REACCIÓN DISTÓNICA AGUDA A NEUROLÉPTICOS ATÍPICOS Y OTROS FÁRMACOS NO NEUROLÉPTICOS

Tudela, P.*, *Adjunto de Farmacia*; Gargallo, L.**, *Adjunto de Pediatría*; Ibáñez, R.*, *Adjunto de Neurología*; Vaamonde, J.*, *Jefe de Neurología, Profesor Asociado*.

*Servicio de Farmacia y Neurología. Complejo Hospitalario de Ciudad Real.

**Pediatría. Centro de Salud de Puertollano. Ciudad Real.

INTRODUCCIÓN

La distonía aguda, como reacción a fármacos, es bien conocida en el caso de los neurolépticos clásicos (1), pero ha sido descrita sólo de forma excepcional con otros fármacos, entre los que se incluyen los llamados neurolépticos atípicos. La distonía se define sintómicamente como un tipo de movimiento involuntario caracterizado por contracción muscular mantenida (postura distónica) o breve (movimiento distónico). Puede ser generalizada, segmentaria, multifocal, focal o hemidistonía, según el área corporal que involucre (2, 3). De acuerdo con la etiología, las distonías se definen como idiopáticas (primarias) o sintomáticas (secundarias) (4). Dentro de las formas sintomáticas, en el apartado de distonías por causa ambiental conocida están las secundarias a medicamentos. La forma de presentación más frecuente es la distonía aguda, que ocurre en los primeros días u horas de exposición al fármaco. La incidencia de distonía aguda, como reacción adversa a medicamentos, depende de la población estudiada, variando mucho de unos estudios a otros (5, 6). Los neurolépticos clásicos son, con diferencia, los fármacos más directamente implicados en este problema (1). El bloqueo de la vía dopaminérgica por estos fármacos, muy involucrada en el control motor, se ha considerado responsable del problema (7).

La patofisiología de la distonía es mal conocida. Se han encontrado diversas anomalías en distintos neurotransmisores, fundamentalmente en la vía dopaminérgica, pero también en la línea del GABA, glutámico, etc. (8, 9), lo cual podría explicar que fármacos de distinta estirpe puedan dar lugar al fenómeno distónico. Paradó-

jicamente en otros pacientes las alteraciones bioquímicas son prácticamente inexistentes a pesar de la gravedad de la distonía.

Hipotéticamente, diversos fármacos con acción central podrían interferir con alguna de las numerosas vías anatómicas implicadas en un adecuado control motor.

Presentamos un paciente con una reacción distónica aguda a un antihistamínico utilizado por vía tópica y otro paciente con una reacción distónica con relación a la utilización de fluoxetina. La baja incidencia de esta complicación con estos fármacos puede llevar a exploraciones no necesarias en la búsqueda de la etiología del fenómeno distónico. Una anamnesis dirigida sobre fármacos utilizados, incluyendo los que acabamos de mencionar, es fundamental ante la aparición de una distonía aguda.

Otros fármacos, cada vez más utilizados, son los llamados neurolépticos atípicos, que teóricamente tienen menos efectos extrapiramidales que los neurolépticos clásicos debido a su relativa baja afinidad por los receptores dopaminérgicos que están implicados en el control motor. La olanzapina es un neuroléptico atípico (10). Presentamos una paciente que desarrolló un calambre del escribiente, un tipo de distonía focal que aparece exclusivamente durante la escritura en relación clara con la toma de olanzapina. El interés de este caso es doble, por un lado, la evidencia de un efecto extrapiramidal con olanzapina, y por otro, la peculiaridad del tipo de distonía.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Reacción distónica aguda a tripelenamina (antihistamínico)

Varón de ocho años de edad que acudió a urgencias del hospital por desviación brusca cefálica hacia la iz-

Correspondencia: Julia Vaamonde. Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario de Ciudad Real. Pío XII, s/n. 13002 Ciudad Real.

Fecha de recepción: 17-2-00

quiera y atrás (tortícolis) y elevación del hombro izquierdo, con torsión del tronco hacia la izquierda. Cuando el paciente fue explorado no se objetivó ninguna otra anomalía en la exploración aparte de las posturas anormales. El tortícolis era doloroso. No había antecedentes personales o familiares de interés clínico, excepto la aplicación tópica frecuente de tripelenamina (antihistamínico) durante las cuarenta y ocho horas previas a su ingreso en relación con lesiones pruriginosas por picaduras de insecto. Se diagnosticó de probable reacción distónica aguda a un antihistamínico y se puso tratamiento intramuscular con 2,5 mg de biperideno, con mejoría de los síntomas. A las dos horas, ante la persistencia del tortícolis, aunque menos severo, pero con dolor, se repitió la dosis con resolución total de la distonía a los treinta minutos de la inyección. Revisado el enfermo seis meses después, la exploración neurológica era estrictamente normal. El paciente no había vuelto a tener contacto con antihistamínicos.

