta el momento, no se han publicado otros estudios que confirmaran estos datos, y el posible mecanismo de acción sigue siendo desconocido.

Teniendo en cuenta su inocuidad, su bajo coste y su posible contribución a la mejoría de la función hepática en estos pacientes¹⁵, parece plenamente justificado ensayar el tratamiento con cinc en pacientes con cirrosis y calambres, especialmente en aquellos con déficit plasmático del mismo.

Tocoferol

Konikoff et al hallaron valores inferiores de vitamina E en pacientes cirróticos con calambres respecto a aquellos que no los presentaban¹⁷. La administración de vitamina E (200 mg de tocoferol 3 veces al día) demostró una mejoría significativa de la frecuencia, la duración y la intensidad del dolor de los calambres¹⁷. Aunque la evidencia de eficacia es mínima, parece justificado realizar un tratamiento de prueba con este fármaco teniendo en cuenta su inocuidad.

Magnesio

A pesar de que las cifras de magnesio están reducidas en los pacientes con cirrosis¹⁸, no se ha demostrado su relación con la incidencia de calambres. Ningún estudio ha evaluado tampoco la utilidad de los suplementos de magnesio en el tratamiento de los calambres de los pacientes cirróticos. El pacientes no cirróticos, el citrato de magnesio no demostró efectos beneficiosos^{19,20} excepto en el contexto del embarazo²¹.

Taurina

La taurina es un aminoácido que reduce la hiperexcitabilidad del músculo esquelético. Las concentraciones intramusculares de taurina están disminuidas en los pacientes cirróticos. Matsuzaki administró taurina (6 g/día durante 6 meses) en 12 pacientes cirróticos, objetivando la resolución de los calambres musculares en el 66% de los mismos²². Sin embargo, a pesar de la efectividad y la seguridad de la taurina en este estudio, no se han publicado estudios controlados que corroboren estos datos.

Gabapentina

La gabapentina se ha investigado en un estudio abierto con 30 pacientes sin cirrosis hepática, con calambres tanto idiopáticos como asociados a distintas enfermedades. A una dosis de 600 mg/día, la gabapentina resultó útil a partir de las primeras 2 semanas, y a los 3 meses logró la desaparición de los calambres en el 100% de los pacientes²³. No hay estudios que hayan evaluado este fármaco en los calambres de los pacientes cirróticos ni su seguridad en aquellos con hepatopatía crónica.

Resumen

Los calambres musculares son una manifestación frecuente de la cirrosis cuya importancia en el deterioro de la calidad de vida del paciente empieza a ser reconocida; se han ensayado diversas opciones terapéuticas para su tratamiento, si bien su eficacia y mecanismos de acción aún no se han establecido con claridad. La quinina y sus derivados han sido evaluados en estudios controlados, demostrando su eficacia en la disminución del número de calambres musculares, pero no su intensidad ni duración. Aunque el uso de estos fármacos se ha asociado a efectos adversos potencialmente graves, en las dosis empleadas para esta indicación son medicamentos relativamente seguros. La administración semanal de albúmina ha demostrado ser eficaz en un

único estudio controlado, pero su administración es cara y compleja. El sulfato de cinc y la vitamina E son tratamientos baratos y seguros que han demostrado su eficacia en estudios no controlados. En la figura 1 se incluye el algoritmo terapéutico seguido por los autores en el tratamiento de los calambres de los pacientes cirróticos, aunque no está basado en evidencias sólidas procedentes de estudios controlados. Son necesarios nuevos ensayos clínicos correctamente diseñados que permitan determinar cuál es el mejor tratamiento de este trastorno.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los Dres. M. Kugelmas y F. Konikoff sus valiosas aportaciones en la preparación de este artículo.

