

Acatisia secundaria a tolcapone. Reporte de un caso

Héctor Colorado-Ochoa*

Recepción 03 de febrero del 2000; aceptación 24 de marzo del 2000

Resumen

El propósito del presente trabajo es comunicar un caso de acatisia inducida por tolcapone. Se reporta el caso de una mujer de 39 años con enfermedad de Parkinson de 10 años de evolución, estadio IV Hoehn-Yahr y Webster 18 puntos, con mala respuesta clínica a levodopa-carbidopa, pergolida, trihexifenidilo, y selegilina, debido a presencia de fenómenos de congelamiento, wearing Off, y movimientos discinéticos coreicos de extremidades superiores, durante los seis meses previos a su valoración. La función hepática resultó normal, y posteriormente se redujo la cantidad de levodopa-carbidopa y selegilina, para agregar tolcapone. Las primeras tres semanas con tolcapone presentó notable mejoría de las complicaciones mencionadas manteniendo el efecto 12.5 semanas.

En la 13a semana de inicio de tolcapone presenta movimientos involuntarios, constantes en cara, tronco, extremidades superiores e inferiores, asociados a incapacidad de mantener quietud motora.

Exámenes de laboratorio mostraron elevación discreta de transaminasa glutámico - oxaloacética, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta y de fosfatasa alcalina. Electroencefalograma y tomografía craneal fueron normales.

Se suspendió tolcapone, se disminuyó la cantidad de pergolida, selegilina, y levodopa-carbidopa y se mantuvo sin cambio trihexifenidilo, desapareciendo las manifestaciones de acatisia a las 72 hrs. de haber suspendido tolcapone.

Palabras clave: Acatisia, tolcapone, enfermedad de Parkinson

Introducción

La acatisia es un estado de inquietud motora manifestada por movimientos constantes, e imposibilidad de quietud motora.¹ Los movimientos alterados en la acatisia son generalmente bilaterales,

Summary

The purpose of this work is to report a case of tolcapone-induced akathisia. A 39-year-old woman with Parkinson's disease, Hoehn-Yahr IV, Webster 18 points with 10 years within onset, presented lack of clinical response to levodopa-carbidopa, pergolide, selegiline and trihexiphenidyl, showing freezing and wearing-off phenomena and choreic dyskinetic abnormal movements of the upper and lower extremities, during the six months previous to her evaluation. Her hepatic function was normal. Levodopa-carbidopa and selegiline were diminished to add tolcapone, as described elsewhere.

During the first three weeks, the patient showed marked clinical improvement of previous complications and sustained improvement during 12.5 weeks.

At the 13th week of tolcapone therapy the patient developed constant orofacial, trunk, and superior and lower limb involuntary movements associated to lack of stand still.

Laboratory tests showed discrete elevation of oxaloacetic-glutamic transaminase, direct bilirubin, indirect bilirubin, and alkaline phosphatase. Electroencephalogram and CT scan were normal. Tolcapone therapy was finished, and levodopa-carbidopa, pergolide and selegiline were diminished, procuring the disappearance of akathisia within 72 h.

Palabras clave: Acatisia, tolcapone, Parkinson's disease

pero pueden ser unilaterales, sin que la exploración neurológica ni la resonancia magnética detecten ninguna lesión.²

Esta condición es particularmente asociada al uso de fármacos neurolépticos como los derivados de fenotiazinas (flufenazina, trifluoperazina, proclo-

* Servicio de Medicina Interna. Hospital ISSSTE, Veracruz.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: F. Magón 657-1 esq. de a llave. C.P. 91910 Veracruz Ver Tel - Fax 012-932-5313.

perazina), y menos frecuentemente al uso de butiferas, reserpina, antidepresivos tricíclicos, levodopa (LVD) inhibidores de la monoaminoxidasa, vigabatrina, por supresión de amoxapina y oxazepam.¹ Otros fármacos que provocan acatisia son: olanzapina en sobredosis,³ cinnarizina,⁴ droperidol,⁵ haloperidol,⁸ metoclopramida,⁷ e inhibidores de la recaptura de serotonina.⁸ La acatisia por neurolepticos aparece en sujetos sanos⁶ o con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, o trastorno bipolar.⁹

