

Acatisia por retirada de risperidona: dos observaciones clínicas

J. M. Bertolín Guillén, L. Martínez Franco y J. Juni Anahuja^a

Unidad de Psiquiatría. ^a Servicio de Neurología. Hospital General Universitario. Valencia.

Akathisia due to risperidone withdrawal: two clinical cases

Resumen

La acatisia por retirada o discontinuación de tratamiento antipsicótico es una presentación rara y poco elucidada de extrapiramidalismo que también puede ocurrir tras la retirada de otros fármacos. Tras revisar las bases de datos biomédicas IME y los últimos siete años de MEDLINE y EMBASE sólo hemos hallado un caso publicado en 1997 de acatisia persistente tras la retirada de risperidona, pero que empezó bajo tratamiento con haloperidol. A continuación presentamos la observación clínica de otros dos pacientes que desarrollaron acatisia tras la supresión de risperidona: en un caso la acatisia había comenzado durante los primeros días del tratamiento con dosis altas-medias y se agravó tras la supresión; en el otro comenzó inmediatamente sólo tras la supresión de un tratamiento de nueve meses de dosis bajas de risperidona.

Palabras clave: acatisia tardía, discinesia tardía, risperidona.

Summary

Akathisia due to withdrawal or disruption of antipsychotic treatment is a rare and scarcely elucidated presentation of extrapyramidalism which can also occur after other drug withdrawal. After having reviewed biomedical data basis IME and the latest seven years of MEDLINE and EMBASE, we only found one case, which was published in 1997, of persistent akathisia after risperidone withdrawal, but it had started under treatment with haloperidol. We next present the clinical observation of other two patients who developed akathisia after risperidone withdrawal. In one of them, akathisia started within the first days of treatment at high-medium doses and got worse after withdrawal; in the other case, akathisia immediately started just after withdrawal of a nine-month treatment with risperidone at low doses.

Key words: tardive akathisia, tardive dyskinesia, risperidone.

FUNDAMENTO

La acatisia se puede considerar, aunque no hay consenso pleno al respecto, un síndrome psicomotor con síntomas subjetivos de parestesias en piernas, inquietud interior, imposibilidad de permanecer quieto, ansiedad y agitación. Como manifestaciones motrices hay hiperkinesia con balanceo o movimientos del tronco, movimientos continuos en las piernas, con abducción y aducción repetidas, levantarse y sentarse con paseo continuo (tasicinesia) y, cuando es de intensidad grave, incapacidad de mantenerse sentado o acostado y otros signos. La

acatisia puede presentarse con la administración de cualquier fármaco antidopaminérgico y es bien conocida su aparición característicamente aguda inducida por antipsicóticos tanto típicos, clásicos o neurolépticos tradicionales, como atípicos o de segunda generación. Aunque la mayor incidencia de síntomas extrapiramidales en general (acatisia, parkinsonismo y distonía) se da entre los antipsicóticos incisivos típicos, la acatisia en particular también ocurre moderadamente con algunos atípicos, probablemente más con la risperidona y la recientemente introducida amisulprida^{1,2}. Con la risperidona su ocurrencia parece ser dosis-dependiente^{3,4}.

La acatisia crónica es una forma bien documentada y típica de acatisia aguda persistente⁵, pero la acatisia por retirada o discontinuación de tratamiento antipsicótico es una presentación rara y poco elucidada de extrapiramidalismo que puede ocurrir asimismo tras la retirada o disminución de otros fármacos. Se ha considerado como una variante subsindrómica o se ha identificado con la atípica acatisia tardía, y ésta a su vez podría ser una va-

CORRESPONDENCIA:

J. M. Bertolín Guillén.
Unidad de Psiquiatría.
Hospital General Universitario.
Avda. Tres Cruces s/n.
46014 Valencia.
Correo electrónico: jose.m.bertolin@uv.es.

