

Adicción a biperideno y síndrome anticolinérgico: A propósito de un caso.

Biperiden addiction and anticholinergic syndrome. A case report.

Luis Fiestas¹, Jorge D. Tomateo-Torvisco², Lubeth U. Masías-Arias³

RESUMEN

Se reporta el caso de un paciente de 46 años de edad, con diagnóstico de esquizofrenia, en tratamiento desde los 26 años, con trifluoperazina y decanoato de flufenazina y uso concomitante de biperideno por los efectos adversos, que desarrolló dependencia al biperideno llegando a tomar, en la última semana antes de su hospitalización 14 mg diarios. El día de su ingreso tomó 20 mg, desarrollando un cuadro compatible con síndrome anticolinérgico, que se complicó con hiponatremia severa, acidosis metabólica con alcalosis respiratoria, leucocitosis, fiebre y elevación de la creatinfosfoquinasa, por lo que la impresión diagnóstica inicial fue de síndrome neuroléptico maligno. Su evolución fue favorable, saliendo de alta a la semana.

PALABRAS CLAVE: Adicción, biperideno, síndrome anticolinérgico, esquizofrenia.

SUMMARY

We report the case of a 46-year-old man diagnosed with schizophrenia, treated with trifluoperazine and fluphenazine decanoate since he was 26 years old, with concomitant use of biperiden for adverse effects. He developed dependence to biperiden, taking in the last week, prior to his hospitalization, 14 mg daily. The day of his admission he took 20 mg, developing an anticholinergic syndrome, complicated with severe hyponatremia, metabolic acidosis with respiratory alkalosis, leukocytosis, fever and creatine phosphokinase elevation, due to this he was initially focused as a neuroleptic malignant syndrome. He had a favorable outcome; being discharged one week later.

KEY WORDS: Addiction, biperiden, anticholinergic syndrome, schizophrenia.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de un paciente varón de 46 años de edad, soltero, con diagnóstico de esquizofrenia paranoide desde los 26 años que recibió tratamiento en forma irregular con trifluoperazina 10-20 mg/día y biperideno 4-6 mg/día desde su diagnóstico, que en

los últimos tres meses dejó de tomar antipsicóticos y aumentó el consumo regular de biperideno de 6mg/día hasta 20mg, el día de su ingreso.

El paciente refiere que desde hace 5 años, cuando presentaba distonía aguda del cuello o crisis oculogiras, se automedicaba con biperideno hasta 14

¹ Médico-Psiquiatra. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Servicio de Neuro-psiquiatría del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Médico internista y psiquiatra. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

³ Médico psiquiatra de adultos, y de niños y adolescentes. Servicio de Neuro-psiquiatría del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

mg/día, aproximadamente cada dos meses. Desde hace un año empieza a exigirle a su padre dinero para comprar mayor cantidad de biperideno que la dosis prescrita y los familiares notan que cuando no tomaba esta medicación se tornaba ansioso, desesperado, sudoroso y agresivo.

Una semana antes de su ingreso a emergencia, el paciente tomaba 7 tabletas diarias (14mg) de biperideno, refiriendo “porque me sentía mal, ansioso y con dolor de cabeza”. Además presentaba estreñimiento e inversión del sueño, dormía sólo de día (de 6:00 am a 7.00 pm). La noche anterior al ingreso, tomó 10 tabletas de biperideno de 2mg (20mg), al día siguiente presentó trastorno del sensorio, vómitos de contenido bilioso y de restos alimentarios y dolor abdominal.

En la evaluación de ingreso a emergencia (9 horas después de iniciado el cuadro agudo) sus funciones vitales eran: temperatura de 39°C, frecuencia cardiaca: 90 por minuto, frecuencia respiratoria: 22 por minuto, presión arterial: 120/70 mm Hg, se encontraba en mal estado general, deshidratado, con la piel caliente y seca y con lesiones hipopigmentadas. Los ojos con congestión conjuntival y midriasis. El murmullo vesicular pasaba bien en ambos campos pulmonares y se auscultaban roncales bilaterales difusos. La distensión abdominal era difusa y se evidenciaba retención urinaria. Al examen neurológico presentaba alteración de conciencia, Glasgow de 10, estupor, Babinsky bilateral, leve hipertonia, los reflejos estaban conservados y no presentaba signos meníngeos.

