



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*  
*"Año del deber ciudadano"*

**INFORME TECNICO Nº 44 - 2007**  
Orfenadrina 60 mg/2ml

**I. EVALUACION DE LA SOLICITUD:**

|   |   |
|---|---|
| Alternativas del PNME <sup>1</sup> :                                      | Diazepam 5 mg/ml  |
| ATC/DCI <sup>2</sup> :  | M03BC01   |
| DDD <sup>2</sup> :  | 0.12g   |
| Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS <sup>3</sup> : | No  |
| Fecha de búsqueda bibliográfica:  | Noviembre 2007  |
| Condición(es) clínicas evaluadas:   | Mialgias, esguinces, torticolis, síndrome de compresión radicular, lumbalgias y contracturas musculares. Dolor agudo músculo-esquelético. |

**INTRODUCCION.**

- El dolor lumbar es una causa importante de discapacidad, perturba la calidad de vida y el desempeño del trabajo y es el motivo más frecuente de consulta médica. La mayoría de casos se deben a causas inespecíficas. La lumbalgia aguda es la presentación más común y generalmente desaparece espontáneamente antes de tres meses independientemente del tratamiento. La lumbalgia crónica constituye un problema más complicado que a menudo se acompaña de un marcado componente psicológico<sup>8</sup>.
- Los relajantes musculares son uno de los tratamientos más comúnmente empleados en el manejo de los dolores lumbares. Cerca del 35% de los pacientes que acuden a un médico por lumbalgia reciben relajantes musculares<sup>7</sup>.
- El término "relajantes musculares" es amplio e incluye una amplia gama de drogas con diferentes indicaciones y mecanismos de acción. Los relajantes musculares pueden ser divididos en dos categorías principales: medicamentos antiespasmódicos y medicamentos antiespásticos.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

- Los antiespasmódicos son usados para disminuir los espasmos musculares asociados con condiciones dolorosas como lumbalgias. Estos se subclasifican en benzodiazepinas y no-benzodiazepinas.
- Las benzodiazepinas (ejemplo: diazepam, tetrazepam) son usadas como ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, anticonvulsivantes y/o relajantes musculares esqueléticos<sup>7</sup>.
- Las no-benzodiazepinas incluyen una variedad de drogas que pueden actuar en el pedúnculo cerebral o a nivel de la médula espinal. Ejemplo: ciclobenzaprina, carisoprodol, clorzoxazona.
- Los medicamentos antiespásticos son usados para reducir la espasticidad que interfiere con la terapia o la función, como por ejemplo, la parálisis cerebral, esclerosis múltiple e injurias de la médula espinal. El mecanismo de acción de estas drogas respecto al sistema nervioso periférico es el bloqueo de los canales de calcio del retículo sarcoplásmico.
- La espasticidad no es un trastorno único. El término se aplica en forma relativamente global a alteraciones en la regulación del tono del músculo esquelético debidas a lesiones de las vías motoras descendentes en diferentes niveles del sistema nervioso central. Como componente predominante de estas condiciones se encuentra la hiperexcitabilidad de los reflejos de estiramiento tónico. Las sacudidas tendinosas se encuentran exageradas, pueden aparecer espasmos dolorosos y casi siempre se observa debilidad muscular y pérdida de la función y tendencia a la retracción muscular.
- Numerosas condiciones dolorosas han sido asociadas a espasmos musculares, más frecuentemente desórdenes músculo-esqueléticos y desórdenes del sistema nervioso central asociados con espasticidad. La espasticidad y los espasmos musculares son condiciones frecuentes que afectan tanto la capacidad funcional como la calidad de vida de los pacientes que la sufren.
- Su manejo usualmente requiere la combinación de medicamentos y la utilización de medios físicos y de corrientes eléctricas, así como de reeducación neuromuscular y en algunos casos bloqueo de puntos gatillo con anestésicos locales y glucocorticoides y bloqueos de puntos motores ya sea con fenol o toxina botulínica, y a veces incluso de tratamientos quirúrgicos.
- La mayoría de los medicamentos tienen en común su capacidad para mejorar la función del músculo esquelético principalmente mediante sus acciones sobre el sistema nervioso central. La mayoría de estos medicamentos (los utilizados para



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

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.

