

CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON DISTONÍA SECUNDARIA A FÁRMACOS EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO.

RESUMEN

Introducción: La distonía se define como un cuadro de posturas o movimientos anormales, frecuentemente repetitivos. La exposición a fármacos representa la causa frecuente de distonía aguda secundaria en los niños y adolescentes previamente sanos. **Objetivo:** Describir las características de pacientes asistidos de forma presencial por el servicio de Toxicología del Hospital Interzonal de Agudos Especializados en Pediatría "Sor María Ludovica" (HIAEP SML), con cuadros de distonías agudas secundarias, de causa farmacológica.

Metodología: Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo a partir de la revisión de historias clínicas de pacientes asistidos por el Servicio de Toxicología del HIAEP SML entre 2017 y 2024. **Resultados:** Sobre un total de 81 pacientes, 53,1% correspondió al sexo masculino y 60,5% a mayores de 10 años. El 69,1% presentó antecedentes siendo los más frecuentes las patologías psiquiátricas previas y los cuadros de excitación psicomotriz. El 63% se presentó como efecto adverso medicamentoso y el 65,4% ocurrió en el hogar. Los fármacos asociados con mayor frecuencia fueron haloperidol, risperidona, levomepromazina y metoclopramida. El 82,7% presentó afectación de más de un grupo muscular, con predominio de compromiso de músculos cervicales, oromandibulares, oculares y linguales. Casi la totalidad de los pacientes fue-

AUTORES:

DOZORETZ D¹, 

PAUCA PAUCA A¹, 

CONCONI M¹, 

TRAVERSO, C¹, 

¹. Servicio de Toxicología, H.I.A.E.P. "Sor María Ludovica", La Plata.

Correspondencia: DANIEL DOZORETZ

E-mail: dozoretzd@gmail.com

ron tratados con difenhidramina, con una duración igual o menor a 3 días en el 70,2%. Se observó rabdomiolisis en el 10,7%. **Conclusión:** Se observó una mayor frecuencia de pacientes de sexo masculino, mayores de 10 años y como efecto adverso de fármacos como haloperidol, risperidona, levomepromazina y metoclopramida. La rabdomiolisis fue la complicación más frecuente.

PALABRAS CLAVES:

Distonías. Reacciones adversas relacionadas con medicamentos. Estado Distónico.

ABSTRACT

Introduction: Dystonia is defined as a condition involving abnormal postures or movements, often repetitive. Exposure to drugs is a common cause of acute secondary dystonia in previously healthy children and adolescents. **Objective:** To describe the characteristics of patients attended in person by the Toxicology Service at the "Hospital Interzonal de Agudos Especializados en Pediatría "Sor María Ludovica" (HIAEP SML), who presented with acute dystonia episodes of pharmacological origin. **Methodology:** Retrospective, observational, and descriptive study based on the review of medical records of patients attended by the Toxicology Service at HIAEP SML between 2017 and 2024. **Results:** Of a total of 81 patients, 53.1% were male and 60.5% were over 10 years old. 69.1% had previous medical history, with the most frequent being psychiatric disorders and psychomotor agitation. 63% presented as an adverse drug effect and 65.4% occurred at home. The most frequently associated drugs were haloperidol, risperidone, levomepromazine, and metoclopramide. The 82.7% had involvement of more than one muscle group, with a predominance of cervical, oromandibular, ocular, and lingual muscles. Almost all patients were treated with diphenhydramine, and 70.2% were treated for three days or less. Rhabdomyolysis was observed in 10.7% of the patients. **Conclusion:** A higher frequency of male patients over 10 years old was observed, with an adverse drug effect, commonly associated with drugs such as haloperidol, risperidone, levomepromazine, and metoclopramide. Rhabdomyolysis was the most frequent complication.

KEYWORDS:

Dystonias. Drug-related adverse reactions. Dystonic state.

INTRODUCCIÓN

La distonía se define como un cuadro de posturas o movimientos anormales, frecuentemente repetitivos, causados por la contracción involuntaria, intermitente o sostenida de grupos musculares agonistas y antagonistas. Es un cuadro a menudo de carácter dramático y generalmente más angustiante que grave, confundido frecuentemente con actividad convulsiva¹. La niñez se ha descrito como un factor de riesgo para esta reacción adversa y se ha asociado a mayor probabilidad de progresión a cuadros generalizados o multifocales².