Exámenes auxiliares al ingreso

Hb: 13,1 g/dL; leucocitos: 18800/mm³ (segmentados 86,5%); plaquetas: 272000/mm³; glucosa: 92 mg/dL; creatinina: 0,4 mg/dL; urea: 12 mg/dL; Na: 108 y 118 mEq/L (6 horas después); K: 3,3 mEq/L; Cl: 77 mEq/L; proteínas totales: 5,2 g/dL; albúmina: 2,8 g/dL; bilirrubinas totales 3,6 mg/dL, bilirrubina indirecta: 3,0 mg/dL; transaminasa glutámico oxalacética: 43 U/L (1° día), 343 U/L (2° día); transaminasa glutámico pirúvica: 33 U/L (1° día), 78 U/L (2° día); deshidrogenasa láctica: 662 U/L (1° día), 2462 U/L (2° día); creatinfosfoquinasa (CPK): 820 U/L (1° día), 42000 U/L (2° día); análisis de gases arteriales: alcalosis respiratoria y acidosis metabólica; líquido céfalo raquídeo y tomografía axial computarizada cerebral: normales; electrocardiograma: patrón bloqueo de rama derecha y radiografía de tórax: sin alteraciones.

La impresión diagnóstica de emergencia fue: 1) Trastorno del sensorio debido a hiponatremia severa, a descartar síndrome neuroléptico maligno (SNM) y causa vascular; 2) Alcalosis respiratoria más acidosis metabólica; y 3) Bloqueo de rama derecha.

Evolución

Se inició el manejo de la hiponatremia con hidratación por tratarse de una hiponatremia hipovolémica y a partir del segundo día, ante la sospecha de SNM al encontrarse elevación de la CPK y presentar fiebre al ingreso (que sólo duró un día), se agregó bromocriptina 7,5 mg diarios. A partir del tercer día se revirtió la hiponatremia (Na: 137 mEq/L).

Desde entonces el estado clínico fue mejorando, el paciente se encontraba hemodinámicamente estable, con Glasgow 14, sin signos neurológicos de focalización, ni rigidez muscular, aunque permanecía desorientado en las 3 esferas. También disminuyó la leucocitosis (16000/mm³) y las bilirrubinas (totales: 2,4 mg/dL e indirecta: 2,2 mg/dL) a partir del segundo día.

Al quinto día de hospitalización es evaluado por psiquiatría y en el examen mental se describe que el paciente se encuentra despierto, aparenta su edad, está despeinado, con la piel húmeda y sudorosa; impresiona algo suspicaz, sin contacto visual, pero colaborador con la entrevista; su tono de voz es de volumen mediano, con tiempo de latencia de respuesta prolongado; se encuentra coherente, parco, con lenguaje finalístico, sin disartria; y su afecto está restringido. Durante la evaluación no se evidenció delusiones, ideación o planes suicidas. También negó alucinaciones auditivas y visuales y otras pseudopercepciones. Estaba orientado en persona, desorientado en tiempo y espacio. La atención y memoria reciente estaban disminuidas. No podía interpretar refranes y presentó nula conciencia de enfermedad.

Luego de la evaluación se replanteó la impresión diagnóstica inicial a un síndrome anticolinérgico (SAC) en un paciente con dependencia al biperideno. Debido al cuadro clínico sugerente y el antecedente de ingesta de biperideno, se alejó el diagnóstico de SNM por no haber estado recibiendo antipsicóticos en los últimos 3 meses. Se recomendó suspender la bromocriptina, iniciar quetiapina 50 mg/noche y continuar con diazepam 5mg EV cada 12 horas.

Salió de alta al séptimo día, estable, con tratamiento

vía oral con quetiapina 100 mg/día y diazepam 10 mg/día, habiendo disminuido su CPK.

En el control por consultorio externo (5 días luego del alta), se le encontró tranquilo, sin síntomas ansiosos, con alogia y el sueño conservado. Refirió estreñimiento, no haber consumido biperideno desde el alta y estar cumpliendo adecuadamente con la medicación.

DISCUSIÓN

Los pacientes que sufren de trastornos psicóticos tienen un mayor riesgo de abuso de sustancias, tanto legales como ilegales, con una prevalencia del uso indebido de drogas en la esquizofrenia de aproximadamente 50% (1). En estudios recientes se han reportado entre pacientes con esquizofrenia

tasas de prevalencia de abuso de anticolinérgicos de hasta 34% (2), lo cual ocurre con casi todos los anticolinérgicos, siendo mayor el porcentaje en pacientes con uso crónico de trihexifenidilo, en donde según Olivera y Evans, hasta el 61% de los pacientes con esquizofrenia cumplían criterios para dependencia (3).

En el caso del biperideno, un antagonista muscarínico M1, se sabe que su uso crónico puede inducir tolerancia (4), y un efecto estimulante y “euforizante”, que lo hace agradable al paciente, lo cual puede inducir su abuso (5).

