

DANTROLENO INTRAVENOSO EN HIPERTERMIA MALIGNA Y SINDROME NEUROLEPTICO MALIGNO: PROTOCOLO DE UTILIZACION

Pastó Cardona, L.*, *Licenciada en Farmacia, Adjunta*; Casals Caus, P**, *Doctor en Medicina, Jefe de Sección*; Barroso de Fuenmayor, E.*, *Licenciado en Farmacia, Becario*; Llop Talaverón, J. M.*, *Licenciado en Farmacia, Adjunto*.

* Servicio de Farmacia. ** Servicio de Anestesia y Reanimación. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Hospital Prínceps d'Espanya. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

Palabras clave:

Dantroleno. Hipertermia maligna. Síndrome neuroléptico maligno.

Resumen:

Se presenta la farmacología básica del dantroleno, así como las características esenciales de la hipertermia maligna y síndrome neuroléptico maligno, patologías frente a las cuales dicho fármaco es de primera elección. Como resultado se plantea un protocolo de utilización que empieza con los puntos clave del diagnóstico, así como del tratamiento, en el que un paso primordial es la administración de dantroleno. Por último se describen las características fisicoquímicas de la solución una vez reconstituido el liofilizado, así como consideraciones sobre la infusión intravenosa y las diferentes pautas de administración aportadas por la bibliografía de dantroleno intravenoso en el tratamiento de la hipertermia maligna y síndrome neuroléptico maligno.

Key words:

Dantrolen. Malignant hyperthermia. Malignant neuroleptic syndrome.

Summary:

The present work shows the basic pharmacology of dantrolen, as well as the essential features of malignant hyperthermia and malignant neuroleptic syndrome, diseases in which dantrolen is the

first-choice drug. A protocol for the use of this drug, and the key points for the diagnosis and treatment of these disorders, are also presented. Physicochemical characteristics of the solution, once the lyophilized dantrolen is reconstituted, are described, as well as the considerations on the intravenous infusion and the different protocols of administration of the intravenous dantrolen reported in the literature for the treatment of the malignant hyperthermia and malignant neuroleptic syndrome.

Farm Hosp 1995; 19: 95-98

INTRODUCCION

El dantroleno es un derivado de la hidantoína que actúa bloqueando la liberación del calcio del retículo sarcoplásmico, lo que se traduce en una disminución de la contracción del músculo esquelético. No está relacionado ni química ni estructuralmente con otros relajantes musculares (1). Su fórmula molecular se representa en la [figura 1](#).

La absorción oral es limitada (35 por 100) y la concentración plasmática muy variable de unos individuos a otros. La concentración máxima se alcanza aproximadamente a las cinco horas de la administración oral. Con una dosis de 100 mg la vida media es de hasta nueve horas. Después de la administración intravenosa la concentración plasmática se mantiene dentro del rango terapéutico durante cinco horas (2). Presenta una unión elevada a proteínas plasmáticas. El metabolismo se realiza mayoritariamente en los microsomas hepáticos formándose 5-hidroxi derivados del fármaco. El efecto adverso más importante es la hepatotoxicidad, que se ha registrado sobre todo en tratamientos prolongados por vía oral. Sin embargo, los efectos adversos

Correspondencia: Lourdes Pastó Cardona. Rocafort, 9, 1.º, 2.ª 08015 Barcelona.

Este trabajo ha sido presentado como comunicación tipo póster en el XXXIX Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria celebrado en Palma de Mallorca. Octubre de 1994.

Fecha de recepción: 7-12-1994.

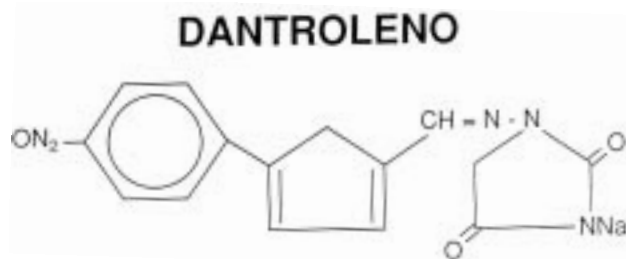


Figura 1.—Dantroleno, fórmula molecular.

más corrientes son debilidad, somnolencia y vértigo, y se pueden presentar tanto después de la administración oral como de la intravenosa. Estos efectos son transitorios, como la fatiga, náuseas y diarrea. De forma más esporádica puede aparecer rash cutáneo (3).

Entre las interacciones descritas la más importante es la que se produce con el verapamilo. A pesar de que el dantroleno no presenta efectos sobre el miocardio, en estudios experimentales se ha demostrado que la administración concomitante de dantroleno y verapamilo puede originar depresión cardíaca severa (4, 5). Las arritmias producidas por la hipertermia maligna se resuelven tratando el síndrome con dantroleno y corrigiendo la acidosis y la hiperkalemia (3).