Bibliografía



● Importante ● Muy importante

■ Metaanálisis
 ■ Ensayo clínico controlado
 ■ Epidemiología

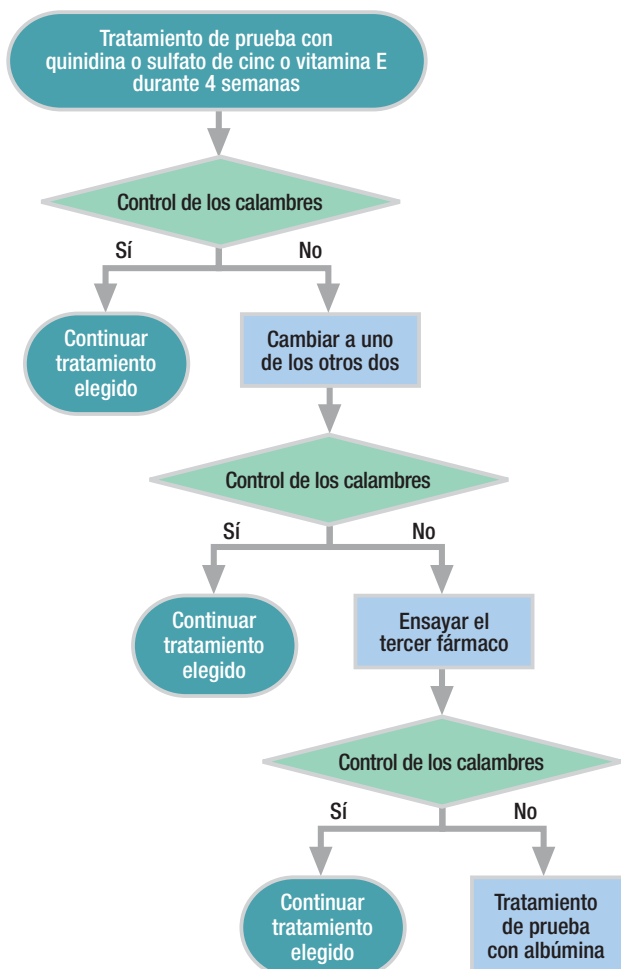


Figura 1. Algoritmo terapéutico de los autores para el tratamiento de los calambres de los pacientes con cirrosis.

- Konikoff F, Theodor E. Painful muscle cramps. A symptom of liver cirrhosis? J Clin Gastroenterol 1986;8:669-72.
- Abrams GA, Concato J, Fallon MB. Muscle cramps in patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol 1996;91:1363-6.
- Angeli P, Albino G, Carraro P, Dalla PM, Merkel C, Caregaro L, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. Hepatology 1996;23:264-73.
- Marotta PJ, Graziadei IW, Ghent CN. Muscle cramps: a "complication" of cirrhosis. Can J Gastroenterol 2000;14 (Suppl D):21-5.
- Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. Gastroenterology 2001;120:170-8.
- Man-Son-Hing M, Wells G. Meta-analysis of efficacy of quinine for treatment of nocturnal leg cramps in elderly people. BMJ 1995;310:13-7.
- Man-Son-Hing M, Wells G, Lau A. Quinine for nocturnal leg cramps: a meta-analysis including unpublished data. J Gen Intern Med 1998;13:600-6.
- Jansen PH, Veenhuizen KC, Wesseling AI, De Boo T, Verbeek AL. Randomised controlled trial of hydroquinine in muscle cramps. Lancet 1997;349:528-32.
- Dunn NR. Effectiveness of quinine for night cramps. Br J Gen Pract 1993;43:127-8.
- Lee FY, Lee SD, Tsai YT, Lai KH, Chao Y, Lin HC, et al. A randomized controlled trial of quinidine in the treatment of cirrhotic patients with muscle cramps. J Hepatol 1991;12:236-40.
- Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. Hepatology 1998;27:28-34.
- Kessler KM, Humphries WC Jr, Black M, Spann JF. Quinidine pharmacokinetics in patients with cirrhosis or receiving propranolol. Am Heart J 1978;96:627-35.
- Bode JC, Hanisch P, Henning H, Koenig W, Richter FW, Bode C. Hepatic zinc content in patients with various stages of alcoholic liver disease and in patients with chronic active and chronic persistent hepatitis. Hepatology 1988;8:1605-9.
- Gur G, Bayraktar Y, Ozer D, Ozdogan M, Kayhan B. Determination of hepatic zinc content in chronic liver disease due to hepatitis B virus. Hepatogastroenterology 1998;45:472-6.
- Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, Zoli M. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. Hepatology 1996;23:1084-92.
- Kugelmas M. Preliminary observation: oral zinc sulfate replacement is effective in treating muscle cramps in cirrhotic patients. J Am Coll Nutr 2000;19:13-5.
- Konikoff F, Ben Amitay G, Halpern Z, Weisman Y, Fishel B, Theodor E, et al. Vitamin E and cirrhotic muscle cramps. Isr J Med Sci 1991;27:221-3.
- Rocchi E, Borella P, Borghi A, Paolillo F, Pradelli M, Farina F, et al. Zinc and magnesium in liver cirrhosis. Eur J Clin Invest 1994;24:149-55.
- Frusso R, Zarate M, Augustovski F, Rubinstein A. Magnesium for the treatment of nocturnal leg cramps: a crossover randomized trial. J Fam Pract 1999;48:868-71.
- Roffe C, Sills S, Crome P, Jones P. Randomised, cross-over, placebo controlled trial of magnesium citrate in the treatment of chronic persistent leg cramps. Med Sci Monit 2002;8:326CR-30CR.
- Young GL, Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2002;CD000121.
- Matsuzaki Y, Tanaka N, Osuga T. Is taurine effective for treatment of painful muscle cramps in liver cirrhosis? Am J Gastroenterol 1993;88:1466-7.
- Serrao M, Rossi P, Cardinali P, Valente G, Parisi L, Pierelli F. Gabapentin treatment for muscle cramps: an open-label trial. Clin Neuropharmacol 2000;23:45-9.