La prevalencia de síndromes extrapiramidales en pacientes que toman neurolepticos es de 29.4%, y de 31.8% para acatisia inducida por neurolepticos.¹⁰ Otros reportes indican una incidencia de 12.5% a 45% de acatisia entre pacientes tratados con antipsicóticos.¹

Las bases patofisiológicas de la acatisia son inciertas.¹ Trabajos experimentales con ratas muestran evidencia de asociación de acatisia con alteración del sistema dopaminérgico mesocortical.¹

La acatisia puede ser provocada por lesión de núcleos talámicos,¹¹ pero habitualmente el origen no está relacionado con lesión neurológica.² En el caso de acatisia inducida por neurolepticos se piensa que la causa es un desequilibrio entre serotonina y dopamina.¹²

La base farmacológica de acatisia inducida por neurolepticos es la inhibición de receptores dopaminérgicos en el cerebro, y su patogénesis puede involucrar hipoactividad GABAérgica, hiperactividad noradrenérgica, y alteración serotoninérgica en el sistema nervioso central.

La deficiencia de hierro e hiperglicemia pueden ser factores de riesgo para acatisia inducida por neurolepticos en relación con la función dopaminérgica cerebral.¹¹

Tolcapone es un inhibidor de la catecol-orto-metil-transferasa (COMT) selectivo y reversible que actúa a nivel periférico y central, aumenta la biodisponibilidad de levodopa (LVD), sin aumentar la concentración máxima de LVD, prolonga la vida media de eliminación de LVD, con lo que la dosis diaria de LVD debe reducirse durante el tratamiento complementario con tolcapone.

La ruta más importante del metabolismo de tolcapone es la glucoronidación, y tiene una excreción que llega a 95% después de 9 días de haber sido administrado, debido a la larga vida media de su metabolito 3-OM.¹³

Los efectos adversos de tolcapone son la causa de 7% de abandono de la terapia,¹⁴ y son de dos clases: dopaminérgicos y no dopaminérgicos.

El efecto dopaminérgico de tolcapone más frecuentemente reportado es discinesia en 51%.¹⁵ Reportes previos también indican: náusea 21%, mareo 12%, cambio de color de orina 12% cefalea 12%,¹⁶ hipotensión ortostática, alucinaciones, y trastorno del sueño.¹⁷

Los efectos adversos de naturaleza dopaminérgica se relacionan a incremento de biodisponibilidad de levodopa (LVD). Se ha encontrado que en pacientes que previamente ya presentaban discinesias, éstas pueden aumentar en frecuencia y gravedad con tolcapone, y pueden aparecer por primera vez en pacientes con riesgo de presentar discinesias.¹⁸ Un modelo experimental animal propone que debido a que los inhibidores de la COMT bloquean una vía del metabolismo periférico de las catecolaminas, pueden provocar efectos secundarios debidos a elevación de catecolaminas en plasma.¹⁹

De los efectos no-dopaminérgicos de tolcapone, el más frecuentemente reportado es diarrea con 10%¹⁸ - 31%¹⁶ de casos, cuya frecuencia se eleva al aumentar la dosis de tolcapone (2Q). Aunque tolcapone ha mostrado beneficio en pacientes con enfermedad de Parkinson estable o fluctuante, frecuentemente se asocia a elevación de transaminasas hepáticas. La aparición de tres muertes por falla hepática fulminante ha hecho énfasis en una estrecha vigilancia de la función hepática al utilizar tolcapone.^{17,21}

Presentación del caso

Femenina de 39 años de edad, diestra, escolaridad secundaria sin antecedentes previos de traumatismo craneano, enfermedad cerebrovascular, ni neuroinfección. Recibió seis transfusiones de paquetes globulares en infancia por síndrome anémico. Su abuela materna falleció por neoplasia laríngea, resto de familiares sin patologías relevantes.

Inicia a los 29 años de edad con temblor de reposo en miembro torácico derecho, que evoluciona con involucro de miembro pélvico derecho, rigidez bilateral con rueda dentada, bradicinesia generalizada inestabilidad para la marcha incapacidad laboral requiere ayuda la mayor parte del tiempo,

presenta fenómeno de congelamiento, fenómeno wearing off y discinesias en extremidades superiores relacionadas a uso crónico de Levodopa. En 10 años fue multitratada con diferentes esquemas antiparkinsonianos con mala respuesta terapéutica.

