



REACCIONES ADVERSAS EXTRAPIRAMIDALES

Las alteraciones extrapiramidales son relativamente frecuentes e intrínsecas al mecanismo de acción de ciertos fármacos, la susceptibilidad de padecerlas depende de varios factores: potencia del fármaco, dosis, duración del tratamiento, número de receptores, afinidad, edad, peso... Estas alteraciones del movimiento, ya muy estudiadas, siguen siendo objeto de actualidad, recientemente el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos ha revisado metoclopramida, un antiemético y procinético, restringiendo sus indicaciones a prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios, inducidos por radioterapia o a migraña aguda, así como al tratamiento de los vómitos retardados inducidos por quimioterapia. No debiéndose usar en tratamiento de alteraciones clínicas como gastroparesis, dispepsia, reflujo, ni en menores de un año; a partir de esta edad su uso queda restringido a segunda línea de tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorio y las retardadas tras quimioterapia ([NI 22/2013](#)).

Este boletín presenta un monográfico sobre las reacciones extrapiramidales, revisando algunas de las alteraciones del movimiento inducidas por fármacos, sus manifestaciones clínicas, manejo, tratamiento y fármacos relacionados, con el fin de ser capaces de identificarlas, reconocerlas y en caso de sospechar de la medicación, notificarlas al Centro de Farmacovigilancia.

INTRODUCCIÓN

El sistema extrapiramidal está compuesto por una red de neuronas pertenecientes al Sistema Nervioso Central y que forman parte del Sistema Motor, lo constituyen las vías nerviosas polisinápticas que incluyen los núcleos basales y los subcorticales, relacionados con la coordinación del movimiento. La función motora del sistema extrapiramidal (control de movimientos involuntarios) es modulada a través de neurotransmisores, principalmente por estimulación colinérgica e inhibición dopaminérgica. Los principales neurotransmisores son: **dopamina** (influye en el control del cerebro sobre el movimiento, con actividad inhibitoria), **acetilcolina** (sustancia química excitatoria que ayuda a regular la dopamina en el cerebro. La acetilcolina liberada en las terminaciones nerviosas provoca contracción muscular), **serotonina** y **norepinefrina** (ayudan al cerebro a regular la acetilcolina) y el ácido gamma aminobutírico, **GABA** (sustancia química inhibitoria que ayuda a mantener el control de los músculos).

Los Síndromes Extrapiramidales de origen farmacológico componen una amplia gama de alteraciones que afectan al tono y movimientos musculares. Aunque la mayoría de estos trastornos no suelen, por lo general, revestir gravedad, si que afectan seriamente a la calidad de vida, pudiendo derivar en falta de adherencia al tratamiento responsable de la reacción adversas, pudiendo provocar complicaciones y recaídas.

Las reacciones extrapiramidales se pueden clasificar en **agudas**, aparecen tras horas o días de iniciar el tratamiento, **subagudas**, semanas después del inicio del tratamiento y **tardías**, pueden aparecer meses o incluso años después de iniciar el tratamiento.

La mayoría de las alteraciones del movimiento causadas por fármacos se encuentran relacionadas con medicamentos que actúan bloqueando los receptores de la dopamina: **Neurolépticos**. Los **antipsicóticos** pertenecen a este grupo, se trata de fármacos de naturaleza muy heterogénea pero con un mismo mecanismo de acción, el bloqueo de receptores dopaminérgicos cerebrales D₂. Se diferencian en dos grandes grupos: típicos (ej, clorpromazina, haloperidol) y atípicos, estos últimos menos relacionados con estas reacciones adversas, debido a que su unión a los D₂ es más débil y de menor tiempo. Los **antieméticos** (cleboprida, domperidona, metoclopramida) también presentan acción antidopaminérgica, y por tanto, reacciones extrapiramidales.

Otros fármacos provocan trastornos del movimiento sin poseer acción antidopaminérgica: el litio puede provocar temblor, los inhibidores de la recaptación de serotonina suelen causar temblor y con menos frecuencia discinesia, distonía, parkinsonismo y síndrome serotoninérgico. Los medicamentos psicoestimulantes como el metilfenidato, pueden provocar discinesia, distonías, comportamiento estereotipado y tics, los antidepresivos tricíclicos se asocian a la aparición de mioclono y temblor. El valproato, también es comúnmente asociado con el temblor.

La prevención primaria es primordial, se deberá valorar cuidadosamente la necesidad de utilizar, de forma puntual o crónica, fármacos antidopaminérgicos, usando siempre la dosis efectiva más baja y evaluando la presencia de signos tempranos de movimientos o posturas anormales. Una detección temprana de este tipo de alteraciones parece ser clave para conseguir su remisión.