riante de la discinesia tardía, e incluso se ha propuesto englobar bajo el concepto de acatisia tardía todas las formas persistentes de acatisia inducidas por antagonistas dopaminérgicos, sin importar el momento temprano o más tardío de su eclosión⁶. En todo caso, si ya es rara la acatisia por retirada de un neuroléptico, lo es más por la retirada de un antipsicótico atípico. De hecho tras revisar las bases de datos bibliográficas biomédicas IME y los últimos siete años de MEDLINE y EMBASE sólo hemos hallado un caso publicado de acatisia persistente tras la retirada de risperidona⁷. Por eso presentamos a continuación la observación clínica de otros dos pacientes que desarrollaron acatisia tras la supresión de risperidona en tratamientos de duración corta e intermedia, el primero a dosis alta-media y el otro baja.

Observación clínica 1

Varón de 44 años de edad que nos fue remitido desde otro hospital para su ingreso, afecto de un primer episodio maniaco con psicoticismo en el contexto de un trastorno bipolar. Antecedentes de dislipidemia y consumo perjudicial de etanol y cocaína. Al ser ingresado en el primer hospital, cuatro días antes, se le pautaron neurolépticos de depósito de 72 horas por vía intramuscular, y desde el cuarto día, risperidona a dosis de 12 mg/d y carbonato de litio. Nunca antes había sido tratado con esos psicofármacos. Se redujo progresivamente la risperidona hasta 6 mg/d a partir del noveno día de tratamiento por presentar sintomatología compatible con acatisia aguda de intensidad leve. Fue dado de alta por mejoría clínica tras trece días de hospitalización total. La litemia máxima fue de 1,1 mmol/l, con buena tolerancia.

La acatisia leve persistió tras el alta a pesar del uso concomitante de benzodiacepinas y biperideno, por lo que finalmente se le retiró la risperidona tras 53 días desde su prescripción. Fue entonces cuando abruptamente la acatisia se hizo de intensidad grave e incapacitante. En efecto, el paciente acudió por ese motivo a la puerta de Urgencias del hospital durante los días siguientes por cinco veces consecutivas, en donde se le prescribió diazepam, propanolol y más biperideno, sin que mejorase su estado. Reingresó específicamente para tratamiento de su acatisia cuando se cumplían dos meses desde la introducción de risperidona y una semana de su retirada, pautándose dosis diarias de diazepam de 75 mg, que fue sustituido posteriormente por clonazepam 8 mg, propanolol 60 mg, biperideno 8 mg, complejo vitamínico B y codeína 60 mg, y se le retiró el carbonato de litio que se había mantenido hasta entonces. Sin embargo, la acatisia persistió en su gravedad, con deambulación frenética del paciente tanto de día como nocturna (puntuaciones en UKU= 17/21 y SAS= 29/40)^{8,9}. Se introdujo entonces tiaprida 300 mg/d a los diez días del reingreso, con desaparición en 24 horas de la sintomatología álgida, que remitió definitivamente en las semanas siguientes. La tiaprida se mantuvo durante dos meses y se le retiró después, continuando el paciente asintomático tres meses más tarde.

Observación clínica 2

Mujer de 30 años de edad que ingresa en nuestra sala por síndrome depresivo con conductas autoagresivas. Antecedentes de un ingreso psiquiátrico tres años antes, diagnosticada de episodio psicótico agudo transitorio y tratada durante unos días con haloperidol, clorpromazina, biperideno y varios ansiolíticos. Desde el alta hospitalaria estuvo siempre en tratamiento con olanzapina 20 mg/d, paroxetina 20 mg/d y lorazepam a dosis variable, con remisión aparentemente completa durante año y medio hasta unos nueve meses antes de su reingreso actual. Entonces se le retiró la olanzapina y hasta su reingreso tomaba risperidona 1,5 mg/d, salvo por un período intermedio de unos dos meses en que tomó 3 mg/d. Una semana antes de reingresar se le había pautado 75 mg/d de venlafaxina en sustitución de la paroxetina, lorazepam 7,5 mg/d y se mantuvo la risperidona. Durante los tres años del seguimiento psiquiátrico nunca presentó síntomas extrapiramidales.

