



Derivado de la hidantoína que actúa bloqueando la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico, lo que se traduce en una disminución de la contracción del músculo esquelético al disociar el mecanismo de excitación-contracción. No está relacionado ni química ni estructuralmente con otros relajantes musculares. Actúa directamente sobre el músculo, afectando la respuesta contráctil después de la unión mioneuronal.

## **USO CLÍNICO**

### **Oral:**

- Tratamiento de la espasticidad muscular en pacientes con alteraciones de la primera motoneurona, como lesión medular, parálisis cerebral, accidente cerebrovascular o esclerosis múltiple en niños  $\geq 5$  años.
- Prevención y atenuación pre y postoperatoria de la hipertermia maligna en pacientes susceptibles en niños  $\geq 5$  años (**E:** extranjero). Aprobado por vía oral por la FDA en población pediátrica mayor de 5 años.

### **Intravenoso:**

- Tratamiento de la hipertermia maligna. Prevención y atenuación pre y postoperatoria de la hipertermia maligna en pacientes susceptibles (**E:** extranjero). Aprobado por vía intravenosa por la FDA sin restricción de edad.
- Síndrome neuroléptico maligno (**E:** *off label*).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

### **Espasticidad:**

Vía oral (titular la dosis hasta lograr el efecto deseado. Si no existe mayor beneficio, disminuir la dosis a la previa menor).

Recomendación del fabricante: niños y adolescentes  $\geq 5$  años:

- $< 50$  kg: dosis inicial 0,5 mg/kg/dosis una vez al día durante 7 días, subiendo a 0,5 mg/kg/dosis 3 veces al día durante 7 días, subiendo a 1 mg/kg/dosis 3 veces al día durante 7 días y subiendo a 2 mg/kg/dosis 3 veces al día. Algunos pacientes necesitan 2 mg/kg/dosis 4 veces al día. Dosis máxima diaria: 400 mg/día.
- 50 kg: dosis inicial: 25 mg una vez al día durante 7 días, después subir a 25 mg 3 veces al día durante 7 días, después subir a 50 mg 3 veces al día 7 días y después subir a 100 mg 3 veces al día; algunos pacientes necesitan 100 mg 4 veces al día. Dosis máxima diaria: 400 mg/día.
- Dosis alternativa en niños y adolescentes: inicial 0,5 mg/kg/dosis dos veces al día (dosis máxima 25 mg); titular frecuencia en 4-7 días hasta 3-4 veces al día; después aumentar la dosis 0,5 mg/kg con intervalos semanales hasta obtener efecto clínico. Dosis máxima diaria: 12 mg/kg/día o 400 mg/día, el que sea menor.

**Hipertermia maligna:**

Profilaxis preoperatoria: no se recomienda administrarlo de rutina salvo en casos concretos (episodios previos de hipertermia maligna o antecedentes familiares) dado que la biodisponibilidad del dantroleno por vía intravenosa es inmediata, teniendo un adecuado cuidado perioperatorio (como evitar agentes precipitantes conocidos en pacientes susceptibles):

- Oral: 4-8 mg/kg/día, divididos en 3-4 dosis 1-2 días antes de la cirugía con la última dosis administrada aproximadamente 3-4 horas antes de iniciarla.
- Intravenoso: 2,5 mg/kg/dosis administrada aproximadamente 1 hora y cuarto antes de la cirugía (en infusión durante 1 hora).

**Crisis:**

Intravenoso:

- Recomendación del protocolo Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS): dosis inicial de 2,5 mg/kg de forma continua, repitiendo la dosis hasta que cedan los síntomas o hasta que se alcance la dosis acumulada de 10 mg/kg (algunos pacientes llegan a requerir dosis de 30 mg/kg para el tratamiento inicial).
- Recomendación del fabricante: dosis inicial de 1 mg/kg.

Seguimiento en la postcrisis:

- Recomendación del protocolo MHAUS: 1 mg/kg cada 4-6 horas (no se especifica la vía de administración) o una infusión continua intravenosa a 0,25 mg/kg/hora al menos durante 24 horas. Se puede repetir dosis.
- Recomendación del fabricante: oral 4-8 mg/kg/día, divididos en 4 dosis durante 1-3 días; el dantroleno intravenoso debe usarse para prevenir o atenuar las recurrencias de la hipertermia maligna cuando no se puede usar la vía oral; se debe individualizar la dosis empezando por 1 mg/kg o más dependiendo de la situación clínica.

No es necesario ajustar la dosis para insuficiencia renal o hepática, aunque el uso de dantroleno oral en pacientes con enfermedad hepática activa está contraindicado.

**Preparación y administración:**

La preparación oral puede mezclarse con agua o zumo.

La preparación intravenosa reconstituida (20 mg/60 ml de agua para inyección, con lo que resulta una concentración de 0,333 mg/ml) es estable 6 horas a temperatura ambiente, aunque se recomienda su uso inmediato tras la preparación.

- No es necesario diluirlo más.
- Se debe agitar durante 20 segundos hasta que la solución sea clara.
- Incompatible con suero glucosado al 5%, suero fisiológico y agua bacteriostática.
- En las crisis se debe administrar en dosis rápida intravenosa, preferiblemente por vía central.
- En recipientes de cristal puede precipitar.

**Observaciones:**

- Proteger la solución reconstituida de la luz.
- Evitar la extravasación, debido a que tiene un pH alto.
- Cada vial contiene 3 g de manitol.
- Rechazar las soluciones que contengan algún precipitado.

**CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al dantroleno o a alguno de sus componentes.
- Enfermedad hepática activa (hepatitis o cirrosis).
- No se debe de usar cuando la espasticidad es usada para mantener la postura o el equilibrio.

**PRECAUCIONES****Oral:**

- Usar con precaución en pacientes con disfunción cardiaca o pulmonar o historia de enfermedad hepática.
- La terapia puede producir mareo y vértigo.
- Puede producir fotosensibilidad por lo que se debe evitar la exposición solar.
- Con la terapia oral la hepatotoxicidad potencial incluye hepatitis sintomática (que puede llegar a ser fatal). El daño hepático se asocia a dosis más altas ( $\geq 800$  mg/día) o terapias crónicas. La incidencia es menor con dosis  $< 400$  mg/día, pero puede ocurrir. Se recomienda monitorizar la función hepática con controles de enzimas hepáticos seriados.

**Parenteral:**

- No se debe usar de forma concomitante con antagonistas del calcio, ya que puede aumentar el riesgo de hiperpotasemia y fallo cardiaco.
- Usar con precaución si existe terapia concomitante con manitol, ya que contiene manitol en la solución.
- En el tratamiento de la hipertermia maligna se deben de llevar a cabo siempre las medidas de soporte: suspender desencadenantes conocidos, administrar oxígeno, enfriar, monitorizar los gases, la diuresis y los electrolitos en sangre.
- La solución intravenosa es muy irritante para las venas periféricas: puede producir una necrosis tisular muy severa si se extravasa, por lo que se ha de administrar en infusión rápida por una vía de gran calibre o por una vía central.

**EFFECTOS SECUNDARIOS**

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 más corrientes son debilidad, somnolencia y vértigo y se pueden presentar tanto la presentación oral como con la intravenosa.

Están descritos otros efectos secundarios a múltiples niveles:

- Cardiovasculares: bloqueo auriculoventricular (dantroleno intravenoso), insuficiencia cardiaca, flebitis, taquicardia, alteración en la tensión arterial.
- Sistema nervioso central: escalofríos, sensación de ahogo, confusión, depresión, mareos, somnolencia (que puede persistir hasta 48 horas después de la dosis), fatiga, cefalea, insomnio, malestar, miastenia, nerviosismo, convulsiones, alteraciones del habla, alteraciones de la voz.
- Dermatológicas: *rash* acneiforme (oral), sudoración, *rash* eccematoso, eritema (intravenoso), alteraciones en el cabello, prurito, urticaria.
- Gastrointestinal: anorexia, estreñimiento, dolor abdominal, diarrea, disgeusia, disfagia, gastritis, hemorragia gastrointestinal, náuseas, vómitos, sialorrea.
- Genitourinario: cristaluria, disuria, hematuria, incontinencia o retención urinaria.
- Hematológico: anemia, anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia, linfoma linfocítico.
- Hepático: hepatitis.
- Hipersensibilidad: anafilaxia.
- Local: reacción en el sitio de inyección, necrosis tisular local si existe extravasación.
- Osteomuscular: dolor lumbar o en extremidades, mialgias.
- Oftálmico: visión borrosa, (intravenoso), diplopía, epífora, alteraciones visuales.
- Respiratorio: disnea (intravenoso), derrame pleural con pericarditis, edema pulmonar, insuficiencia respiratoria.
- Miscelánea: fiebre.
- Raro pero grave: disminución de la capacidad vital forzada (intravenoso), disnea (intravenoso), enfermedad hepática, hepatotoxicidad (oral), hipertransaminasemia (oral), fallo de la musculatura respiratoria (intravenoso).

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

El dantroleno se metaboliza en el hígado, y por tanto es posible que su metabolismo sea acelerado por fármacos que inducen las enzimas microsomales hepáticas.

Interacciones teóricas:

- Se han comunicado casos poco frecuentes de bloqueo cardiaco en pacientes tratados simultáneamente con verapamilo y dantroleno. Aunque el dantroleno no presenta efectos sobre el miocardio en estudios experimentales se ha demostrado que la administración concomitante de dantroleno y verapamilo puede originar disfunción cardiaca.
- El clofibrato y la warfarina desplazan al dantroleno de su unión con proteínas mientras que la tulbutamida la aumenta.
- La administración de dantroleno puede potenciar el bloqueo neuromuscular inducido por el vecuronio.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Presentaciones comerciales:** medicamento extranjero. No comercializado en España.

- Dantrium®: cápsulas de 25 y 100 mg.
- Viales de 20 mg de dantroleno sódico.
- En otros países existen presentaciones orales de 50 mg e intravenoso de 250 mg.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Bejarano N, Oliva M, Hernández R. Síndrome hipermetabólico maligno tras intubación reglada en un lactante. An Pediatr (Barc.). 2008;70:97-8.
- Guía de Prescripción Terapéutica AEMPS. Información de medicamentos autorizados en España. Barcelona: Pharma Editores; 2014.
- Malignant Hyperthermia Association of the United States. Disponible en: [www.MHAUS.org](http://www.MHAUS.org)
- Mensa J. Guía terapéutica antimicrobiana. 20.ª edición. Barcelona: Molins del Rei; 2012.
- Pastó L, Casals P, Barroso de Fuenmayor E, Llop J. Dantroleno intravenoso en hipertermia maligna y síndrome neuroléptico maligno: protocolo de utilización. Farm Hosp. 1995;19(2):95-8.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

**Fecha de actualización:** diciembre de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**