ACATISIA

Trastorno extrapiramidal que cursa con una **sensación desagradable de inquietud**, derivando en una necesidad para el paciente de moverse constantemente. A diferencia de la mayoría de trastornos extrapiramidales en la acatisia los movimientos son voluntarios como respuesta a dicha sensación subjetiva. Se asocia comúnmente al tratamiento con antipsicóticos típicos, aunque también puede ocurrir con los atípicos, antieméticos, algunos antidepresivos como los ISRS, bloqueantes de canales de calcio y otros medicamentos.

En ocasiones los síntomas de acatisia se suelen confundir con ansiedad o agitación derivada de un empeoramiento del trastorno psiquiátrico del paciente, lo que puede llevar a realizar cambios en el tratamiento antipsicótico como aumento de dosis, empeorando la situación. La sensación de ansiedad derivada de la acatisia se ha asociado a conductas agresivas, suicidas y falta de adherencia al tratamiento. En el diagnóstico diferencial de la acatisia se deberán tener en cuenta otros síndromes de agitación relacionados con otras condiciones médicas como por ejemplo deficiencia de hierro, parkinsonismo, síndrome de las piernas inquietas, estados de ansiedad, la agitación por trastorno psiquiátrico y de síndromes de abstinencia a drogas. Entre los factores de riesgo que pueden predisponer al desarrollo de acatisia se encuentran la edad avanzada, sexo femenino, trastorno afectivo, deterioro cognitivo, retraso mental, deficiencia de hierro, uso de neurolepticos de alta potencia y dosis altas, rápido aumento de la dosis de neurolepticos, historial de acatisia o síntomas negativos de la esquizofrenia.

Se deberá diferenciar entre **acatisia aguda**, donde los síntomas suelen aparecer en las primeras cuatro semanas tras iniciar el tratamiento o al aumentar la dosis, remitiendo, normalmente, con la retirada o disminución de la dosis del mismo. Y la **acatisia tardía** que puede aparecer tras varios meses de haber iniciado el tratamiento, siendo común que se presente concomitantemente con otros síntomas de distonía, parkinsonismo o discinesia. Los síntomas

de la acatisia tardía son similares a los de la aguda pero con síntomas subjetivos menos angustiantes, siendo capaz el paciente de permanecer inmóvil durante periodos más largos de tiempo.

Se trata de uno de las alteraciones extrapiramidales más refractarias al tratamiento. En algunos casos puede ser beneficioso la administración de benzodiazepinas, ej diazepam. El tratamiento de elección es el uso de fármacos anticolinérgicos (aunque su beneficio no está totalmente demostrado) y los beta bloqueantes adrenérgicos, principalmente el propranolol.

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ACATISIA	
Síntomas subjetivos	Síntomas objetivos
Sensación de inquietud	Movimientos inquietos
Deseo incontrolable de pasear	Movimientos continuos de piernas estando sentado
Dificultad para estar sentado	Balaneo de las piernas
Sensación de angustia	Estado de estimulación

DISTONÍA

Alteración del movimiento caracterizada por **espasmos o contracciones musculares sostenidas** que ocasionan posturas o posiciones anormales de la mandíbula, cuello, hombros, tronco o extremidades. Está asociada principalmente al consumo de **antieméticos** (metoclopramida) y de **antipsicóticos típicos**, más frecuentemente con butiroferonas (haloperidol) que con fenotiazinas (clorpromazina).

El comienzo suele ser repentino y en la mayoría de los casos ocurre horas o algunos días después de iniciar tratamiento o, con menos frecuencia, con el incremento de la dosis del mismo o reducción de tratamiento antimuscarínico concomitante (**distonía aguda**). También existen casos de **distonía tardía**, que con frecuencia se manifiesta junto a discinesia tardía. La severidad de los síntomas y su distribución anatómica puede variar, pero la presentación clínica clásica de la distonía incluye: **crisis oculóginas, opistótonos** (posturas involuntarias de cabeza, cuello y espalda) y **distonía oromandibular**.

PRINCIPALES REACCIONES EXTRAPIRAMIDALES POR ANTIPSIKÓTICOS					
Cuadro iatrogénico	Incidencia	Aparición	Desaparición al suspender tto.	Aliviado por anticolinérgicos	Otros tratamientos
Distonía aguda	Baja niños y adolescentes	Rápida 1 a 5 días	Sí rápidamente	Sí	Diazepam I.V.
Acatisia	Alta	Gradual 5 días a 3 meses	Sí, varios días	Sí	BENZODIAZEPINAS, Propranolol
Discinesia tardía	Alta Especialmente en ancianos	Lenta varios meses o años	Generalmente no. Puede incluso agravarse	No	Sin tratamiento conocido. Mejoría sintomática con vitamina E. Muy importante la prevención.

