

M E D I C I N A I N T E R N A

TIZANIDINA EN LA TERAPEUTICA DE LA ESPASTICIDAD

(Reporte de un caso)

Júvel Quintanilla Gallo (*)

Charles Gourzong Taylor (**)

Natalia Campos (***)

S U M M A R Y

The spasticity is a muscular tone disorder, caused by a lot of pathologies with different etiology. It makes difficult the rehabilitation process, affecting negatively the patient's life and the family around. Tizanidine is a muscular relaxant, well tolerated by the patient's, very useful for treatment of spasticity. It has not sedation effects. We present here a case of a female patient, 17 years old victim of a traffic accident, with crush syndrome and an open femur fracture, besides a Superior motor neuronal Injury. Because of this, she had a severe spasticity in four extremities. Treatment with Tizanidine was performed in Hospital Calderón Guardia.

Two days later, she started mobilization of superior extremities and four days later she was able to move 4 extremities.

Descriptores: Espasticidad, Neurona Motora Superior, Tizanidina

I N T R O D U C C I Ó N

La Tizanidina es conocida en el ambiente comercial por su nombre de Sirdalud® (1-4)

Es un relajante muscular aprobado por la FOA desde hace 15 años para el tratamiento de los desórdenes relacionados con aumento del tono muscular con espasticidad. Es un derivado imidazólico, similar a la clonidina, y al igual que esta úl-

tima, es también un agonista alfa 2 adrenérgico. A continuación se presenta el caso de una paciente con un cuadro de espasticidad secundario a lesión de neurona motora superior la cual respondió en forma excelente a la terapéutica con la Tizanidina en el Hospital Or. Rafael A. Calderón Guardia

C A S O C L I N I C O

Se presenta el caso de una mujer de 17 años, conocida sana y sin antecedentes médicos de importancia, la cual el 17 de julio del 2001 sufre un accidente de tránsito que le produce un síndrome de aplastamiento por 4 horas y frac-

* Médico Asistente Especialista en Medicina Interna. Hospital De Rafael A. Calderón Guardia.

** Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia.

*** Residente 2º año Medicina Interna, Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia.

® Sirdalud. Nombre de Patente de los Laboratorios Novartis. Distribuido por Technofarma.

tura expuesta del tercio proximal del fémur derecho. Al ingreso al Hospital de Cartago, se describe paciente femenina, consciente y orientada en las tres esferas, neurológicamente íntegra, con presión arterial de 120/70, frecuencia cardiaca de 100 latidos por minuto y frecuencia respiratoria de 18 respiraciones por minuto. Los exámenes de laboratorio realizados en dicho centro hospitalario mostraban una hemoglobina de 10,9 g/dL, plaquetas de 155 mil/mL, leucocitos de 7700 con diferencial normal, y creatinina en 1,2 mg/dL. Se descarta a su ingreso que el accidente le haya producido trauma espinal a nivel cervical. Se anota en su evolución que la paciente sufre deterioro progresivo de su nivel de conciencia que amerita intubación endotraqueal y ventilación mecánica asistida. Se suspende la cirugía programada para reducir la fractura y seguidamente se traslada al Hospital Calderón Guardia. En el servicio de urgencias se recibe la paciente intubada, con un Glasgow de 3115 y sin estar bajo efectos de sedación. Los signos vitales a su llegada se reportaron como: presión arterial: 100/60; frecuencia cardiaca: 84 latidos por minuto, frecuencia respiratoria: 12 por minuto (VMA)

El TAC de cráneo realizado en el momento se reportó como normal. Las radiografías y la clínica de la paciente son compatibles con un síndrome de pulmón lesional. Lla-

maba la atención a su llegada la presencia de petequias en la cara anterior del tórax. Por el deterioro neurológico varias horas luego de la fractura y los hallazgos de la radiografía de tórax se postula la presencia de embolismo graso. El 18/07/01 es admitida en la Unidad de Cuidados Intensivos, donde estuvo hasta el 17/08/01. Durante su estancia, la paciente desarrolla un cuadro febril con temperaturas de hasta 39°C producido por una bronconeumonía derecha y sinusitis maxilar derecha nosocomiales. La bronconeumonía dificulta el proceso de extubación y se le practica traqueostomía por intubación prolongada. También se le realiza gastrostomía, no solo por lo prolongado de la intubación sino también por el antecedente de la sinusitis y para evitar la utilización de sonda nasogástrica por más tiempo. En su evolución se anota que la paciente tiene una cuadriparesia espástica severa, que le impedía la movilización espontánea y le causa dolor intenso con dificultad para conciliar el sueño. Este cuadro no podía ya atribuirse al embolismo graso, ya que el accidente había transcurrido muchos días atrás y la lesión neurológica que produce el embolismo graso es transitoria. Se postula que la paresia es ocasionada por lesión al haz espinal a nivel subcortical, relacionado con síndrome de neurona motora superior con espasticidad. Se inicia tratamiento con ejercicios de rehabili-

tación y con tizanidina, relajante muscular no benzodiazepínico - y en menos de dos días la paciente resuelve por completo la paresia de miembros superiores y en dos días más logra sentarse por sí sola y ponerse de pie. La paciente se egresó el 31 de julio del 2001.