La exposición a fármacos representa la causa más frecuente de distonía aguda secundaria en los niños y adolescentes previamente sanos². La mayoría de los casos descritos en la bibliografía ocurren luego de la exposición intencional, inadvertida o iatrogénica tras la modificación de un esquema terapéutico, principalmente con el uso de neurolepticos inyectables o de alta potencia, principalmente típicos, seguido por neurolepticos atípicos y antieméticos³.

Se plantea que las distonías secundarias a fármacos son un evento adverso poco frecuente en niños sanos, debido a que los fármacos que suelen presentar a este cuadro como reacción adversa no son habitualmente utilizados en pediatría, excepto ante la presencia de enfermedades o cuadros que justifiquen el uso. Se ha descrito el uso de neurolepticos en patologías psiquiátricas y/o cuadros de excitación psicomotriz o el uso de antieméticos en cuadros con vómitos persistentes. Se ha planteado también la exposición a estos fármacos en contextos de ingestas accidentales o intencionales⁴.

Albanese et al. han dividido este cuadro según los grupos musculares comprometidos en los siguientes grupos: 1) "Focal" cuando compromete una sola región del cuerpo (como orbicular de los párpados, músculos masticatorios, linguales, laríngeos, cervicales, axiales, de la mano o del pie). 2) "Segmentaria" cuando compromete regiones corporales contiguas (como orbicular de los párpados asociado a músculos masticatorios o músculos de la cabeza asociados a músculos del cuello). 3) "Segmentaria multifocal" cuando compromete músculos de regiones corporales no contiguas y 4) "Generalizada" cuando compromete músculos de ambos miembros inferiores y músculos de al menos otra región corporal⁵.

Se ha descrito que librado a su evolución natural, el cuadro resuelve lentamente a lo largo de varios días, luego de cesar la exposición al fármaco causante, pero el dolor, la incomodidad y el riesgo de complicaciones como la insuficiencia respiratoria y el estado distónico y la rabdomiólisis, justifican su tratamiento con anticolinérgicos centrales y eventualmente benzodiazepinas^{1,6}.

El objetivo del presente estudio es describir las características de pacientes que fueron asistidos de forma presencial por el servicio de Toxicología del Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Superiora Sor María Ludovica (HIAEP SML) con cuadros de distonías agudas secundarias, de causa farmacológica.

MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo a partir la revisión de historias clínicas de pacientes asistidos por el Servicio de Toxicología en las salas de internación, en el servicio de emergencias o en los consultorios de Toxicología del HIAEP SML entre enero de 2017 y octubre de 2024.

Se relevaron las siguientes variables:

- Antecedentes: Se consideraron todos aquellos que requieran el uso de medicación que dio lugar a la distonía: patología psiquiátrica preexistente, cuadro de excitación psicomotriz, vómitos persistentes y síndrome confusional.

- Factores de riesgo: Episodios de distonía previos, antecedentes de consumo cercano de cocaína y sexo masculino.
- Medicamentos que motivaron la aparición del cuadro: Neuroleptico típico, neuroleptico atípico y antieméticos.
- Circunstancia: Ingesta accidental, ingesta intencional, error terapéutico o efecto adverso a la medicación prescrita para el tratamiento de los antecedentes.
- Lugar de la exposición: Hogar, institución de salud, institución de cuidado de menores.
- Forma de presentación según la clasificación de Albanese *et al.*⁵ en focal, segmentaria, multifocal y generalizada y según grupos musculares.
- Tratamiento recibido para la resolución de la distonía: Fármacos utilizados y días de tratamiento.
- Complicaciones: Falla respiratoria, estado distónico, rabdomiolisis (CPK >1000 UI/L) y muerte.

Recolección de datos: Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas de los pacientes.