El dantroleno es el fármaco de elección en la profilaxis y tratamiento de la hipertermia maligna (HM), así como uno de los principales en el síndrome neuroléptico maligno (SNM). También se utiliza en otros estados hipercatabólicos y en espasticidad muscular de distintos orígenes como esclerosis múltiple, parálisis cerebral, lesión medular o golpe de calor (2). Los efectos indeseables que se presentan con más frecuencia tras la administración de dantroleno son hepatotoxicidad y debilidad causada probablemente por su efecto sobre el músculo esquelético. Con frecuencia al empezar el tratamiento aparecen euforia, mareos, somnolencia y fatiga, aunque de forma transitoria (1).

La HM es una alteración genética potencialmente letal, caracterizada por una respuesta hipermetabólica a anestésicos volátiles, especialmente halotano, y relajantes musculares despolarizantes. Se manifiesta con una respuesta anormal del músculo esquelético a la transmisión del potencial de acción desde la unión neuromuscular a la membrana del retículo sarcoplásmico: ésta se despolariza, provocándose la liberación de calcio. Los rasgos clínicos más relevantes son: hipertermia, cambio en el estatus mental, rigidez muscular, taquicardia, cianosis, acidosis metabólica y respiratoria, hipotensión, hiperpotasemia y rabdomiólisis. Como complicación tardía se puede producir fallo renal, coagulopatía intravascular o edema pulmonar.

Esta alteración aparece en la inducción de la anestesia o durante la intervención quirúrgica y puede tener un principio insidioso o fulminante (6, 7, 8, 9). La incidencia es de 1:20.000 a 1:100.000 intervenciones quirúrgicas en las que se emplean los posibles agentes causales citados (10, 11). La mortalidad es del 10 por 100 (12).

El SNM es un síndrome extrapiramidal grave y poco frecuente, desencadenado por neurolépticos. Entre los fármacos relacionados con más frecuencia se encuen-

tran el haloperidol y la flufenazina. La incidencia es del 0,2 al 1,4 por 100 de los enfermos que reciben estos fármacos (13, 14, 15, 16). El mecanismo de acción se basa en un bloqueo de los receptores dopaminérgicos centrales. Se manifiesta con hipertermia, pérdida de consciencia, disfunción autonómica y rigidez. Los niveles de CPK sérica disminuyen. Los síntomas aparecen a las veinticuatro-setenta y dos horas de iniciar el tratamiento con neurolépticos (17), e incluso se pueden presentar transcurridos nueve días desde el inicio o al incrementar la dosis del neuroléptico (12). La mortalidad va desde un 4 por 100 (18) hasta un 30 por 100 (15). Para el tratamiento se han utilizado agonistas dopaminérgicos como bromocriptina, levodopa o amantadina como terapia única (19) o asociadas a dantroleno (20).

METODO

El objetivo del presente trabajo es describir la preparación del dantroleno i.v. y establecer las pautas de utilización en HM y SNM a fin de facilitar el pronto diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades poco comunes y potencialmente graves.

Se hizo una búsqueda bibliográfica de la literatura publicada en inglés en la base de datos Medline desde el año 1982 y en el sistema Iowa desde 1986, seleccionando los artículos de mayor interés. Como fuente terciaria de información se han utilizado los libros básicos de farmacología y farmacia hospitalaria.

RESULTADOS

Como resultado de este estudio hemos elaborado el protocolo de utilización del dantroleno en el tratamiento de la HM y del SNM, que se representa en la *figura 2*. La profilaxis sólo se recomienda para aquellos enfermos que ya han sufrido un episodio de hipertermia (21) y en aquellos con antecedentes familiares (9, 21).

Preparación

El fármaco se obtiene a través del Ministerio de Sanidad y Consumo como medicamento extranjero.

En un principio el medicamento se preparó únicamente en forma de cápsulas para su administración oral debido a su baja hidrosolubilidad y se utilizó como relajante muscular en estados crónicos de espasticidad. Al descubrir su eficacia en el tratamiento de la hipertermia maligna se buscaron vías para conseguir su solubilización y hacer posible la administración intravenosa. Para ello se dispensa en ampollas conteniendo 20 mg de dantroleno sódico liofilizado junto con 3 g de manitol e hidróxido sódico en cantidad suficiente para conseguir un pH de 9,5 al reconstituir con 60 ml de agua.