DISCUSION

La espasticidad se define como un trastorno del tono muscular con hipertonia que afecta primordialmente los músculos antigravitatorios de las porciones distales de los miembros, y principalmente se localiza en los músculos cuya acción es más voluntaria, por ejemplo las extremidades.(2-3-5-6) La espasticidad con frecuencia complica las lesiones del sistema nervioso central, como los traumas, los accidentes vasculares cerebrales y la esclerosis múltiple.(2) Además de que dificulta el proceso de rehabilitación, la espasticidad se acompaña de dolor, espasmos en flexión, hiperreflexia autónoma y fatiga. Todos estos síntomas y signos convierten la rehabilitación en un proceso difícil lo que deteriora aún más la calidad de vida de los pacientes.(6) La Tizanidina es un relajante muscular aprobado por la FDA desde hace 15 años para el tratamiento de los desórdenes relacionados con aumento del tono muscular con espasticidad. Es un derivado imidazólico, similar a la clonidina, y al

igual que esta última, es también un agonista alfa 2 adrenérgico. La espasticidad está producida por hiperexcitabilidad de la neurona motora superior - la motoneurona alfa - que produce un aumento del tono muscular e hiperreflexia, entre otros. La tizanidina tiene una acción inhibitoria sobre la excitabilidad de la motoneurona alfa, al inhibir la liberación sináptica de aminoácidos excitatorios de las interneuronas. De esta manera, se disminuye el impulso excitatorio a estas neuronas. Además, posee un efecto inhibitor sobre los reflejos noradrenérgicos que descienden del cerebro hacia el cordón espinal, procedentes del locus ceruleus.(1-4) Los estudios en pacientes con paresias espásticas han demostrado actividad miotonolítica asociado tanto a dosis única como a dosis múltiple. Asimismo, produce disminución de los reflejos tanto extensores como flexores.(1)

La tizanidina posee la ventaja adicional de tener un efecto antinociceptivo dosis dependiente, al parecer relacionado con la secreción de ácido aspártico, glutámico y sustancia P. El nivel de acción es espinal. A pesar de ser independiente del sistema opiáceo, se ha visto tolerancia cruzada con morfina en algunos estudios con animales. Disminuye además la secreción gástrica de ácido clorhídrico, por lo que confiere cierta protección contra la formación de úlceras. Se han observado efectos

anticonvulsiantes, sedantes y simpaticolíticos. Tiene la importante ventaja de que no produce dependencia.(1-4) Por ser un agonista alfa 2, al igual que la clonidina, es un agente hipotensor. Después de la administración IV o VO, causa una respuesta inicial hipertensi va seguida de hipotensión y bradicardia graduales. La hipotensión es de menor intensidad que la producida por clonidina, pero en pacientes hipertensos bajo tratamiento éste es un efecto importante a considerar. Con respecto a su perfil farmacocinético, administrada por vía oral, este fármaco se absorbe de forma rápida y completa; este proceso es estimulado con las comidas. Alcanza una concentración pico en plasma en 1,5 horas, y tiene una biodisponibilidad del 40%. Sufre un gran metabolismo de primer paso, aproximadamente un 97% de la dosis ingerida se metaboliza por vías principalmente de oxidación. Se elimina en un 23% por heces y el resto por vía urinaria. No se

han encontrado metabolitos activos. La vida media es de 2,5 horas, y los efectos farmacológicos desaparecen en seis horas. Existe una gran variabilidad individual en cuanto a la dosis efectiva. Siempre se debe iniciar con una dosis de 4 mg, y se puede aumentar 2 mg cada 3 días, siempre que se monitorice la presión arterial. La dosis máxima es de 36 mg. Además, los niveles de transaminasas deben monitorizarse al inicio del tratamiento, al mes, tres meses y luego cada seis meses. (14). Acerca de su eficacia clínica sobre la espasticidad versus placebo han hecho varios estudios . En la mayoría de los estudios el objetivo principal ha sido la disminución de la espasticidad, tanto por medidas subjetivas como objetivas. Para estas últimas, se diseño una escala especial. (Véase cuadro N° 1)(3-5) (Ver cuadro N° 1)

En casi todos los estudios controlado con placebo, la tizanidina ha demostrado ser superior al mismo, de una manera estadísticamente