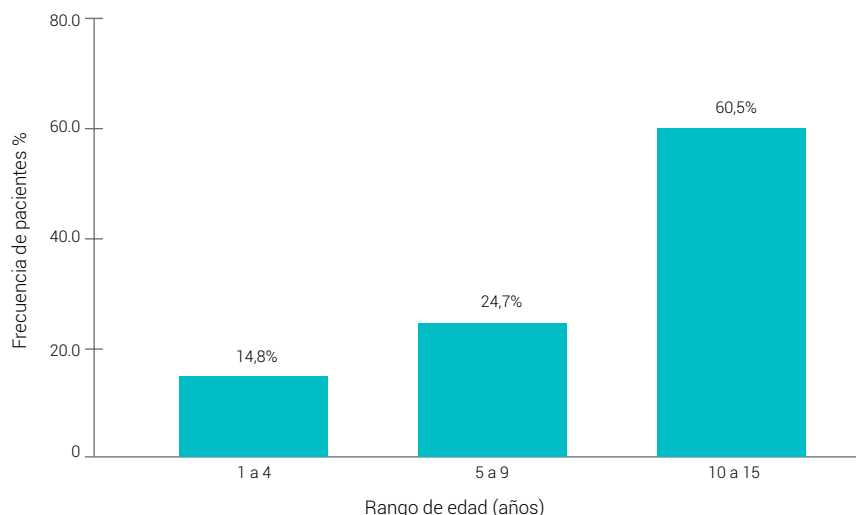
Análisis de datos: Para el análisis descriptivo de los datos se utilizaron los programas Excel versión 2021. Las variables cuantitativas se informan como medidas de tendencia central y las cualitativas se informan como frecuencias o porcentajes.

Aspectos éticos: El proyecto fue aprobado por el Comité Institucional de Revisión de Protocolos de Investigación de nuestro hospital.

RESULTADOS

Inicialmente se incorporaron en el estudio 90 pacientes, 9 de los cuales fueron excluidos por falta de información en la historia clínica o ausencia de certeza en el diagnóstico, quedando un total de 81. El 53,1% correspondió al sexo masculino. La distribución por rango de edad de los pacientes se presenta en el Gráfico 1.

Gráfico 1: Distribución de los pacientes según rango de edad (n=81)



El 69,1% de los pacientes presentaron antecedentes siendo los más frecuentes las patologías psiquiátricas previas y los cuadros de excitación psicomotriz. El factor de riesgo de mayor prevalencia fue el sexo masculino. Tabla 1.

Tabla 1. Frecuencia de antecedentes y factores de riesgo para distonías agudas (n=81)

VARIABLE	%	n
Antecedentes		
SI	69,1	56
Patología psiquiátrica	60,7	34
Excitación psicomotriz	32,1	18
Vómitos persistentes	8,9	5
Síndrome confusional	3,6	2
Más de 1 antecedente	3,7	3
NO	30,9	25
Factores de riesgo		
SI	60,5	49
Sexo masculino	87,8	43
Episodios previos	14,3	7
Consumo reciente de cocaína	8,2	4
Más de un factor de riesgo	6,2	5
NO	39,5	32

En la Tabla 2 se presentan los medicamentos causantes del cuadro de distonías.

Tabla 2. Medicamentos causantes del cuadro de distonías.

VARIABLE	%	n
Medicamentos		
Neuroléptico típico	71,1	49
Haloperidol	54,4	37
Levomepromazina	11,8	8
Trifluoperazina	2,9	2
Clotiapina	1,5	1
Zuclopentixol	1,5	1
Neuroléptico atípico	33,8	23
Risperidona	26,47	18
Quetiapina	2,9	2
Aripiprazol	2,9	2
Clozapina	1,5	1
Antieméticos	11,8	8
Metoclopramida	11,8	8

*Sin datos: 13 pacientes.

