

Acatisia inducida por fármacos no psicotrópicos: a propósito de un caso asociado a metoclopramida.

Non-psychotropic drugs induced akathisia: a propos of a case associated with metoclopramide use.

Edgar R. Vásquez-Dextre ^{1,a}, Marco A. Limache-Tueros ^{2,3,b}.

RESUMEN

La metoclopramida es un fármaco antiemético usado en diversas áreas de la práctica médica pero uno de sus efectos adversos más frecuentes y severos es la acatisia. La acatisia es un trastorno del movimiento caracterizado por sensación de intranquilidad y malestar internos acompañados de inquietud motora. Presentamos el caso de un varón de 19 años que desarrolló acatisia aguda luego de la administración de metoclopramida por vía endovenosa. Es importante tener siempre presente en la práctica clínica la posible presentación de acatisia como efecto adverso de la metoclopramida y de otros fármacos no psicotrópicos debido a la frecuencia de su aparición y a su severidad. Realizar un diagnóstico rápido y preciso es necesario para manejar adecuadamente este efecto secundario, además de tomar medidas preventivas para evitar su aparición.

PALABRAS CLAVE: Acatisia inducida por medicamentos, metoclopramida, efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos.

SUMMARY

Metoclopramide is an antiemetic drug used in several areas of medical practice but one of its most frequent and severe adverse effects is akathisia. Akathisia is a movement disorder characterized by internal feeling of uneasiness and discomfort accompanied by motor restlessness. We report the case of a 19 year old male who developed acute akathisia after intravenous administration of metoclopramide. It is important in clinical practice to keep in mind the occurrence of akathisia as a possible adverse effect of metoclopramide and other non-psychotropic drugs, because of the frequency of their emergence and severity. It is essential to perform a quick and accurate diagnosis to properly manage this side effect, in addition to taking preventive measures to avoid its occurrence.

KEY WORDS: Drug induced akathisia, metoclopramide, side effects and adverse reactions drug therapy.

INTRODUCCIÓN

La metoclopramida es un fármaco antiemético del grupo de las benzamidas, utilizado con frecuencia para el tratamiento de las náuseas, vómitos y cefaleas

de tipo vascular. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América ha limitado sus indicaciones a la gastroparesia diabética, al reflujo gastroesofágico, a procedimientos de radiografía gastrointestinal e intubación intestinal, y a

¹ Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima, Perú.

² Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

³ Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado - Hideyo Noguchi". Lima, Perú.

^a Médico psiquiatra.

^b Médico residente de psiquiatría.

náuseas y vómitos luego de cirugía o quimioterapia (1). La metoclopramida está incluida actualmente dentro de la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud.

En cuanto a la farmacodinamia de la metoclopramida se sabe que este medicamento es un antagonista selectivo de los receptores dopaminérgicos tipo D2, pero su bloqueo es limitado y por ello carece de acción antipsicótica (2). Sin embargo, es capaz de suscitar efectos secundarios semejantes a los de los antipsicóticos tales como aumento de la secreción de prolactina por bloqueo de la vía túbero-infundibular en la hipófisis, y alteraciones en la regulación de la motilidad involuntaria, como la discinesia tardía y la acatisia, mediante bloqueo de la vía nigroestriada (2).

La acatisia es un término que etimológicamente proviene del griego “a-kathizo” que significa literalmente “no poder sentarse” (3). En 1901 el neuropsiquiatra checo Lad Haskovec reportó a la Sociedad de Neurología de París dos casos: el primero fue un varón de 40 años que presentó temblor generalizado e incapacidad para estar quieto, y que además tenía sensación de vértigo, malestar, piernas inquietas y temor a caerse en cualquier momento y el segundo caso fue el de un varón de 53 años quien tenía episodios de inquietud, agitación e incapacidad para estar quieto (4). Haskovec sugirió para ambos casos el término “acatisia” (4). A principios de siglo, Bing describió un fenómeno semejante que aparecía en enfermos de Parkinson, tanto idiopático como postencefalítico (5). En 1939, este mismo autor consideró que la acatisia se debía a una alteración de los ganglios basales (5). En 1944, Ekbom observó esa misma inquietud en las piernas en individuos supuestamente normales (5). Sin embargo, el término siguió sin tener gran trascendencia hasta principios de los años 50, cuando empezaron a surgir casos asociados a los tratamientos con neurolépticos (5). Previamente, Sigwald et al., en 1947, habían detectado este síndrome durante la realización de un ensayo con prometazina, un antagonista dopaminérgico (5). En 1954, Steck observó que los neurolépticos provocaban con gran frecuencia fenómenos de inquietud, desasosiego y movimientos rítmicos en los pies y denominó a este fenómeno “acatisia inducida por neurolépticos” (5).