En el reingreso actual mostraba clínica depresiva sin psicoticismo, de evolución subcrónica, de intensidad moderada-grave. En sala se mantuvo el tratamiento previo con venlafaxina y se retiró la risperidona que venía tomando sin solución de continuidad desde 9 meses antes, sustituyendo los 7,5 mg/d de lorazepam por 3 de clonazepam. Desarrolló abruptamente en 24 horas acatisia de intensidad moderada, con puntuaciones en la subescala UKU= 10/21 y SAS= 22/40. La acatisia, que no se podía explicar por retirada de lorazepam y su sustitución, fue pues atribuida a la retirada de risperidona. Iniciamos tratamiento con tiaprida 150 mg/d y biperideno 6 mg/d con mejoría parcial, por lo que se incrementó la dosis de tiaprida hasta 250 mg/d y se añadió propanolol 40 mg/d, sustituyendo el clonazepam por diazepam 30 mg/d. La acatisia mejoró pero sin desaparecer completamente al alta, doce días después del ingreso, y persistió con intensidad leve durante aproximadamente 30 días más hasta su desaparición definitiva (mes y medio desde su eclosión). Durante ese tiempo llevó pautado venlafaxina 75-150 mg/d, diazepam 20 mg/d, biperideno 2 mg/d y propanolol 20 mg/d. La tiaprida se le retiró a las dos semanas del alta hospitalaria. La paciente sigue asintomática tres meses después, a los cinco meses y medio de su salida del hospital.

COMENTARIOS

La risperidona, un derivado benzisoxazólico comercializado en 1993, es un agente antimaniaco eficaz cuando se combina con medicamentos eutimizadores¹⁰, y es también el antipsicótico más prescrito en la actualidad en nuestro país. Antagoniza con afinidad alta los receptores dopaminérgicos D₂, además de los serotoninérgicos 5-HT₂ y otros, y se ha sugerido recientemente que por su acción sobre los primeros podría no ser una buena alternativa a los neurolépticos clásicos para prevenir los síntomas extrapiramidales¹¹. En cualquier caso, la fisio-

patología de la acatisia en todas sus formas sigue siendo desconocida, y en la de presentación tardía se ha involucrado tradicionalmente al sistema dopaminérgico nigroestriatal por un fenómeno de hipersensibilidad de sus receptores, pero podrían estar implicados otros mecanismos como el gabérgico y el glutamatérgico. La dosis diaria de risperidona es segura hasta 16 mg aunque es inusual superar los 12. A partir de 10 mg puede inducir extrapiramidalismo con más facilidad^{4,12} y entre 7,6-9,4 mg la incidencia de discinesia tardía es de sólo el 0,3% anual¹³. Se ha comunicado, además, la desaparición de los efectos extrapiramidales inducidos por risperidona tras la reducción de la dosis⁴, así como su efecto beneficioso sobre la discinesia tardía grave entre 6-10 mg/d¹⁴.