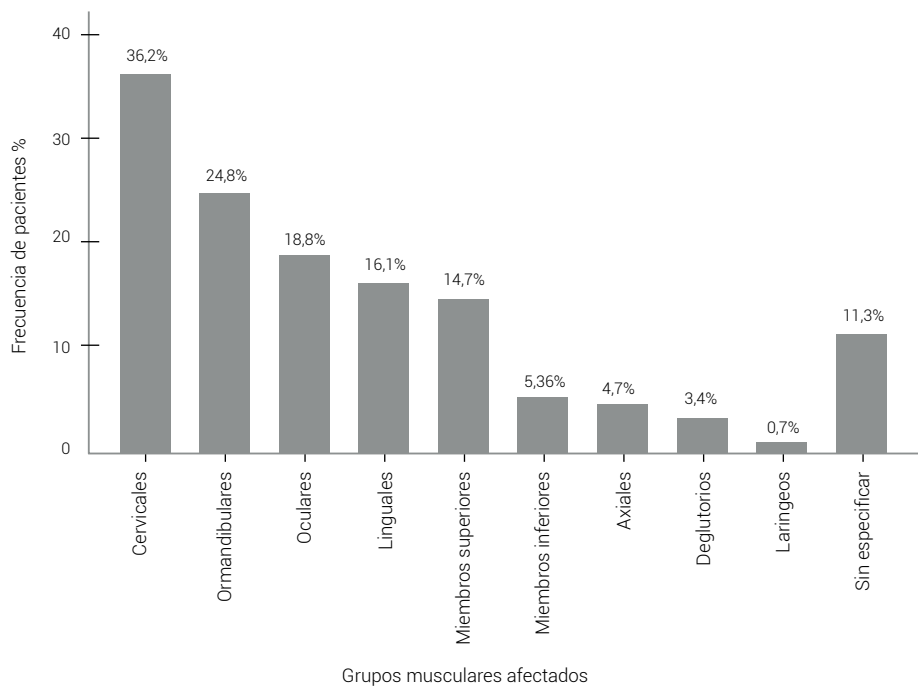
Respecto de las circunstancias de exposición al medicamento causal el 63% fue un efecto adverso, el 21% debido a ingesta accidental, el 12,3 a ingesta intencional y el 3,7% a un error terapéutico. El 65,4% ocurrió en el hogar, el 28,4% en el hospital y el resto en instituciones de cuidado de menores.

La distribución de los cuadros de distonías según la clasificación de Albanese *et al* y según grupo muscular afectado se presenta en la Figura 1. El 82,7% de los pacientes presentó afectación de más de un grupo muscular. En el 11,3% se halló como generalizado sin especificar los grupos musculares afectados.

Figura 1. Distribución de los cuadros de distonías según clasificación de Albanese *et al* y según grupo muscular afectado.

VARIABLE	%	n
Según Albanese <i>et al</i>.		
Segmentario	33,3	27
Generalizado	27,2	22
Multifocal	22,2	18
Focal	17,3	14

Según grupos musculares



Los medicamentos utilizados y el tiempo de tratamiento se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Medicamentos utilizados y tiempo de tratamiento.

VARIABLE	%	n
Tratamiento		
Medicamento utilizado		
Difenhidramina*	82,7	67
Difenhidramina + lorazepam, diazepam o biperideno	16,1	13
Biperideno + diazepam	1,2	1
Tiempo de tratamiento*		
Menos de 3 días de tratamiento	70,2	52
Más de 3 días de tratamiento	20,3	15
Mantuvo tratamiento con biperideno al alta	9,5	7

*Sin datos 7 pacientes

Respecto de las complicaciones sólo se observó en el 10,7% de los pacientes rabdomiolisis.

DISCUSIÓN

El presente trabajo es el primer estudio acerca de la distonía aguda secundaria a fármacos en la población asistida en nuestro hospital. Coincidiendo con lo expresado por Rodnitzky *et al.* y Yaginuma, a, todos los antecedentes identificados en este trabajo justifican el uso de fármacos asociados a generación de distonías^{4,7}. La presencia de patología psiquiátrica y los cuadros de excitación psicomotriz fueron los más frecuentes, probablemente por ser patologías que requieren frecuentemente el uso de neurolepticos⁸, seguido por los vómitos persistentes, cuadro que frecuentemente es tratado con metoclopramida, fármacos asociados a la generación de distonías agudas³. Entre los factores de riesgo de distonía aguda secundaria a fármacos la bibliografía describe al sexo masculino⁴ y la edad temprana⁷, con un pico de incidencia entre los 10 y 19 años. Otros autores destacan la importancia de los episodios previos de distonía aguda, el consumo cercano de cocaína y los antecedentes familiares de distonías^{6,9,10}. En este trabajo la frecuencia de distonias fue mayor en pacientes de sexo masculino y en mayores de 10 años. Respecto de los episodios previos y el consumo cercano de cocaína, estos fueron menos frecuentes. Cabe señalar que los antecedentes familiares no fueron evaluados en este estudio.