La acatisia se define como un síndrome caracterizado por intensa sensación subjetiva de malestar interno, con incapacidad del individuo para mantenerse quieto y acompañado de signos de hiperactividad motora (3,5). La acatisia no se produce

exclusivamente por neurolépticos, sino también por otros medicamentos bloqueadores de dopamina y asimismo hay causas médicas de distinta naturaleza que pueden ocasionarla (Tabla 1) (3).

La acatisia inducida por fármacos puede aparecer después de transcurridas las primeras horas del inicio de la administración de un medicamento, aunque normalmente se desarrolla en días o semanas y menos frecuentemente luego de meses (6). Se presenta subjetivamente como una sensación de intranquilidad asociada a un ánimo disfórico y, a un nivel objetivo, se evidencia a través de la ejecución de movimientos estereotipados como caminar, levantarse, cruzar y descruzar las piernas, cambiar la postura del cuerpo o de sus puntos de apoyo, que el paciente realiza de forma compulsiva para aliviar la incomodidad (6). Con la finalidad de revisar el tópico y llamar la atención sobre la aparición de acatisia con el empleo de fármacos sin efecto psicotrópico, presentamos un caso ilustrativo.

Caso clínico

Varón de 19 años quien no presenta antecedentes de trastornos ansiosos, afectivos ni psicóticos y tampoco de consumo de sustancias o abuso de fármacos. Hace dos meses empezó a presentar dispepsia, náuseas y dolor en epigastrio de moderada intensidad que aumentaba con la ingestión de alimentos. Por estas molestias, acudió a varios servicios de medicina general y gastroenterología, recibiendo el diagnóstico de “gastritis”. Recibió tratamiento dietético y antiflatulento sin mejoría, por lo que el paciente acudió al servicio de cirugía de un hospital general, donde luego de realizarle distintos procedimientos se diagnosticó que era portador de una hernia diafragmática. El paciente fue internado para cirugía electiva de dicha hernia, recibiendo antes de la operación metoclopramida 30 mg/día y omeprazol 20 mg/día ambos por vía oral, y fue operado tres semanas después. En el postoperatorio el paciente continuó recibiendo metoclopramida por vía endovenosa 30 mg/día en bolo, y en el tercer día postoperatorio presentó angustia, decaimiento anímico y proclividad al llanto, opresión precordial, sensación subjetiva de intranquilidad, lo cual se evidenciaba a un nivel objetivo como necesidad de estar en movimiento continuo, con dificultad para permanecer sentado o en decúbito, así como con dificultad para conciliar el sueño. Se solicitó una evaluación por el servicio de psiquiatría, en la cual se aplicó la Escala de Barnes para Acatisia, obteniéndose una puntuación de 9 (el

puntaje máximo posible de la escala). En base a esto y al cuadro clínico se llegó a la conclusión de que el paciente presentaba el diagnóstico de acatisia. Se sugirió la suspensión de metoclopramida y el uso de dosis bajas de alprazolam (0,75 mg/ día). Al tercer día de haber sido retirada la metoclopramida, el paciente se mostró tranquilo, con remisión completa del cuadro de acatisia. Se dejaron las indicaciones al alta para la discontinuación de alprazolam y control del paciente por consulta externa en una semana. A la semana de seguimiento, en el control, el paciente no presentaba ningún síntoma de acatisia, se encontraba tranquilo y con evidente estabilidad anímica.

DISCUSIÓN

La acatisia ha sido frecuentemente asociada al uso de antipsicóticos de primera generación (7), aunque el estudio CATIE (Clinical Antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness), no encontró diferencias significativas entre los antipsicóticos de primera generación y los de segunda generación (risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona), en cuanto al porcentaje de aparición de acatisia aguda (8). Otros fármacos que producen acatisia son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS),

y entre ellos la fluoxetina es el más frecuentemente asociado, así como otros fármacos reguladores gastrointestinales como la metoclopramida (la más frecuente) y domperidona, además de algunas moléculas con efecto supuestamente vasodilatador cerebral como flunarizina y cinarizina, de uso en neurología, otorrinolaringología y geriatría. Asimismo, aparte de causas medicamentosas, la acatisia se ha registrado a consecuencia de condiciones médicas diversas y síndromes de retirada de fármacos (7) (Tabla 1).