Caso 2

Reacción distónica aguda a fluoxetina (antidepresivo)

Paciente de treinta y dos años de edad, sin antecedentes personales de interés, que a las setenta y dos horas de iniciar tratamiento con 40 mg/día de fluoxetina, tras ser diagnosticada de depresión, acudió al servicio de urgencias por rigidez generalizada, con torsión de la cabeza y del cuello hacia la derecha y de las extremidades en extensión, junto a discreta protusión lingual. La enferma no estaba tomando ningún otro fármaco. La sintomatología remitió de forma espectacular con 5 mg i.m. de biperideno. Tras la suspensión del tratamiento con fluoxetina, la paciente no volvió a presentar ningún episodio similar.

Caso 3

Calambre del escribiente en relación con olanzapina

Mujer de dieciocho años de edad, diagnosticada de esquizofrenia dos años antes, que inició tratamiento con olanzapina (10 mg/día) en relación con su problema psiquiátrico. Unos días después comenzó con dificultad para escribir y fue derivada a la consulta de neurología, donde se le diagnosticó calambre del escribiente (postura distónica anormal exclusivamente durante la escritura), siendo el resto de la exploración estrictamente normal. Se retiró este fármaco y a los tres días desapareció el problema motor. A las dos semanas, y ante la gravedad de los trastornos psiquiátricos, se reinició olanzapina, y a los pocos días volvió a tener el mismo problema con la escritura, por lo que se suspendió definitivamente el fármaco y se instauró tratamiento con clozapina, con buena tolerancia.

COMENTARIO

Las características clínicas de estos pacientes son las típicas de una reacción distónica aguda a fármacos, con comienzo agudo y alarmante (7). Habitualmente la distonía en estos casos es indolora, pero con una frecuencia variable, según las series (1), puede aparecer dolor como en el caso 1 que presentamos. Las estructuras implicadas en el fenómeno distónico no están absolutamente definidas. La correlación clinicopatológica de las distonías sintomáticas (11) involucra a los ganglios basales, algunas estructuras del tálamo y las conexiones hacia corteza (fundamentalmente área motora suplementaria). Bioquímicamente, la vía dopaminérgica es fundamental en el control motor y su bloqueo se ha considerado responsable de la distonía aguda en el caso de los neurolépticos (12). La fisiopatología del fenómeno distónico en relación con antihistamínicos no ha sido definida. Se han detectado receptores histamínicos H1 y H2 que se distribuyen de forma irregular por múltiples áreas y núcleos del SNC: corteza cerebral, sistema límbico, hipocampo y complejos amigdalinos, estructuras diencefálicas, mesencefálicas y metencefálicas (13). Es conocido el papel de la histamina modulando la liberación presináptica de norepinefrina (14), neurotransmisor implicado en algunos tipos de distonía (15) y, a través de esta vía, la histamina podría influir en el control de la distonía, aunque dada su amplia distribución en el SNC probablemente el mecanismo fisiopatológico que produzca el fenómeno distónico en relación con el uso de antihistamínicos sea multifactorial. Sólo excepcionalmente se han descrito reacciones distónicas agudas a antihistamínicos (16). Lo poco habitual de esta complicación puede llevar a exploraciones innecesarias si no se hace una anamnesis dirigida ante un paciente con una distonía aguda, sobre todo si el uso del fármaco ha sido por vía tópica y no es referido como fármaco utilizado. En relación con la segunda paciente, la modificación de los niveles de serotonina, por la toma de un fármaco inhibidor de su recaptación a nivel central, produce un fenómeno distónico, hallazgo muy raramente recogido en la literatura (17) y que, sin embargo, hay que considerar dado el uso cada vez más frecuente en la práctica clínica de este tipo de fármacos, que actúan sobre las concentraciones o los receptores de serotonina a nivel central. Los pocos casos descritos (17) se caracterizan por un comienzo rápido de los síntomas disquinéticos, tras el inicio del tratamiento con fluoxetina y una resolución, también rápida, tras su supresión. La tercera paciente que se discute es el primer caso descrito de un calambre del escribiente inducido por un neuroléptico atípico. Las complicaciones extrapiramidales ligadas al uso de neurolépticos son frecuente motivo de consulta al neurólogo (8). Teóricamente los llamados neurolépticos atípicos tienen menos complicaciones de este tipo (10). El interés de este caso está, por un lado, en la evidencia de complicaciones disquinéticas, no sólo parkinsonismo (18), en relación con estos fármacos, y por otro, en la implicación fisiopatológica de un tipo de dis-

tonía que aparece ligada a un plan motor concreto, la escritura, al modificar la función de determinados receptores.