Los grupos farmacológicos que motivaron la aparición de la distonía coinciden con lo reportado en otros estudios^{3,11-13}, en nuestro trabajo se identificaron con mayor frecuencia fármacos que generan bloqueo de receptores de dopamina D2, como el haloperidol y la levomepromazina enmarcados en los neurolepticos atípicos, la risperidona dentro de los neurolepticos atípicos y la metoclopramida correspondiente al grupo de los antieméticos. Aunque la patogénesis de la distonía

aguda y secundaria aún no está del todo clara, Yaginuma et al. han propuesto que el bloqueo de los receptores Dopaminérgicos D2 en el núcleo caudado, putamen, globo pálido y sustancia negra, asociado con el aumento de acetilcolina en el cuerpo estriado dan lugar a este cuadro, siendo más importante en los fármacos con mayor capacidad de bloqueo de los receptores D2, planteando también que la actividad del receptor D2 se reduce con la edad. Esto coincide con lo reportado por Keepers et al. respecto a la mayor prevalencia en menores de 19 años y lo reportado por van Harten respecto a la aparición poco frecuente en pacientes mayores de 45 años^{4,6}. Por otra parte, no se identificaron en este trabajo otros grupos farmacológicos mencionados por Mehta et al. como inhibidores de la recaptación de serotonina, opioides, metilfenidato, rivastigmina, albendazol, gabapentin, cetirizine, foscarnet, quinina y anestésicos generales¹². La ocurrencia de los cuadros de distonías se dio con mayor frecuencia como efecto adverso farmacológico, seguida por la ingesta accidental, la ingesta intencional y el error terapéutico. Por otra parte, el lugar identificado, donde ocurrió la exposición al fármaco, correspondió en primer lugar al hogar, seguidos por las instituciones sanitarias y las instituciones de cuidados de menores. No hemos hallado información sobre estas variables al revisar la evidencia científica disponible, siendo datos de importancia al momento de establecer medidas de prevención.

Las distonías agudas se presentan como cuadros de localización y gravedad variable, frecuentemente dolorosas, con compromiso de grupos musculares aislados o asociación de varios grupos musculares^{1,7,12}. Según la clasificación realizada por Albanese et al.⁵ en los pacientes de nuestro medio los grupos más frecuentes fueron segmentario y generalizado. Coincidiendo con la bibliografía, se observó un predominio de compromiso de músculos cervicales, oromandibulares, oculares y linguales, con compromiso de más de un grupo muscular en una alta proporción de pacientes^{6,14}.

Acerca del tratamiento de las distonías agudas, en este trabajo casi la totalidad de los pacientes fueron tratados con difenhidramina y en ocasiones en forma conjunta con benzodicepinas y/o biperideno Vía Oral, coincidiendo con lo propuesto por Rodnitzky y Juurlink respecto al uso de anticolinérgicos centrales inicialmente por vía endovenosa, con difenhidramina como primera línea y diazepam o lorazepam y biperideno Vía Oral como segunda línea^{1,7}.

Respecto a los días totales de tratamiento, en el 70,2% se identificó una duración igual o menor a 3 días. Esta conducta se encuentra dentro de las recomendaciones terapéuticas¹ debido a que la presentación de estos cuadros fluctúan con el estrés y la relajación, siendo frecuente la repetición de episodios de distonías con ausencia de reexposición por el término de entre 2 a 3 días, incluso tras una única dosis^{12,14}. El 9,5% mantuvo tratamiento con biperideno, medida terapéutica habitual en contexto de riesgo de recurrencia durante el tratamiento con fármacos asociados a distonías.

Dentro de las complicaciones más frecuentes se destaca la presencia de rabdomiolisis^{15,16}. Coincidiendo con la bibliografía, todos los pacientes con rabdo-

miólisis habían presentado cuadros de excitación psicomotriz previo a la distonía. Esta complicación también se describe en cuadros graves, administración intramuscular de fármacos o el uso de restricciones físicas mecánicas, estos últimos no relevados en este trabajo^{7,15,17-19}. Por otra parte, si bien la rabdomiólisis puede dar lugar a la generación de una lesión renal a partir de la obstrucción de los túbulos renales y el proceso oxidativo secundario a la presencia de mioglobina en los túbulos renales, que puede evidenciarse inicialmente con la elevación de la urea y la creatinina en sangre¹⁷, ninguno de los pacientes que presentó rabdomiólisis presentó alteraciones de la función renal.

Aunque se ha descrito la insuficiencia respiratoria, a partir del compromiso de los músculos faríngeos y laríngeos y el estado distónico caracterizado por el aumento de la frecuencia y gravedad de los episodios de distonía generalizada, todas ellas con riesgo de vida^{2,6,7,20}, estas complicaciones no fueron observadas en estos pacientes.