Existen subtipos de acatisia: aguda (al poco tiempo de iniciada la medicación y hasta seis meses luego de ello), crónica (después de los seis meses), tardía (con retraso en el inicio y asociado a disquinesia tardía) y de retirada (asociado con suspensión, cambio o disminución de dosis) (9). En nuestro caso, la acatisia fue de subtipo agudo inducida por fármacos.

Dentro de los efectos extrapiramidales inducidos por antipsicóticos, la acatisia es el efecto secundario más frecuente y representa alrededor del 50% de aquellos (5). Antes del estudio CATIE (Clinical Antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness) la literatura indicaba que la prevalencia estimada para

TABLA 1. Etiología de la acatisia.

CAUSAS MEDICAMENTOSAS

Fármacos psicotrópicos:

Haloperidol, clorpromazina, flufenazina, risperidona, quetiapina, olanzapina, clozapina, aripiprazol, ziprasidona, droperidol, fluoxetina, sertralina, paroxetina, antidepresivos tricíclicos, venlafaxina, mirtazapina, bupropión, trazodona, nefazodona, carbamazepina, litio, metilfenidato.

Antieméticos antagonistas de la dopamina:

Metoclopramida, domperidona.

Bloqueadores de los canales de calcio:

Verapamilo, diltiazem, nifedipino, flunarizina.

Antagonistas histamínicos H1:

Cinarizina.

Otros:

Esteroides. Codeína.

CAUSAS NO MEDICAMENTOSAS

Enfermedad de Parkinson.
Traumatismo craneoencefálico.
Absceso subtalámico.
Parkinsonismo postencefálico.

acatisia aguda por antipsicóticos clásicos era del 10 al 20% y para acatisia crónica y tardía era alrededor del 40%, los factores de riesgo eran poco conocidos pero había especial énfasis en la deficiencia de hierro sérico (en el caso reportado no se hizo dicho dosaje) (10,11). El estudio CATIE no encontró diferencias significativas entre los antipsicóticos de primera generación y los de segunda generación (risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona), sin embargo el porcentaje de aparición de acatisia aguda siguió siendo mayor para los antipsicóticos de primera generación (8,12,13).

La incidencia de acatisia inducida por metoclopramida es variable, se reportan rangos que oscilan entre 10% a 25% (14,15). Se ha reportado que la incidencia y severidad de acatisia está relacionada a la velocidad de infusión de la metoclopramida parenteral (16,17). Tres estudios clínicos aleatorios y doble ciego concluyeron que infusiones lentas de metoclopramida (por alrededor de quince minutos) eran una estrategia efectiva para reducir la incidencia y severidad de la acatisia (1,17,18). En nuestro caso la administración de metoclopramida se dio en infusiones rápidas lo que aumentó el riesgo de aparición de acatisia.

La fisiopatología de la acatisia aún es incierta y la disminución del tono dopaminérgico a nivel de ganglios basales sigue siendo reputada como el principal mecanismo fisiopatológico; en función a dicha hipótesis se ha reportado acatisia asociada a fármacos que bloquean los receptores D2 en ese nivel, sin que sean necesariamente psicotrópicos (7). Sin embargo, no todas las observaciones publicadas están en línea con la hipótesis de la deficiencia de dopamina; por ejemplo, no se ha encontrado una relación directa entre el parkinsonismo -el efecto secundario extrapiramidal más relacionado directamente con el antagonismo D2- y la acatisia (19). Antipsicóticos atípicos como la clozapina y la quetiapina se unen débilmente a los receptores D2 y causan poco o ningún parkinsonismo en dosis terapéuticas, sin embargo pueden causar acatisia (20,21). Medicamentos que no tienen afinidad por los receptores D2 como los ISRS inducen acatisia (y también parkinsonismo) mediante la estimulación indirecta de los receptores 5HT-2_A de serotonina que resulta en la inhibición de la liberación de la dopamina (22).