Por su capacidad irritante y peligro de extravasación, la solución resultante se debe inyectar en infusión rápida o en una vena central (3). Se ha de proteger de la luz y administrar antes de las seis horas posteriores a su constitución tras cerciorarse de la ausencia de turbidez

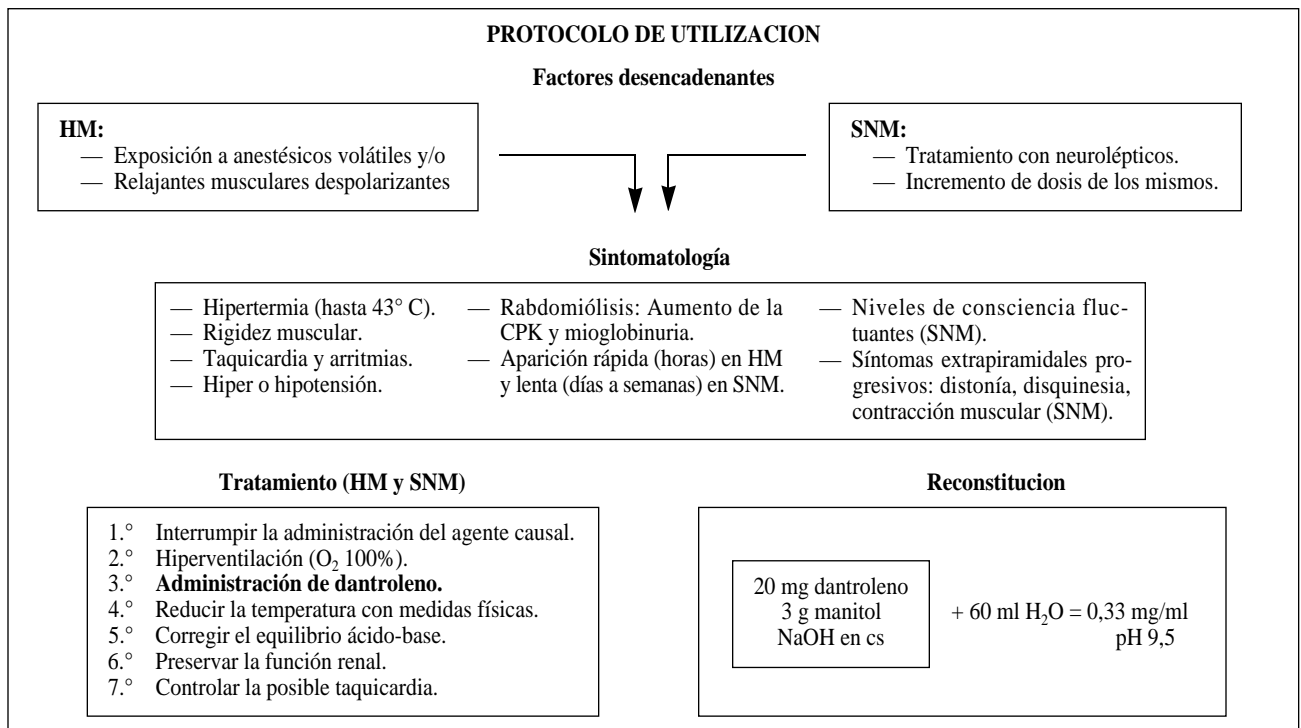


Figura 2.—Protocolo de utilización del dantroleno.

Tabla 1. Administración de dantroleno en HM y SNM

Administración de dantroleno	Hipertermia maligna	Síndrome neuroléptico maligno
Profilaxis	<ul style="list-style-type: none"> — 2,5 mg/kg 30 min. preinducción cuando la vía oral impracticable (23). — 2,4 mg/kg en la inducción (24, 25). — 2,5 mg/kg 90 min. antes inducción y dosis adicionales durante la intervención (2). 	
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> — 1-2 mg/kg repitiendo cada 10-15 min. hasta remisión o dosis acumulada de 10-12 mg/kg (26). — 2,5 mg/kg. Si no mejoría en 45 min., 7,5 mg/kg/día durante un mínimo de 3 días (11). — 2-3 mg/kg, que se repetirá en intervalos de 15 min. hasta un total de 10 mg/kg (27). Si no respuesta, dosis adicionales de 2,5 mg/kg cada 6 horas (21). 	<ul style="list-style-type: none"> — <i>En situación de emergencia:</i> Dosis inicial de 1 mg/kg y posteriormente de 0,25-3 mg/kg cuatro veces/día hasta control de la sintomatología (17). — <i>En el paciente estable:</i> Bolus i.v. de 0,8-2,5 mg/kg cada 6 horas y dosis orales posteriores de 100-200 mg/día (28).
Prevención de recurrencias	<ul style="list-style-type: none"> — Se utiliza la vía oral preferentemente (1), pero si es impracticable, vía i.v. empezando con 1 mg/kg y continuando según clínica (2). 	

y precipitados (2). Debido al gran volumen de la solución a administrar podemos envasar la cantidad total en un contenedor estéril. Si empleamos frascos de vacío, éstos pueden tener sustancias tampón como subproducto del proceso de esterilización, que pueden alterar el pH de la solución y precipitar el dantroleno en su forma base (22).