La distonía representa un cuadro relevante debido a su confusión frecuentemente con actividad convulsiva y su asociación con fármacos como haloperidol, risperidona, levomepromazina y metoclopramida. Se recomienda la búsqueda de rabdomiólisis principalmente en pacientes con antecedentes de excitación psicomotriz previo a la distonía, cuadros graves, administración intramuscular de fármacos o el uso de restricciones físicas mecánicas.

CONCLUSIÓN

Se observó una mayor frecuencia de distonías agudas secundarias de causa farmacológica en pacientes de sexo masculino, mayores de 10 años y como efecto adverso de fármacos como haloperidol, risperidona, levomepromazina y metoclopramida. La complicación más frecuente observada fue la rabdomiólisis.

AGRADECIMIENTOS

A las investigadoras del Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas (IDIP) Ana Varea, Lucrecia Fotia y Sofia Ruiz, su tiempo, colaboración, dedicación y apoyo.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Juurlink DN. Psychotropic Medications - Antipsychotics. En: Hoffman R, Howland MA, Lewin N, Nelson L, Goldfrank L, editores. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Eleventh Edition. McGraw-Hill Education. 2019. p.1032-1043.
2. Pearson TS, Pons R. Movement disorders in children. *Continuum* (Minneapolis). 2019;25(4):1099-1120.
3. Yarar C, Yakut A, Carman KB, Sahin S, Kocak O, Ozkan S, Bal C. Meticlopramide-Induced Acute Dystonia: Data From a Pediatric Emergency Unit. *Pediatr Emerg Care*. 2021; 37(9):528-533.
4. Yaginuma K, Watanabe M, Miyazaki K, Ono A, Murai H, Nodera M, Suzuki Y, Suyama K, Kawasaki Y, Hosoya M. Haloperidol-Induced Dystonia duetos Sedation for Upper Gastrointestinal Endoscopy: A Pediatric Case Report. *Case Rep Emerg Med*. 2019; 2019:3591258.
5. Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippinia G, Gassere T, Krauss JK, Newton A, Rektor I, Savoirdo M, Valls-Solei J. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES. *Eur J Neurol*. 2006;13(5):433-444.
6. van Harten PN, Hoek HW, Kahn RS. Acute dystonia induced by drug treatment. *BMJ*. 1999;319(7210):623-626.
7. Rodnitzky RL. Drug-induced movement disorders in children. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2003; 10(1):80-87.
8. Bustos JI, Capponi I, Ferrante R, Frausin MJ, Ibañez B. Excitación psicomotriz: "manejo en los diferentes contextos". *ALCMEON*. 2010; 16;(3):291-304.
9. Keepers GA, Clappison VJ, Casey DE. Initial Anticholinergic Prophylaxis for Neuroleptic-Induced Extrapyramidal Syndromes. *Arch Gen Psychiatry*. 1983 Oct;40(10):1113-7.
10. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *Biomed Res Int*. 2014; 656370.
11. Allen NM, Lin JP, Lynch T, King MD. Status dystonicus: a practice guide. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(2):105-12.
12. Mehta SH, Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced Movement Disorders. *Neurologic Clinics*. 2014;33(1):153-174.
13. Garone G, Graziola F, Grasso M, Capuano A. Acute Movement Disorders in Childhood. *J Clin Med*. 2021;10(12):2671.
14. Bernagie C, Danckaerts M, Wampers M, De Hert M. Aripiprazole and Acute Extrapyramidal Symptoms in Children and Adolescents: A Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2016;30(9):807-818.
15. Parekh R, Care DA, Tainter CR. Rhabdomyolysis: advances in diagnosis and treatment. *Emerg Med Pract*. 2012; 14(3):1-15.
16. Nieto-Ríos JF, Vega-Miranda J, Serna-Higueta LM. Insuficiencia renal aguda inducida por rabdomiolisis. *Iatreia*. 2016; 29(2):157-169.
17. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis - an overview for clinicians. *Critical Care*. 2004;9(2):158.
18. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med*. 2009; 67(9):272-83.
19. Restrepo D, Montoya P, Giraldo L, Gaviria G, Mejía C. Reporte de caso Rabdomiolisis en adolescente bipolar. Análisis de los factores asociados. *Rev Colomb Psiquiat*. 2015; 44(3):183-188.
20. Iodice A, Pisani F. (2019). Status dystonicus: management and prevention in children at high risk. *Acta Biomed*. 2019; 90(3):207-212.