Una reciente hipótesis planteada por Loonen y Stahl podría abrir nuevos horizontes explicativos sobre el mecanismo de la acatisia inducida por fármacos. Se plantea que la disminución del tono dopaminérgico

en el cuerpo estriado ventral generaría de manera compensatoria un aumento de la actividad de las proyecciones neuronales del locus coeruleus, con el consiguiente aumento del tono adrenérgico (22). Estas proyecciones adrenérgicas estimularían selectivamente la porción periférica del núcleo accumbens, generando un desbalance entre esta porción y la porción central, donde la hiperactividad de la porción periférica del núcleo accumbens originaría intranquilidad, sensación de malestar y disforia, síntomas típicos de la acatisia (22). Diversos hallazgos apoyan este mecanismo: el primero es que los agentes betabloqueantes tienen efectos terapéuticos en la acatisia y por otro lado la porción periférica del núcleo accumbens parece estar implicada en la promoción de la conducta defensiva incondicionada (22), habiendo numerosos reportes de asociación entre agresividad y acatisia (23).

El diagnóstico de la acatisia es fundamentalmente clínico, basado en lo mencionado por el paciente en cuanto al componente subjetivo así como la observación por parte del médico del componente motor del cuadro. Adicionalmente a ello muchos clínicos utilizan la Escala de Barnes para Acatisia, que es de fácil aplicación y puntúa de 0 a 9, y que permite evaluar ambos componentes de la acatisia (objetivo y subjetivo) (24). En nuestro caso, el paciente presentó la sintomatología típica de un cuadro de acatisia y además presentaba el antecedente de uso de metoclopramida, y no contaba con antecedente de enfermedades psiquiátricas, médicas o consumo de otros fármacos. El uso de la Escala de Barnes corroboró el diagnóstico (9 puntos).

Tanto la aplicación de esta escala como la ausencia de antecedentes patológicos de importancia permitieron realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades como cuadros de ansiedad, síndrome de piernas inquietas o retirada de fármacos. A pesar de tener criterios clínicos claros y una escala de fácil aplicación, la acatisia en muchas oportunidades es infradiagnosticada o pasada por alto debido a varios factores como la intensidad leve, ausencia aparente de inquietud motora, ausencia de manifestación de inquietud interna, inquietud en partes del cuerpo distintas a las piernas, expresiones atípicas de inquietud interna, ausencia de otros síntomas extrapiramidales, énfasis por parte del clínico en objetivar la inquietud, la falta de consideración de la acatisia como efecto adverso en el uso de medicamentos varios y la adhesión rígida a los criterios diagnósticos pese a la sospecha clínica (5).

El manejo terapéutico de la acatisia incluye el uso de estrategias como disminuir, cambiar o suspender fármacos (antipsicóticos, antieméticos), siempre que esto sea posible (3,7,8). Entre los fármacos de primera línea usados para el control de la acatisia están el propranolol (40-80 mg/día), mirtazapina (15 mg/día), ciproheptadina (8-16 mg/día) (8). En una segunda línea se encuentran los anticolinérgicos (benztropina 1,5-8 mg/día, trihexifenidilo 2-10 mg/día, biperideno 2-6 mg/día) (8). En tercera línea las benzodiazepinas (clonazepam 0.5-1 mg/día, lorazepam 1-2 mg/día, diazepam 5-15 mg/día) y en una cuarta línea están la amantadina (100 mg/día) y la clonidina (0,15 mg/día) (8). En nuestro caso se optó por recomendar la suspensión de la metoclopramida y añadir una benzodiazepina (alprazolam) para el manejo de la acatisia. No se optó por otro fármaco como mirtazapina o propranolol por cuestiones de costos y efectos adversos, y se eligió alprazolam por encima de otras benzodiazepinas por la buena experiencia que hemos tenido con este fármaco en el manejo de acatisia, y además por ser una benzodiazepina de vida media corta. La evolución luego de instaurado el tratamiento y suspendida la metoclopramida fue favorable con remisión total de los síntomas.

Aunque tradicionalmente se asocia el diagnóstico de acatisia al uso de antipsicóticos, debe recordarse que su aparición como un efecto adverso de medicamentos no psicotrópicos es frecuente y por lo mismo debe ser tomado en cuenta siempre a la hora de prescribir fármacos como la metoclopramida, domperidona, flunarizina, cinarizina, entre otros. El diagnóstico oportuno de acatisia es de gran importancia no solo para la terapéutica sino también para evitar otras complicaciones como pobre adherencia al tratamiento, abandono del mismo, exacerbación de cuadros como la psicosis, conductas auto o heteroagresivas e incluso riesgo suicida (5,25).

Conflictos de interés: Ninguno por declarar.