En la valoración inicial, la exploración neurológica mostró: funciones mentales superiores: talante depresivo, examen mini-mental 30/30 puntos, lenguaje normal en fluencia, comprensión, repetición, nominación, sin disartria, ni parafasias, con mala modulación de la voz, monótona y confusa; nervios craneales: I normal, II pupilas 1.5 mm con reflejos pupilares conservados, campimetría por confrontación normal, fundoscopia normal, III, IV, VI con movimientos extraoculares intactos, V sensibilidad normal en las tres ramas trigeminales, con fuerza normal de maseteros, VII simetría facial sin alteración de gusto de 2/3 anteriores linguales, VIII acucia y pruebas Rinne y Weber normales, IX, X reflejo nauseoso normal bilateralmente, XI fuerza muscular de esternocleidomastoideo 4+15 bilateral, XII lengua sin alteraciones, Motor: fuerza muscular 4/5 en las 4 extremidades, presenta temblor de reposo al estirar las manos 4-5 Hz bilateralmente, que mejora con el movimiento, bradicinesia y rigidez moderadas, rueda dentada bilateralmente, posición de la cabeza 8 cm hacia adelante, disminución bilateral de braceo al caminar, facies con hipomimia discreta con discreta seborrea, no miotonía, ni fasciculaciones ni mioclono. Puede mantener bipedestación. Presenta movimientos discinéticos coreicos en extremidades superiores y fenómeno On-Off.

Reflejos de estiramiento muscular: 3/4 bíceps der, 2+14 bíceps izq, 3/4 tríceps der, 2+14 tríceps izq, 3/4 braquioradial der, 2+14 braquioradial izq, 3/4 patelar der, 2+14 patelar izq, 3/4 aquileo der, y 2+14 aquileo izq. No presentó signos Hoffman ni Trömner, ni tampoco de liberación frontal; Sensibilidad: normal para espinotalámica, táctil superficial, vibración, temperatura, propiocepción, estereognosis, grafestesia y barestesia. Cerebelo: dismetría bilateral, y dificultad para diadocosis especialmente de extremidad torácica izquierda; Pull Test: positivo; marcha: festinante, no puede realizar tandem, acortamiento del paso a 15 cm; respuesta plantar flexora bilateral; no-rigidez de nuca.

Los 6 meses previos a su valoración era manejada con: levodopa 62.5 mg - carbidopa 6.25 mg cada 4 hr, pergolida 1 mg cada 8 hr, trihexifenidilo

5 mg cada 8 hr, selegilina 7.5 mg cada 12 hr. Se realizaron tomografía y resonancia magnética craneales que resultaron normales, y se determinó diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática, con estadio Hoehn -Yahr IV, estadio Webster 18 puntos, escala Schwab England 30 %, y escala unificada de evaluación de enfermedad de Parkinson 102 puntos. Se valoró la función hepática que fue normal, y se redujo en 33 % la levodopa y selegilina agregándose posteriormente tolcapone 50mg oral cada 8 hr el esquema terapéutico al ser modificado fue: levodopa 62.5 mg - carbidopa 6.25 mg cada 6 hr, pergolida 1 mg cada 8 hr, trihexifenidilo 5mg cada 8 hr, selegilina 5mg - cada 12 hr, y tolcapone 50 mg cada 8 hr.

A la 3a semana de uso de tolcapone la paciente mostró disminución de discinesias coreicas de extremidades superiores y mejoría de los fenómenos de congelamiento, wearing Off, y on - off, respuesta que mantuvo 12.5 semanas, con modificación en escalas de valoración de la siguiente forma: -Hohen-Yahr IV, Webster 11 puntos, Schwab England 50 %, y escala unificada de evaluación de enfermedad de Parkinson 78 puntos. La paciente fue valorada cada 10 días siendo las pruebas de función hepática de control mensual normales. Nunca refirió efectos adversos dopaminérgicos ni no-dopaminérgicos durante las primeras 12.5 semanas de terapia.