En muchos casos los síntomas son dolorosos y afectan a la calidad de vida del paciente al impedirle caminar, respirar, hablar, tragar y ver con normalidad. En algunos casos puede ser grave e incluso amenazante para la vida como cuando causa rabdomiolisis o espasmo de laringe y faringe. La mejor forma de predecir una reacción de distonía aguda es el haber padecido una anteriormente, entre los factores de riesgo se encuentran el uso de neurolepticos de alta potencia, terapia electroconvulsiva, varones, jóvenes y retraso mental. El riesgo de distonía tardía es mayor en presencia concomitante de discinesia tardía.

Para el diagnóstico diferencial se descartará tétanos o intoxicación por estricnina, hiperventilación, hipocalcemia y hipomagnesemia o causas neurológicas primarias como la enfermedad de Wilson. En ocasiones la distonía es similar a un estado catatónico, con la diferencia que en la primera el paciente expresa ansiedad y malestar y busca tratamiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DISTONÍA	
Crisis oculógira	Espasmos de los músculos extraorbita-
Torticolis	
Opistótonos	Extensión forzada y dolorosa del cuello. En casos de gravedad afecta también a la espalda.
Macroglosia	La lengua sobresale y parece hinchada (realmente no lo está)
Crisis bucolingual	Puede ir acompañada de imposibilidad para abrir la boca, risa, disartria y muecas.
Espasmo de laringe	Infrecuente pero grave.
Espasticidad	Músculos del tronco y menos comúnmente de extremidades.

En la mayoría de los casos la distonía aguda remite tras la suspensión o disminución de la dosis del medicamento causante, diversos estudios han demostrado que la administración concomitante de agentes antimuscarínicos reduce la incidencia de distonía, especialmente en pacientes jóvenes y con neurolepticos de alta potencia. El uso de benzodiazepinas está indicado en el caso de encontrarse contraindicados los antimuscarínicos. En las distonías focales o segmentarias puede ensayarse el uso de la toxina botulínica A. En distonías cervicales, blefaroespasmos, distonía oromandibular, laríngea y en extremidades la toxina botulínica A es de elección.

DISCINESIA TARDIA (DT)

La DT es una alteración del movimiento persistente que suele desarrollarse después de al menos un mes de tratamiento con un agente antidopaminérgico, se caracteriza por la aparición **de movimientos involuntarios,**

repetitivos e hiperkinéticos. Los síntomas de la DT combinan movimientos coreiformes (rápidos, desiguales y no repetitivos), atetoides (de torsión, lentos y sinuosos) y movimientos estereotipados (rítmicos y repetitivos), que suelen afectar a la musculatura orofacial (masticación, profusión de lengua, chasquido de labios, fruncimiento del rostro, parpadeo, blefaroespasmos). También son comunes los movimientos coreiformes de manos y pies, y síntomas axiales que afectan a hombros y cuello. Ocasionalmente puede llegar a afectar a la acción de tragar y hablar o dificultar la respiración.

El inicio de la DT suele ser insidioso, los síntomas inicialmente leves y a menudo imperceptibles para el paciente. Con frecuencia ocurre en presencia de otros trastornos del movimiento como acatisia o parkinsonismo. La mayoría de los casos están asociados al tratamiento con **antipsicóticos.** Los pacientes en tratamientos prolongados con **metoclopramida** también presentan riesgo de aparición de esta alteración. También puede ocurrir tras la retirada de un tratamiento crónico con un antidopaminérgico, siendo más frecuente en niños; en general, la discinesia por retirada suele mejorar en 3 meses. Los factores que predisponen a DT son: edad avanzada, sintomatología afectiva, alcoholismo, dosis diaria total, duración del tratamiento, diabetes mellitus, tratamiento electroconvulsivo, sexo femenino, historial de reacción extrapiramidal previa, tratamiento neuroleptico intermitente, déficit de hierro, retraso mental o trastorno cerebral orgánico. Se consideraran en su diagnóstico diferencial alteraciones del movimiento asociadas a esquizofrenia, así como otras patologías que produzcan distonía: enfermedad de Wilson, Huntington, Lupus sistémico, hipertiroidismo, hiperparatoidismo... No existe información definitiva de cual es el mejor tratamiento, resultando primordial la prevención y el uso de la dosis eficaz más baja en tratamientos con antipsicóticos. En la DT inducida por neurolepticos los movimientos pueden mejorar con la retirada del fármaco pero no suele existir una resolución general, completa y duradera. Sólo si el tratamiento es retirado tras una detección muy precoz la tasa de remisión puede ser favorable, especialmente en pacientes jóvenes, aunque suele requerir de varios meses o incluso años.

SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO (SNM)

Alteración extrapiramidal idiosincrásica, infrecuente, potencialmente fatal, asociada al tratamiento con neurolepticos, **antipsicóticos típicos de alta potencia** (haloperidol), aunque también puede aparecer con los típicos de baja potencia (clorpromazina), antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina), así como con antieméticos (ej: metoclopramida). Suele aparecer durante las dos primeras semanas de tratamiento. También se ha descrito la aparición de SNM tras la retirada de tratamiento con agonistas dopaminérgicos, o tras la disminución de la dosis o intercambio de medicación. El SNM se caracteriza por la apari-

ción de cuatro características principales: **rigidez, hipertermia, alteración del estado mental e inestabilidad autonómica.**

El cuadro se desarrolla en 2-3 días, suele comenzar con alteración del estado mental, seguido de rigidez muscular generalizada, temblor y menos comúnmente distonía, epistonos, corea y otras discinesias. Puede aparecer silorrea, disartria y disfagia. La temperatura corporal se eleva pudiendo llegar a 40°C. Los principales síntomas de inestabilidad autonómica son taquicardia, presión arterial elevada o lábil y taquipnea. Se produce también una elevación de los valores de creatinquinasa (CK) en suero por encima de 1000 UI/L, el grado de elevación de CK se relaciona directamente con la gravedad de la enfermedad y su pronóstico. En el diagnóstico diferencial se evaluará otras alteraciones neurológicas o médicas como infección del SNC, infección sistémica, convulsiones, distonía aguda u otras alteraciones extrapiramidales benignas, hidrocefalia aguda, lesión medular aguda, golpe de calor, tétanos, vasculitis del SNC, tirotoxicosis, feocromocitoma, intoxicación por drogas, síndrome de abstinencia, porfiria aguda... Otras alteraciones

agudas del SNC con características comunes al SNM y que sólo se diferencian en el fármaco implicado son:

- **Síndrome Serotoninérgico**, causado por ISRS, similar al SNM, diferenciándose en que también aparecen escalofríos, hiperreflexia, mioclonos y ataxia. Son comunes la aparición de náuseas, vómitos y diarrea al inicio, y a diferencia del SNM la rigidez y la hipertemia suelen ser menos graves.
- **Hipertermia maligna**, alteración genética que ocurre con el uso de anestésicos halogenados inhalados potentes y succinilcolina. Las manifestaciones clínicas con rigidez, hipertermia y disautonomía, similares a SNM pero en muchas ocasiones aún más fulminantes.

El tratamiento principal es la retirada del agente causante, cuando la causa es la retirada de una terapia con agonistas dopaminérgicos se deberá de reiniciar el tratamiento. La gravedad de la reacción requiere de cuidados intensivos y medidas de soporte vital para evitar complicaciones. No existe un tratamiento específico para el SNM aunque se suele utilizar benzodiazepinas, agentes dopaminérgicos o terapia electroconvulsiva.

Alteraciones extrapiramidales en la Región de Murcia

En los últimos 10 años se han recibido en el Centro de Farmacovigilancia, un total de 17 notificaciones de sospechas de reacciones extrapiramidales asociadas al uso de neurolepticos (N05A antipsicóticos y A03F procinéticos). Las 17 notificaciones recogen un total de 23 reacciones adversas y se encuentran implicados 7 neurolepticos distintos; dos de ellos, veraliprida y trifluoperazina, han sido retirados del mercado y metoclopramida ha sido objeto de restricciones de uso.

RAM	Nº casos	RAM	Nº casos
Acatisia	2	Hipertonía	1
Ataxia	1	Parkinsonismo	2
Catatonía	1	Rigidez muscular	2
Discinesia	1	Temblor	3
Discinesia Tardía	1	Trast. extrapiramidal	6
Distonía	1	S. Neuroleptico Maligno	1
Espasmos muscular	1		

Medicamento sospechoso	Nº casos
Metoclopramida (NI 22/2013)	5
Simeticona + Cleboprida	4
Risperidona	4
Veraliprida (NI 11/2005)	4
Sulpirida	3
Tioridazina	1
Trifluoperazina (NI 01/2005)	1

En un estudio realizado en la Región de Murcia a partir de datos de CMBD, entre los años 2005-2010, se registraron en esta base de datos 662 episodios de alteraciones extrapiramidales, en el 12% de estas el médico reflejó en el informe que sospechaba que se trataba de una reacción adversa a un medicamento.

Para cualquier uda puede dirigirse a:
CIEMPS (Centro de Información y aluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).
Dirección: C/ Pinares nº 6 planta baja, 30.001 Murcia.
Teléfono: 968 36 66 45/44 Fax: 968 36 59 40
e-mail: ciemps@listas.carm.es
Dirección: C/ Pinares nº6 bajo 30001—Murcia

Los boletines de Farmacovigilancia están disponibles en MurciaSalud: www.murciasalud.es/ciems

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, Mª José Peñalver Jara, Belén Sánchez Torrecillas.

ISSN: 1135-2647 - D.L.: MU-1834-1993