Correspondencia

Edgar R. Vásquez Dextre.
Servicio de Salud Mental. Hospital Nacional
Arzobispo Loayza.
Av. Alfonso Ugarte 848, Breña. Lima 5.
Lima, Perú.
Teléfono: (51) 614 4646.
Correo electrónico: edrevade80@hotmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parlak I, Atila R, Cicek M, Parlak M, Erdur B, Guryay M, et al. Rate of metoclopramide infusion affects the severity and incidence of akathisia. *Emerg Med J*. 2005; 22: 621-4.
2. Alfonso I, Jiménez G, Chao A, Ávila J. La metoclopramida y sus reacciones sobre el sistema nervioso central. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2011; 27: 197-206.
3. Duque M, Cardeño C. Acatisia. Bogotá: Asociación Colombiana de Psiquiatría; 2014. (Citado en diciembre 2014). Disponible en: http://psiquiatria.org.co/web/wp-content/uploads/2012/07/enlace48_14.pdf
4. Berrios G. The history of mental symptoms. Cambridge: Cambridge University Press; 1996. p. 409.
5. Sanz A, Martin M. Acatisia: una aproximación clínica. *Rev Asoc Esp Neuropsiq*. 1995; 15: 397-409.
6. Caballol N, Marti M. Trastornos agudos del movimiento secundario a fármacos. *Jano*. 2006; 1605: 34-6. (Citado en diciembre 2014). Disponible en: <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1605/34/1v0n1605a13087769pdf001.pdf>
7. Sethuram K, Gedzior J. Akathisia: case presentation and review of newer treatment agents. *Psychiatr Ann*. 2014; 44: 391-396.
8. Poyurovsky M. Acute antipsychotic-induced akathisia revisited. *Br J Psychiatry*. 2010; 196: 89-91.
9. Kane J, Fleischhacker W, Hansen L, Perlis R, Pikalov A, Assunção-Talbott S. Akathisia: an updated review focusing on second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70: 627-43.
10. Sachdev P. The epidemiology of drug-induced akathisia: Part I. Acute akathisia. *Schizophr Bull*. 1995; 21: 431-49.
11. Sachdev P. The epidemiology of drug-induced akathisia: Part II. Chronic, tardive, and withdrawal akathisias. *Schizophr Bull*. 1995; 21: 451-61.
12. Pierre J. Extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotics: incidence, prevention and management. *Drug Saf*. 2005; 28: 191-208.
13. Shirzadi A, Ghaemi S. Side effects of atypical antipsychotics: extrapyramidal symptoms and the metabolic syndrome. *Harv Rev Psychiatry*. 2006; 14: 152-64.
14. Ibiloglu A. Metoclopramide induced akathisia: a case report. *Klinik Psikofarmakol Bülteni*. 2013; 23: 186-89.
15. Chauhan G, Nayar P, Kashyap C. Metoclopramide induced akathisia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012; 29: 548-49.
16. Chang YL, Kao WL, Tsai SC. Acute akathisia following intravenous push of metoclopramide. *J Exp Clin Med*. 2013; 5: 83-84.

17. Regan LA, Hoffman RS, Nelson LS. Slower infusion of metoclopramide decreases the rate of akathisia. *Am J Emerg Med.* 2009; 27: 475–80.
18. Tura P, Erdur B, Aydin B, Turkcuier I, Parlak I. Slow infusion metoclopramide does not affect the improvement rate of nausea while reducing akathisia and sedation incidence. *Emerg Med J.* 2012; 29: 108–12.
19. Bratti IM, Kane JM, Marder SR. Chronic restlessness with antipsychotics. *Am J Psychiatry.* 2007; 164: 1648-54.
20. Iqbal N, Lambert T, Masand P. Akathisia: problem of history or concern of today. *CNS Spectr.* 2007; 12 (S14): 1-16.
21. Casey D. Pathophysiology of antipsychotic drug-induced movement disorders. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65(S9): 25-8.
22. Espi-Forcen F. Akathisia: is restlessness a primary condition or an adverse drug effect? *Curr Psychiatr.* 2015; 14:14-8.
23. Leong G, Silva J. Neuroleptic-induced akathisia and violence: a review. *J Forensic Sci.* 2003; 48: 1-3.
24. Barnes TR. The Barnes Akathisia rating scale revisited. *J Psychopharmacol.* 2003; 17: 365-70.
25. Hirose S. The causes of underdiagnosing akathisia. *Schizophr Bull.* 2003; 29: 547-58.

Recibido: 29/11/2014

Aceptado: 02/02/2015