## FARMACOLOGIA

- Orfenadrina es un análogo del antihistamínico difenhidramina. Comparte con ésta, efectos antihistamínicos y anticolinérgicos. A diferencia de otros músculo-relajantes, orfenadrina produce algunos efectos analgésicos que pueden contribuir en su eficacia de revertir los espasmos musculares dolorosos<sup>9</sup>.
- El modo de acción exacto de los relajantes musculares es desconocido. Al parecer, deprimirían preferentemente los reflejos post-sinápticos. A dosis más altas, los relajantes musculares influenciarían en los reflejos monosinápticos. En el humano, los relajantes musculares no relajarían directamente el músculo esquelético sino que producirían sus efectos a través de la sedación con la resultante depresión de la actividad neuronal a dosis terapéuticas<sup>9</sup>.
- Orfenadrina tiene un inicio de acción de 5 minutos luego de la inyección intramuscular y casi inmediata luego de la administración endovenosa. La vida media de la droga es de 14 horas con una duración del efecto de 4-6 horas<sup>9</sup>.
- La absorción tras la administración oral es del 95%, el metabolito n-demetil-orfenadrina. La excreción es hepática y fundamentalmente renal en un 60%. El tiempo de vida media es de 13.2 a 20.1 horas<sup>4</sup>.
- Orfenadrina es un medicamento no considerado en la 15<sup>o</sup> Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud<sup>3</sup>, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente.<sup>1</sup> El PNME incluye como miorelajante de acción periférica al diazepam.
- Diazepam es una benzodiazepina útil en el manejo de la agitación y la ansiedad. Esta reduce el reflejo polisináptico, produciendo, relajación muscular, sedación y tiene efecto antiespástico. Comúnmente es iniciada una vez al día a dosis de 5 mg incrementando a 10 mg si es necesario. Se absorbe por vía oral. Los niveles pico en sangre ocurren en 1 hora. Este es metabolizado a compuesto activo N-desmetildiazepam. La vida media es de 20 a 80 horas, se une en un 98-99% a proteínas.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

- En el Perú a Noviembre del 2007 existen 18 Registros Sanitarios vigentes del principio activo Orfenadrina 60mg/2ml, en la forma farmacéutica de solución para inyección<sup>5</sup> y 8 Registros sanitarios vigentes de Diazepam 10 mg/2ml en la forma farmacéutica de solución para inyección.

## EFICACIA

- Maurits et al en su revisión sistemática de los músculo-relajantes para el dolor lumbar inespecífico, incluyó 33 estudios de alta calidad, 24 de los cuales fueron para el dolor lumbar agudo. Cuatro estudios eran con benzodiazepinas, 11 no benzodiazepinas y 2 relajantes musculares en comparación con placebo. Los resultados mostraron que existe una gran evidencia de que cualquiera de estos relajantes musculares es más efectivo que placebo respecto al manejo de las lumbalgias agudas a corto plazo. El riesgo relativo (RR) para los no benzodiazepinas versus placebo luego de 2 a 4 días fue 0.80 (95% CI:0.71 a 0.89) para el manejo del dolor y 0.49 (95% CI:0.25 a 0.95) para la eficacia global. Sin embargo, los efectos adversos, con un RR de 1.50 (95% CI: 1.14 a 1.98) fueron significativamente más prevalentes en pacientes que recibieron músculo-relajantes especialmente a nivel del sistema nervioso central (RR 2.04; 95% CI: 1.23 a 3.37)<sup>7</sup>.
- Chou y colaboradores realizaron un meta-análisis en el que compararon la eficacia y seguridad de los relajantes musculares en diversas condiciones clínicas como espasticidad muscular de diversa etiología (síndrome de neurona motora inferior, esclerosis múltiple, parálisis cerebral) y enfermedades músculo-esqueléticas como dolor miofacial, cefalea tensional, lumbalgia y contractura cervical. Incluyeron 101 estudios randomizados sin embargo, ninguno de ellos tenía la calidad metodológica y seguimiento pertinente.<sup>10</sup> Los autores revisaron 4 estudios con orfenadrina, de los cuales concluyeron que, orfenadrina es superior a placebo para el tratamiento de la lumbalgia y contracturas musculares en los miembros inferiores<sup>10</sup>.
- La evidencia clínica<sup>17</sup> respecto a los estudios comparativos entre no benzodiazepínicos y placebo arroja una revisión sistemática<sup>21</sup> y un artículo controlado y aleatorizado (RCT)<sup>22</sup>. La revisión, identifica 9 RCT que comparan placebo versus no benzodiazepínicos (tizanidina, ciclobenzaprina, carisoprodol, baclofeno y orfenadrina). Se concluyó que los no benzodiazepínicos orales (ciclobenzaprina, tizanidina y orfenadrina) redujeron significativamente el dolor y mejoraron la evaluación global luego de 2 -4 días (presencia de dolor:4 RCTs, 294 personas,RR 0,80, 95% CI 0.71 a 0.89; evaluación global a los 2-4 días: dicotómicos evaluados por el paciente:4 RCTs, 22 personas; RR 0.49, 95% CI