Podemos concluir diciendo que el avance de la farmacología durante los últimos años está permitiendo la manipulación de diversos neurotransmisores a nivel del SNC, lo cual ha dado lugar a un mayor conocimiento y tratamiento de la bioquímica implicada en diversos fenómenos neurológicos, sobre todo en la esfera del control motor, pero al mismo tiempo se hace necesario profundizar en el entendimiento de complicaciones que, por su poca frecuencia, son a veces olvidadas y pueden llevar a errores diagnósticos y terapéuticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Miquel F, Tintoré MM, Codina-Puigrós A. Distonía aguda. En: Chacón Peña J, ed. Síndromes extrapiramidales secundarios. Barcelona: Grupo de Estudio de Enfermedades Extrapiramidales de la Sociedad Española de Neurología; 1991:101-9.
- Fahn S, Eldridge R. Definition of dystonia and classification of the dystonic states. *Adv Neurol* 1976; 14:1-5.
- Herz E. Dystonia II. Clinical classification. *Arch Neurol Psychiatr* 1994;51:319-55.
- Vaamonde J, Narbona J, Obeso JA. Evaluación diagnóstica y terapéutica de la distonía de torsión. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra*; 1992; 3:29-34.
- BCDSP (Boston Collaborative Drug Surveillance Program). Drug-induced extrapyramidal syndromes. *JAMA* 1973;224:889-93.
- Ayd FJ. A survey of drug induced extrapyramidal reactions. *JAMA* 1961;175:1054-60.
- Jiménez-Jiménez FJ, García-Ruiz PJ, Molina JA. Drug-induced movement disorders. *Drug Saf* 1997; 16:180-204.
- Burguera JA, Ferrer C, Tembl JJ. Distonías secundarias. En: Jiménez-Jiménez FJ, Luquin MR, Molina JA, eds. Tratado de los trastornos del movimiento. Madrid; 1998:695-722.
- Reeves AL, So EL, Sharbrough FW, Krahn LE. Movement disorders associated with the use of gabapentin. *Epilepsia* 1996;37:988-90.
- Owens DG. Adverse effects of antipsychotic agents: do newer agents offer advantages? *Drugs* 1996;51:895-930.
- Obeso JA, Giménez-Roldán S. Clinicopathological correlation in symptomatic dystonia. En: Fahn S, Marsden CD, Calne DB (eds.). *Advances in Neurology. Dystonia 2*. New York: Raven Press; 1988:113-22.
- Jain KK. Drug-induced movement disorders. En: Jain KK, ed. *Drug-induced neurological disorders*. Seattle: Hogrefe Huber Publishers; 1996:137-64.
- Stahal SM, Leenders KL, Bowery NG. Imaging neurotransmitters and their receptors in living human brain by positron emission tomography. *Trends Neurosci* 1986;9:241-5.
- Prell GD, Geeen JP. Histamine as a regulator. *Ann Rev Neurosci* 1986;9:209-54.
- Wolfson LI, Sharpless NS, Thal LS, et al. Decreased ventricular fluid norepinephrine metabolite in childhood-onset dystonia. *Neurology* 1983;33:369-72.
- Joseph M, King WD. Dystonic reaction with antihistamine descongastant cold syrup. *Vet Hum Toxicol* 1993;35:343.
- Mander A, McCausland M, Workman B, et al. Fluoxetine induced dyskinesia. *Aust N Z J Psychiatry* 1994;28:328-30.
- Jiménez-Jiménez FJ, Tallón Barranco A, Ortí-Pareja M, Zurdo M, Porta J, Molina JA. Olanzapine can worsen parkinsonism. *Neurology* 1998;50:1183-4.

FE DE ERRATAS

En el artículo «Rentabilidad de una unidad de mezclas intravenosas de nueva creación. Aspectos prácticos y relación coste-beneficio», publicado en *Farm Hosp* 2000;24(1):38-42, por error se omitió el siguiente autor: M. J. Gimeno Jordá.