En la 13ava semana de terapia con tolcapone presenta ansiedad, y movimientos involuntarios constantes, que involucraron cara, tronco, extremidades superiores e inferiores, asociados a inquietud, e incapacidad de mantener quietud motora, manifestaciones que fueron inicialmente tratadas en otro centro hospitalario con diazepam 10 mg endovenoso cada 8 hr.

Al ingreso al servicio de urgencias la exploración neurológica mostró somnolencia, pupilas 1.5 mm con reflejo fotomotor directo y consensual conservado, reflejos cilioespinal, corneal y oculocefálico conservados, patrón respiratorio normal, no presentaba signos meníngeos, la fundoscopia era normal, cuadriparesia (1/5) con hiporreflexia (1/4) generalizadas, y respuesta plantar extensora bilateral, TA 90/60 mmHg, FC 120/mm, FR 20/mm, T 36 °C.

Se solicitaron pruebas de función hepática; se suspendió tolcapone, se disminuyó la cantidad de pergolida, selegilina y levodopa-carbidopa. Se mantuvo sin cambio trihexifenidilo.

Los exámenes de laboratorio mostraron: elevación discreta de transaminasa glutámico-oxaloacética (TGO) 41 U/L, elevación discreta de bilirrubina directa (0.29 mg/dL), elevación de bilirrubina indirecta de 2 veces el valor normal (1.93 mg/dL), y elevación discreta de fosfatasa alcalina (121 mg/dL). La creatinfosfocinasa (CPK) fue de 50.0 U y el resto de valores hepáticos fueron normales. Se realizó electroencefalograma y tomografía craneal que fueron normales

A 72 hrs. de la modificación terapéutica las manifestaciones de acatisia desaparecieron. La paciente fue egresada con levodopa 62.5mg/carbidopa 6.25mg cada 6 hr, pergolida 0.5mg cada 8 hr, trihexifenidilo 5mg cada 8 hr, y selegilina 5mg cada 8 hr y su exploración neurológica final correspondía a la basal, previa al uso de tolcapone.

Discusión

La historia natural de la enfermedad de Parkinson nos dice que la progresión es inexorable, y el manejo terapéutico complicado. La paciente había sido rechazada para cirugía funcional con un año de evolución de enfermedad de Parkinson unilateral en 1991 y nuevamente fue rechazada en marzo 1999 debido a estadio Hohen Yahr IV.

La paciente que se describe había utilizado el mismo esquema antiparkinsoniano los seis meses previos, y al añadir tolcapone, habiendo reducido previamente levodopa, presenta 12.5 semanas de mejoría clínica y desarrolla en la semana 13a de terapia con tolcapona: acatisia.

Previamente, se había corroborado el diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática, y la paciente no tuvo durante las 13 semanas de terapia con tolcapone: cuadro infeccioso, desequilibrio hidroelectrolítico, ni traumatismo craneano, ni intoxicación, ni otro posible factor que se hubiera relacionado con la aparición de acatisia.

Se piensa que la acatisia fue asociada a tolcapone porque: la paciente no había presentado esta manifestación con su esquema terapéutico previo (incluyendo selegilina), se descartó la posibilidad de acatisia por lesión de núcleos talámicos debido a que tomografía y resonancia magnética craneales fueron normales, la paciente no estuvo expuesta a ningún factor que hubiera facilitado el desarrollo de

acatisia en el tiempo de terapia con tolcapone, y porque las manifestaciones de movimientos involuntarios generalizados disminuyeron al suspender el inhibidor reversible de la catecol-orto-metil-transferasa (tolcapone) y al reducir el estímulo dopaminérgico (disminución de levodopa-carbidopa, pergolida y selegilina).

La sintomatología más problemática de la paciente: los fenómenos de wearing off y de congelamiento, lo que corresponde con la descripción de la literatura.¹⁷

Estudios previos describen que con el uso de tolcapone a dosis de 100 mg a 200 mg cada 8 hr pueden aparecer discinesias por primera vez, o exacerbarse si el paciente ya presentaba discinesias,¹⁸ sin embargo la paciente utilizó la mitad de la dosis recomendada: 50 mg oral cada 8 hr.