La acatisia tardía se puede presentar en cualquier momento del tratamiento con antagonistas dopaminérgicos, sin que sea necesario un determinado período mínimo de exposición al fármaco⁶. En el primero de los casos expuestos en este trabajo apareció acatisia aguda tras nueve días de tratamiento con risperidona a dosis alta-media, exacerbada gravemente tras su retirada a los dos meses de haberse instaurado. En el caso segundo apareció sólo tras la retirada de una dosis baja de nueve meses, sin previos síntomas acatisicos agudos durante ese período. La indicación de risperidona en el primer sujeto, afecto de trastorno bipolar, fue adecuada aunque con «escalada» inusualmente rápida de 0 a 12 mg en 48 horas y retirada brusca de 6 a 0 mg de un día para otro. En la mujer del caso 2 la prescripción largamente mantenida de risperidona antes de su último ingreso pudo ser poco adecuada al no haber vuelto a presentar síntomas psicóticos durante los últimos tres años. A diferencia de la mujer del caso 2, en el varón del caso 1 hubo acatisia aguda previa a la agravada acatisia persistente tras la retirada, que ciertamente sería lo más esperable por analogía con lo que sucede con otros antipsicóticos y por coincidencia con el único caso documentado con risperidona⁷. Este caso fue menos característico pues ocurrió en una mujer de 69 años que desarrolló acatisia con parkinsonismo mientras tomaba 3 mg/d de haloperidol, persistiendo cuando se le cambió a 1,5 mg/d de risperidona, agravándose tras su retirada. En nuestros dos casos, en cambio, la acatisia se ha dado ligada exclusivamente a risperidona.

En ambos casos presentados se usó tiaprida en el tratamiento de la acatisia, una ortopramida o benzamida sustituida que es bloqueante selectivo dopaminérgico D₂. En buena lógica deberían haber sido igualmente efectivos otros miembros del mismo grupo farmacológico como el sulpiride o remoxipride, y desde luego cualquier antipsicótico con más efecto neuroléptico. Pero las benzamidas tienen precisamente la ventaja de su baja potencia neuroleptizadora mientras que, por el contrario, ha sido más común usar en la acatisia tardía fármacos de gran potencia en la depleción de dopamina como son la reserpina y la tetrabenazina⁶. Sobre el resto de los fárma-

cos utilizados en combinación para el tratamiento de la acatisia en nuestros dos casos hay suficiente discusión en la literatura científica y no haremos más comentarios. Para finalizar, la mujer del caso 2 ilustra la importancia de minimizar la exposición de los pacientes a los antipsicóticos, incluyendo los de segunda generación, sobre todo si su indicación no estuviera debidamente apoyada en pruebas científicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Daniel E, Casey MD. The relationship of pharmacology to side effects. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 10):55-62.
2. Ortiz Lobo A, De la Mata Ruíz I. Nuevos antipsicóticos. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2001;25:1-8.
3. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:825-35.
4. Kopala LC, Good KP, Honer WG. Extrapiramidal signs and clinical symptoms in first-episode schizophrenia: response to low-dose risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:308-13.
5. Barnes TRE, Braude WM. Akathisia variants and tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:874-8.
6. Burke RE, Kang UJ, Jankovic J, Miller LG, Fahn S. Tardive akathisia: An analysis of clinical features and response to open therapeutic trials. *Mov Disorders* 1989;4:157-5.
7. Rosebush PI, Kennedy K, Dalton B, Mazurek ME. Protracted akathisia after risperidone withdrawal [carta]. *Am J Psychiatry* 1997;154:437-8.
8. Scandinavian Society for Psychopharmacology Committee of Clinical Investigations (UKU). The UKU side-effects rating scale. Scale for the registration of unwanted effects of psychotropics. Manual, versión inglesa, 1986.
9. Simpson GM, Angus JA. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1970;46(Suppl 112):11-9.
10. Tohen M, Zarate CA, Centorrino F, Hegarty JJ, Froschl M, Zarate SB. Risperidone in the treatment of mania. *J Clin Psychiatry* 1996;57:249-53.
11. Rosebush PI, Mazurek ME. Neurologic side effects in neuroleptic-naive patients treated with haloperidol or risperidone. *Neurology* 2000;54:1543-4.
12. Casey DE. The relationship of pharmacology to side effects. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 10):55-62.
13. Gutiérrez-Esteinou R, Grebb JA. Risperidone: an analysis of the first three years in general use. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12(Suppl 4):3-10.
14. Chouinard G. Effects of risperidone in tardive dyskinesia: an analysis of the Canadian multicenter risperidone study. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15(Suppl 1):36-44.