Cuadro N° 1	
Escala de Ashworth para el tono muscular	
Puntaje	Característica
0	Sin aumentos en el tono
1	Aumento leve en el tono muscular
2	Aumento marcado en el tono, pero la extremidad se puede movilizar fácilmente de forma pasiva
3	Movimiento pasivo difícil de realizar
4	Extremidad rígida en flexión o extensión

significativa. En el único estudio en el que no pudo demostrar ser superior al placebo los pacientes fueron examinados más de seis horas luego de la toma de la medicación, por lo que este fracaso estadístico se atribuye a que en el momento de la evaluación ya el efecto farmacológico se había disipado.⁽⁵⁻⁶⁾ Respecto con otras drogas, se ha comparado con baclofeno y diazepam, otros relajantes musculares, y ha demostrado tener efectos benéficos similares a estas dos drogas. Las diferencias a corto plazo con estos medicamentos no son estadísticamente significativas; sin embargo, a largo plazo, muestra una tendencia superior al baclofeno. La Tizanidina tiene las ventajas de no producir tanta sedación como las benzodiazepinas y por tanto ser mejor tolerado. A largo plazo, es el medicamento que menos pacientes suspenden por efectos adversos. Tiene la ventajosa particularidad de no producir dependencia; además de que tiene un efecto antinociceptivo importante. La Tizanidina puede llegar a presentar ciertos efectos adversos. Más de un 10% de los pacientes pueden tener somnolencia diurna (sobre todo si la dosificación no se hace escalonada), hipotensión arterial y xerostomía. Del 1-10% de los pacientes presentan náuseas, vómitos, constipación, aumento en transaminasas, debilidad, temblor, nerviosismo, rash, insomnio y cuadros sincopales y menos de 1 % de los pacientes Extrasístoles ventriculares, síntomas psicóticos, alucinaciones visuales e insuficiencia hepática. Se han descrito tres casos de muertes por insuficiencia hepática.⁽⁴⁾

Esta contraindicada en:

- pacientes que usan otros agonistas alfa 2 como clonidina.
- pacientes que utilizan otros sedantes del sistema nervioso central, como alcohol y benzodiazepinas.
- pacientes que utilizan difenilhidantoína, ya que la tizanidina aumenta peligrosamente los niveles de dicho anticonvulsivante.
- No se recomienda en niños, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, porque no se han hecho estudios en estas poblaciones.
- Su uso combinado con otros agentes antihipertensivos debe ser regulado, debido a que se aumentan los riesgos de hipotensión ortostática y cuadros sincopales.
- Los gestágenos orales disminuyen en un 50% el metabolismo de la droga.
- No omitir dosis, para obtener mayores efectos farmacológicos, dada la vida media del medicamento.
- Monitorizar las transaminasas.
- Son signos de toxicidad y de necesidad de disminuir la dosis la hipotensión y la bradicardia.⁽¹⁾ A niveles tóxicos pueden provocar crisis convulsivas, las cuales se pueden tratar satisfactoriamente con benzodiazepinas. La hipotensión se trata con volumen, y, en caso de coma, se puede aplicar flumazenil con resultados exitosos.

Se reporta el caso clínico de una paciente femenina de 17 años víctima de un accidente de tránsito en el cual sufre una fractura expuesta de fémur y síndrome de aplastamiento. Producto de ese accidente se le diagnostica una lesión de Neurona motora superior lo cual le provoca una cuadriparesia espástica la cual le imposibilita la movilización adecuada. Se inicia así, tratamiento rehabilitador y farmacológico con Tizanidina, y en menos de dos días resuelve su cuadro de espasticidad movilizandole las extremidades superiores. Dos días más tarde la paciente es capaz de ponerse de pie y moverse por sus propios medios.

BIBLIOGRAFIA

1. Backerlaff F.R. et al. Neurología.
- 2- Bryson, Harriet eL al. Tizanidine: a review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders. *Drugs* 1997. Mar; 53(3): 435-452
- 3- Larson E. B. Ramsey P.G. Manual de Terapéutica Médica, Washington University. 3ª Edición, Me. Graw-Hill Interamericana, México, 1999
- 4- Spasticity. *Lancet* 1989; 11 (8678 8679): 1488 - 1490
- 5- Wilson, Fauci, Hauser, Longo. Harrison Principios de Medicina Interna. 14ª Edición
- 6- Ward M. Tizanidine: neuropharmacology and mechanism of action. *Neurology* 1994. Nov; 44 Suppl. 9: S6-S 11 Mac Graw-Hill interamericana. México, 1997
- 7- Yung RR: Treatment of Spastic Paresis *NEJM* 1989; 320(23): 1553 - 1555