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

0.25 a 0.95)<sup>21</sup>. El otro RCT de 192 personas comparó tratamientos quiroprácticos, relajantes musculares y placebo pero no encontró diferencia significativa entre éstos luego de 4 semanas<sup>17,22</sup>.

- La evidencia clínica<sup>17</sup> respecto a los estudios comparativos entre benzodiazepínicos y placebo arroja una revisión sistemática<sup>21</sup> que identifica un RCT de pobre calidad (68 personas)<sup>23</sup>, el cual encuentra que el diazepam IM seguido por diazepam oral durante 5 días reducía el dolor significativamente y mejoraba la tasa de recuperación al ser comparada con placebo.
- Respecto a la comparación entre relajantes musculares<sup>21</sup> propiamente dichos, se identificó 3 RCTs<sup>24,25,26</sup> los cuales no encontraron diferencias importantes entre los relajantes musculares (ciclobenzaprina, carisoprodol, diazepam y tizanidina) aunque los resultados no se mostraron en la revisión<sup>21</sup>.
- Para el dolor lumbar agudo<sup>18</sup>, un artículo de alta calidad no encontró diferencias entre diazepam y placebo<sup>27</sup>.
- Para el dolor lumbar crónico, un artículo de baja calidad controlado con placebo reportó que no habían beneficios con el diazepam<sup>28</sup>.
- La FDA ha aprobado el uso de orfenadrina para adultos y no para la población pediátrica<sup>4,15</sup>. La indicación es para calmar el dolor agudo asociado a condiciones músculo-esqueléticas.
- Orfenadrina fue superior a placebo al mejorar el rango de movilidad, calma de los síntomas y reducción de espasmo asociado a dolor lumbar agudo de los músculos paravertebrales. Orfenadrina se administró en dosis única EV de 60mg en este estudio controlado que agrupó a 80 pacientes (Klinger et al, 1988)<sup>4</sup>.
- No existen ensayos aleatorizados que comparen la eficacia de orfenadrina y diazepam en el tratamiento del espasmo muscular.

## SEGURIDAD

- Maurits et al en su revisión sistemática de los músculo-relajantes para el dolor lumbar inespecífico reporta que los efectos adversos más comunes a nivel del SNC son somnolencia y mareos<sup>7,17</sup>.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

- Orfenadrina está contraindicada en casos de megaesófago, glaucoma, hipersensibilidad a la orfenadrina, miastenia gravis, hipertrofia prostática u obstrucción vesical, obstrucción pilórica o duodenal y úlcera péptica estenosante<sup>4</sup>.
- Las reacciones adversas de la orfenadrina son las siguientes<sup>4</sup>:
  - A nivel cardiovascular: taquicardia y palpitaciones, taquicardia ventricular. Shock secundario a anafilaxia.
  - A nivel dermatológico: prurito, urticaria y piel seca.
  - A nivel endocrino: Porfirio intermitente aguda, hipoglicemia.
  - A nivel gastrointestinal: Constipación, xerostomía, boca seca, náuseas, vómitos, obstrucción intestinal, distensión abdominal.
  - A nivel hematológico: anemia aplásica.
  - A nivel inmunológico: Shock anafiláctico.
  - A nivel músculo-esquelético: Miastenia gravis.
  - A nivel neurológico: Discinesias, hallazgos neurológicos (confusión, alucinaciones, síncope, agitación, temblor).
  - A nivel ocular: Midriasis.
  - A nivel psiquiátrico: Euforia, alucinaciones, signos y síntomas psiquiátricos.
  - A nivel renal: Retención urinaria.
- Orfenadrina es catalogada como categoría C durante el embarazo por la FDA. No hay estudios bien controlados en el embarazo<sup>4</sup>. Se desconoce si atraviesa la placenta. Los efectos en el feto son desconocidos<sup>4</sup>.
- La evidencia disponible y/o el consenso de expertos respecto a la determinación del riesgo en lactantes es inconcluso. No existen reportes disponibles<sup>4</sup>.
- Se ha reportado un caso de sobredosis accidental en una niña de 2 años y medio que ingirió 8 tabletas de Disipal (clorhidrato de orfenadrina 50 mg), que corresponde a 400mg de clorhidrato de orfenadrina ó 35mg/kg peso corporal. A la