Para su administración intravenosa no deben utilizarse agua bacteriostática, suero glucosado al 5 por 100 ni suero fisiológico (2).

Administración. La administración del fármaco en profilaxis y tratamiento se detalla en la **Tabla 1**.

Creemos importante destacar lo siguiente:

- El dantroleno debería encontrarse en todos los hospitales en que se practique anestesia general.

- Su ubicación debe ser conocida por todos los profesionales relacionados con su utilización.

- Debido a la urgencia del tratamiento y a la gravedad de la enfermedad recomendamos tener el estoc suficiente para administrar un tratamiento completo.

BIBLIOGRAFIA

1. Bianchine J R: *Drogas para la enfermedad de Parkinson, espasticidad y espasmos musculares agudos*. En: Goodman y Gilman (eds.). «Las bases farmacológicas de la terapéutica», traducción 7.ª ed. Ed. Médica Panamericana. Madrid, 1986; 456-72.
2. American Society of Hospital Pharmacists. *AHFS Drug Information*. ASHP. Bethesda, 1992.
3. Harrison H H: *Dantrolene: Dynamics and kinetics*. Br J Anaesth 1988; 60: 279-86.

4. Lynch C, Durbin C G, Fisher N A, et al.: *Effects of dantrolene and verapamil on atrioventricular conduction and cardiovascular performance in dogs*. *Anesth Analg* 1986; 65: 252-8.
5. Saltzman L S, Kates R A y Corke B C: *Hyperkalaemia and cardiovascular collapse after verapamil and dantrolene administered in swine*. *Anesth Analg* 1984; 63: 473-8.
6. Britt B A (ed.): *International anesthesiology clinics: Malignant hyperthermia*. Little Brown and Company, 1979; 17: 3.
7. Britt B A: *Malignant hyperthermia. A review*. En: Milton A S (ed.). «Handbook of experimental pharmacology, pyretics and antipyretics». Springer-Verlag, Heidelberg, 1982; 60.
8. Gronert G A: *Malignant hyperthermia*. *Anesthesiology* 1980; 53: 395-423.
9. Ward A, Chaffman M O y Sorkin E M: *Dantrolene. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in malignant hyperthermia, the neuroleptic malignant syndrome and an update of its use in muscle spasticity*. *Drugs* 1986; 32: 130-68.
10. Merck Sharp & Dohme Research Laboratories: *El manual Merck*, 15.^a ed. (8.^a ed. española). Ediciones Doyma, Barcelona, 1989; 2711-2.
11. Littlefield L C: *Fever*. En: Young L Y y Koda-Kimble M A (eds.). *Applied therapeutics. The clinical use of drugs*. Vancouver, 1991; 71-83.
12. Duncan P G: *Availability of dantrolene in canadian hospitals*. *Can Anaesth Soc J* 1985; 32: 205-9.
13. Harpe C y Stoudemire A: *Aetiology and treatment of neuroleptic malignant syndrome*. *Med Toxicol* 1987; 2: 166-76.
14. Kumagay H, Onoyama K, Washio M et al.: *A case of neuroleptic malignant syndrome with acute renal failure effectively treated with dantrolene*. *Curr Ther Res* 1987; 42: 889-94.
15. Cohen B M, Baldessarini R J, Pope H G Jr et al.: *Neuroleptic malignant syndrome*. *N Engl J Med* 1985; 313: 1293.
16. Rosenberg M R y Green M: *Neuroleptic malignant syndrome: Review of response to therapy*. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1927-31.
17. Vinogradov S, Brody D, Csernansky J G y Hollister L: *Consultation in clinical psychopharmacology: Neuroleptic malignant syndrome*. *Hosp Formul* 1988; 23: 646-53.
18. Pearlman C A: *Neuroleptic malignant syndrome: A review of the literature*. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 257-73.
19. Tenenbein M: *The neuroleptic malignant syndrome: Occurrence in a 15 year-old boy and recovery with bromocriptine therapy*. *Pediatr Neurosci* 1985; 12: 161-4.
20. Guerrero R M y Shifrar K A: *Diagnosis and treatment of neuroleptic malignant syndrome*. *Clin Pharm* 1988; 7: 697-701.
21. Larew R: *Malignant hyperthermia. Quick recognition and treatment to avoid death*. *Postgraduate Medicine* 1989; 85: 117-29.
22. Fox A W y Campbell H E: *Reconstitution of dantrolene (Letter)*. *Anesthesiology* 1988; 69: 1028.