Las elevaciones de enzimas hepáticas que presentó fueron discretas. Especialmente no hubo elementos para pensar en síndrome neuroléptico maligno, pues la CPK fue normal, no tuvo hiperpirexia, ni alteraciones cardiovasculares ni autonómicas.

Las bases fisiopatológicas de la acatisia no están completamente elucidadas. Investigaciones con animales de experimentación proponen alteración del sistema dopaminérgico mesocortical.¹ Otros autores mencionan como posibles causas un desbalance entre serotonina y dopamina,¹² hipoactividad GABAérgica, hiperactividad noradrenérgica, y disfunción serotoninérgica en el sistema nervioso.¹¹ Al momento actual la base de datos MEDLINE no registra un caso de acatisia por tolcapone.

Referencias

1. **Mastaglia F.** Iatrogenic disorders of nervous system. In: Neurology and General Medicine, Ami off M. Churchill Livingstone. 2a Edic New York 1995;PP:587-614.
2. **Yamashita H, et al.** A case of neuroleptic-induced unilateral akathisia with periodic limb movements in the opposite side during sleep. Psych Clin Neurosci 1999;53:291.
3. **Cohen L. et al.** Olanzapine overdose Ann Emerg Med 1999;34:275.
4. **Stucchi S, et al.** Cinnarizine induced akathisia. Rev Neurol 1999;28:876.
5. **Richman P, et al.** Droperidol for acute migraine headache. Am J Emerg Med 1999;17:398.
6. **Ramaekers J, et al.** Psychomotor, cognitive and affective functions of healthy volunteers during treatment with an atypical (amisulpiride) and classical (haloperidol) antipsychotic. J Clin Psychopharmacol 1999;19:209.

7. **Paiferson D, et al.** Double blind multicentef comparasion of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetio gastroparesis. *Am J Gastroent* 1999;94:1230.
8. **Spigset O.** Adverse reactions of selective reuptake inhibitors *Drug Saf* 1999;20:277.
9. **Bmne M.** Incidence of akathisia in bipolar affective disorder treated with neuroleptica. *J Affec Disord* 1999;53:175.
10. **Muscettola G, et al.** Extrapyramidal syndromes in neuroleptic-related patients. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:203.
11. **Horiguchi J, Yamashita H, Kuramoto Y, Mizuno S.** Recent progress in akathisia. *Nihon Shinkei Seishin Yak Zasshi* 1999;19:1.
12. **Poyurovsky M, et al.** Treatment of Neuroleptic induced-akathisia with mianserin. *BrJ Psych* 1999;174:238.
13. **Jorga K, Fotteler B, Herzman P, Gasser R.** Metabolism and excretion of tolcapone. *BrJ Clin Pharmacol* 1999;48:513.
14. **Adler CH, et al.** Randomized, placebo-controlled study of Tolcapone in patients with fluctuating Parkinson's disease treated with levodopa-carbidopa. *Arch Neurol* 1998;55:1089.
15. **Rajput AH, et al.** Tolcapone improves motor function in parkinsonian patients with the "wearing off" phenomenon. *Neurol* 1997;49:1066.
16. **Hauser RA, et al.** A pilot evaluation of tolerability, safety and efficacy of Tolcapone alone and in combination with oral selegiline in untreated parkinson's disease patients *Mov Disord* 1998;13:643.
17. **Micek S, Emst M.** Tolcapone: a novel approach to Parkinson's disease *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:2195.
18. **Kulisevsky J.** Tolcapone : a different, effective approach to improving dopaminergic treatment in parkinson's disease patients. *Neurología* 1998;13:74.
19. **Garrido J, et al.** Side effects of the catechol-O-metiltranspherase inhibitor Ro 40-7592 in rabbits. *Clin Neuropharmacol* 1994;17:270.
20. **Baas H et al.** Catechol-O-metiltranspherase inhibition with Tolcapone reduces the wearing off phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients *Neurol* 1998;50(5 suppl):S46.
21. **Rivest J, Banlay C, Suchowersky O.** COMT inhibitors in Parkinson's disease *Can J Neurol Sci* 1999;26(suppl):S34.