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*  
*"Año del deber ciudadano"*

hora de la ingesta, presentó marcha atáxica, confusión y episodios de agitación severa. Luego de una hora se le derivó al hospital por presentar convulsiones tónico clónicas con desviación del ojo izquierdo. Posteriormente se instaló fiebre de 39.9° C y episodios de agitación. Los valores del recuento celular en sangre, electrolitos y perfil de coagulación fueron normales. Hubo un incremento de CCK y acidosis láctica. 24 horas después se instaló una alteración del PTT que regresó a la normalidad luego de las 48 horas. 4 horas después de la ingesta se desarrolló taquicardia ventricular<sup>11</sup>. Los síntomas de la intoxicación por orfenadrina son debidas a los efectos anticolinérgicos centrales y periféricos.

- Se han reportado arritmias (torsades de pointes) en una mujer con el síndrome congénito qt largo luego de la ingesta de una dosis baja de orfenadrina<sup>13</sup>.
- Los reportes del BMJ reportan evidencia clínica que indica que los relajantes musculares (benzodiazepínicos y no benzodiazepínicos) aumentaron significativamente los efectos adversos sobretodo a nivel del SNC al ser comparados con placebo (8 artículos controlados randomizados con 724 personas: RR : 2.04, 95% CI: 1.23 a 3.37)<sup>17</sup>.

## COSTO

En lo que respecta al costo del tratamiento se tiene que:

|   | <b>Orfenadrina<br/>citrato 60mg/2ml<br/>Sol 5 ml</b> | <b>Diazepam 5<br/>mg/ml<br/>Sol 2 ml</b> |
|---|--|--|
| Dosis diaria                            | 1 ampolla cada 12 horas <sup>4</sup>                 | 5-10mg IM, luego c/3-4h si es necesario. |
| <b>Costo Unidad<sup>6</sup><br/>s/.</b> | 0.72   | 0.27                                     |

- Podemos observar que una ampolla de Orfenadrina tiene un costo de S/. 0.72, mientras que el Diazepam cuesta S/. 0.27.





MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

## **CONCLUSIONES**

1. La orfenadrina es un medicamento que no se encuentra considerado en la lista de medicamentos esenciales de la OMS y no se encuentra dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.
2. El uso de relajantes musculares para el tratamiento del dolor en lumbalgia es controversial y sus efectos adversos sobretudo a nivel del SNC conlleva a que sean usados con cautela<sup>7</sup>.
3. Los relajantes musculares y los benzodiazepínicos son más efectivos que placebo para tratar las lumbalgias y contracturas musculares aunque no existen revisiones de alta calidad que demuestren que el uso de orfenadrina es más eficaz que las benzodiazepinas para el tratamiento de las lumbalgias y contracturas musculares.
4. Por las razones antes mencionadas, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de Orfenadrina, **no se encuentra justificada para el tratamiento de las lumbalgias , contracturas musculares o procesos dolorosos del sistema músculo-esquelético.**

## **II. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
2. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>.
3. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales 15º edición (marzo del 2007).
4. Drug Dex – Micromedex. Orphenadrine. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en Septiembre del 2007.
5. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS. Accesado en Noviembre del 2007.
6. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio Peruano de Precios de Medicamentos. Actualizado al 30 de Septiembre del 2007.





MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

7. Maurits W, van Tulder et al. Muscle relaxants for nonspecific low back pain: A systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration. [Http://www.medscape.com](http://www.medscape.com) Spine 28 (17):1978-1992-2003.
8. Ehrlich George E. Low back pain. Bulletin of the World Health Organization.2003, 81. Pg.671-676.
9. Waldman Howard J. Centrally Acting Skeletal Muscle relaxants and associated drugs. Journal of pain and symptom management. Vol 9 N°7 October 1994.
10. Chou Roger et al. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions:a systematic review. Journal of pain and symptom management. Vol 28 N°2 August 2004.
11. Herrewegue, Mertens, Maes, et al.Orphenadrine poisoning in a child:clinical and analytical data. Intensive Cure Med (1999) 25:1134-1136.
12. Zanni et al. Low back pain: Eliminating myths and elucidating realities.Journal of the American pharmacists association. May/June 2003. Vol 43, N°3.
13. Luzza, Raffa, Saporito, Oreto. Torsades de pointes in congenital long qt síndrome following low-dose orphenadrine. Journal compilation. 2006 Blackwell Publishing Ltd Int J Clin Pract, May 2006,60,5,606-608.
14. Romano Thomas J. Trauma and chronic soft tissue pain.American Journal of pain management Vol 13 N°3, July 2003.
15. Norflex. Detalles de la droga. Principio activo Orfenadrina aprobado por la FDA. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>.
16. Perina Debra. Back Pain, mechanical. <http://www.emedicine.com/emerg/TOPIC50.HTM>
17. Koes Bart and van Tulder Maurits. Low back pain (acute). BMJ Clin Evid 2006;04:1102.
18. Chou Roger Hoyt Laurie. Medications for acute and chronic low back pain: A review of the evidence for an american pain society/American College of Physicians clinical practice guideline. Annals of Internal Medicine Vol 147 N°7 2 October 2007.
19. Chou Roger, Qaseem Amir et al. Diagnosis and treatment of low back pain: A joint clinical practice guideline from the american collage of physicians and the american pain society. Annals of Internal Medicine Vol 147 N°7 2 October 2007.
20. Koes Bart and van Tulder Maurits. Low back pain (chronic). BMJ Clin Evid 2006;04:1116.
21. van Tulder MW, Touray T et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. In the Cochrane library, Issue 4, 2004. Chichester, UK; John Wiley & Sons Ltd. Search date 2001; primary sources Medline, Embase, the Cochrane library and reference lists.
22. Hoiriis KT, Pflieger B, et al. A randomised clinical trial comparing chiropractic adjustments to muscle relaxants for acute low back pain. J Manipulative Physiol Ther 2004; 27:388-398.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

23. Moll W. Therapy of acute lumbovertebral syndromes through optimal muscle relaxation using diazepam. Results of a double blind study on 68 cases. Med Welt 1973;24:1747-1751.
24. Boyles W Glassman J, Soyka J. Management of acute musculoskeletal conditions: thoracolumbar strain or sprain: Double blind evaluation comparing the efficacy and safety of carisoprodol and diazepam. Today's Ther Trends 1983; 1:1-16.
25. Rollings H. Management of acute musculoskeletal conditions- thoracolumbar strain or sprain: Double blind evaluation comparing the efficacy and safety of carisoprodol with cyclobenzaprine hydrochloride. Curr Ther Res 19983; 34: 917-928.
26. Hennies O. A new skeletal muscle relaxant compared to diazepam in the treatment of muscle spasm of local origin. Int Med Res 1981; 9:62-68
27. Hingorani K. Diazepam in backache: a double- blind controlled trial. Ann Phys Med. 1966;12:125-31.
28. Basmajian JV. Cyclobenzaprine hydrochloride effect on skeletal muscle spasm in the lumbar region and neck: two double blind controlled clinical and laboratory studies. Arch Phys Med Rehabil. 1978; 59:58-63.
29. Browning R, Jackson JL, O'Malley PG. Cyclobenzaprine and back pain: a meta-analysis. Arch Intern Med. 2001; 161:1613-20.
30. Schnitzer TJ, Ferraro A et al. A comprehensive review of clinical trials on the efficacy and safety of drugs for the treatment of low back pain. J Pain symptom Manage 2004;28:72-95.
31. Vroomen PC, de Krom MC, et al. Conservative treatment of Ciática: A systematic review. J Spinal Disord. 2000; 13:463-9.

Lima, 19 de Noviembre del 2007

SVL/GCC/gcc