Bibliografía recomendada

Kugelmas M. Preliminary observation: oral zinc sulfate replacement is effective in treating muscle cramps in cirrhotic patients. J Am Coll Nutr 2000;19:13-5.

Éste es el único estudio que utiliza el sulfato de cinc en el tratamiento de los calambres musculares. 12 pacientes cirróticos con cinc sérico disminuido y 3 o más calambres a la semana recibieron sulfato de cinc por vía oral (220 mg dos veces al día) durante 12 semanas. Se observó una mejoría importante a las 12 semanas de tratamiento, con desaparición (en 7 de 12 casos) o mejoría significativa (en 3 de 12) de la frecuencia e intensidad. Sin embargo, no es un estudio ciego, no hubo un grupo control, y no se explica qué ocurrió con los calambres una vez suspendido el sulfato de cinc. Tampoco se especifica cuántos de los pacientes cirróticos con calambres no fueron seleccionados por presentar concentraciones de cinc séricas dentro de valores normales.

Angeli P, Albino G, Carraro P, Dalla Pria M, Merckel C, Caregaro L, et al. Cirrhosis and muscle cramps: Evidence of a causal relationship. Hepatology 1996;23:264-73.

La gravedad de la cirrosis, evaluada por la presencia de ascitis y el deterioro hemodinámico determinado por la presión arterial y el grado de activación de los sistemas vasoactivos endógenos, se relacionó con la presencia de calambres musculares. En un estudio de diseño cruzado, el tratamiento mediante la expansión de volumen con seroalbúmina humana intravenosa (100 ml al 25%) administrada semanalmente en 12 pacientes fue más beneficiosa que el placebo ($p < 0,01$), disminuyendo el número de calambres. En este estudio se sugiere que la administración semanal de albúmina puede ser una opción terapéutica para los calambres de los pacientes cirróticos.

Lee FY, Lee SD, Tsai YT, Lai KH, Chao Y, Lin HC, et al. A randomized controlled trial of quinidine in the treatment of cirrhotic patients with muscle cramps. J Hepatol 1991;12:236-40.

El sulfato de quinidina administrado en 2 tomas, durante 4 semanas (400 mg/día) fue administrado en un estudio aleatorizado y controlado, en el que se incluyó a 31 pacientes cirróticos que presentaban 2 o más calambres semanales durante al menos un año. Las concentraciones plasmáticas de quinidina se mantuvieron en cifras consideradas subterapéuticas como antiarrítmicos. El número de calambres disminuyó significativamente en el grupo tratado con quinidina pero no en el grupo placebo. Los efectos adversos fueron leves (diarrea). A raíz de los resultados de este estudio, se considera que los valores de quinidina menores a los recomendados para el tratamiento de las arritmias pueden ser suficientes para el tratamiento de los calambres de los pacientes cirróticos y con menor riesgo de efectos adversos.

Abrams GA, Concato J, Fallon MB. Muscle cramps in patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol 1996;7:1363-6.

Este estudio compara la prevalencia de calambres en un grupo de pacientes con cirrosis hepática (el 50% recibía diuréticos) y en 2 grupos control, uno con insuficiencia cardíaca (el 90% recibía diuréticos) y otro con hepatopatía crónica sin cirrosis. Los pacientes en tratamiento con bloqueadores beta fueron excluidos. La prevalencia de calambres fue claramente superior en los enfermos cirróticos, y fue independiente del uso de diuréticos.

Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. Gastroenterology 2001;120:170-8.

En este estudio se evalúan los factores asociados con el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cirrosis (38% Child A, 38% B y 24% C). El padecimiento de calambres musculares fue la variable más frecuentemente asociada al deterioro en la calidad de vida de estos pacientes, por encima incluso de complicaciones graves de la cirrosis (ascitis, encefalopatía o hemorragia). Este estudio pone de manifiesto la importancia de la detección de este trastorno mediante una adecuada anamnesis, y el posible impacto de su tratamiento eficaz en la calidad de vida de los pacientes con cirrosis.