Nuestro paciente, fue diagnosticado de esquizofrenia desde los 26 años, recibiendo antipsicóticos típicos, como trifluoperazina o decanoato de flufenazina, presentando síntomas extrapiramidales que lo llevaron

Tabla 1. Diagnóstico diferencial entre síndrome anticolinérgico y síndrome neuroléptico maligno

Síndrome anticolinérgico (SAC) ^{a,b}	Síndrome neuroléptico maligno (SNM) ^c
SAC periférico: Taquicardia Leve aumento de la presión arterial Hipertermia Midriasis Sequedad de mucosas Piel rubicunda, caliente y seca Disminución de la motilidad intestinal Retención urinaria.	Aparición de rigidez muscular intensa y fiebre elevada asociada a la toma de medicación neuroléptica.
SAC central: Desorientación Agitación Delirio Somnolencia Coma Convulsiones Mioclonías o movimientos coreoatetósicos. Excepcionalmente: rabdomiólisis, shock cardiogénico y paro cardiorrespiratorio	Dos (o más) de los siguientes síntomas: 1) Diaforesis 2) Disfagia 3) Temblor 4) Incontinencia 5) Cambios del nivel de conciencia que van desde confusión hasta coma 6) Mutismo 7) Taquicardia 8) Tensión arterial elevada o fluctuante 9) Leucocitosis 10) Hallazgos analíticos que indican lesión muscular (por ejemplo, elevación de los niveles séricos de CPK)
Asociada a la ingestión de drogas con propiedades anticolinérgicas. Por ejemplo: atropina, escopolamina, biperideno, trihexifenidilo, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos.	Los síntomas no se deben a otra sustancia o a una enfermedad neurológica o médica y no se explican mejor por la presencia de un trastorno mental.

^a An Pediatr (Barc) 2010;72:368-9. (7)

^b Current medical diagnosis and treatment. 50 th Edition. USA: The McGraw-Hill Companies; 2011. (10)

^c American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. (11)

a usar anticolinérgicos como biperideno para mitigar sus efectos colaterales. Posteriormente, desde hace 5 años, aumentó la dosis por una posible tolerancia y desde hace un año se hacen evidentes los síntomas ansiosos y somáticos, como cefaleas si no ingiere biperideno (abstinencia), con repercusión en su vida social y familiar. El paciente se tornaba agresivo con sus familiares, si no le daban dinero para conseguir el medicamento. Tres meses antes de su hospitalización abandonó el antipsicótico tomando sólo biperideno. Estamos ante un paciente con dependencia al biperideno, y por lo tanto, con riesgo de presentar las complicaciones derivadas de su consumo, como un SAC. La semana anterior al ingreso presentó estreñimiento e inversión del sueño, probablemente por el uso excesivo de biperideno (6).

En la literatura hay pocos casos reportados de SAC debido al biperideno y éstos incluyen los extremos de la vida, especialmente niños, inclusive a dosis terapéuticas (7-9). El SAC es un síndrome clínico que aparece secundariamente a la antagonización de los receptores muscarínicos para la acetilcolina. La expresión clínica se centra en 2 vertientes: una periférica y una central. El SAC periférico incluye taquicardia, midriasis, sequedad de mucosas, hipertermia, reducción de la motilidad intestinal y retención urinaria. El SAC central se presenta con desorientación, agitación, incoherencia, delirio, alucinaciones, comportamiento violento, somnolencia, coma y convulsiones. Además el paciente puede tener mioclonías o movimientos coreoatetósicos. Es frecuente el delirio agitado y puede presentarse con hipertermia severa. De forma excepcional puede aparecer rabdomiólisis, shock cardiogénico y paro cardiorrespiratorio (7,10) (Tabla 1).

Al ingreso nuestro paciente se presentó en mal estado general, deshidratado, estuporoso, con Glasgow 10, fiebre (39°C), piel tibia y seca, pupilas midriáticas, con distensión abdominal y retención urinaria, y ante el antecedente de ingesta de biperideno debemos pensar en un SAC con manifestaciones centrales y periféricas, que desde el inicio debió ser manejado como tal. Por lo tanto, hay que considerar que no todo paciente con antecedente de uso de antipsicótico y elevación del CPK presenta un SNM, el cual se caracteriza por la aparición de rigidez intensa y fiebre elevada asociada a la toma de medicación generalmente neuroléptica (11). El diagnóstico de SNM debe ser de descarte (Tabla 1). En este caso la sobreingesta de biperideno y el posterior SAC explicaban el cuadro clínico. Además se tenía la información que desde hace 3 meses el

paciente no tomaba antipsicóticos lo que alejaría casi por completo el diagnóstico de SNM.

En este paciente el SAC se presentó con compromiso del sensorio, estupor y agitación psicomotriz. La hipertermia se puede ver en intoxicación por atropina y otras drogas anticolinérgicas, como el biperideno, y si es severa puede causar rabdomiólisis y elevación del CPK (10). La leucocitosis se puede ver en infecciones asociadas, también en estrés severo o se puede explicar por el uso de fármacos, así también como el compromiso hepático manifestado en este paciente. El paciente presentaba vómitos desde nueve horas previas al ingreso que lo llevaron a la deshidratación e hiponatremia severa. Ésta también explicaría la acidosis metabólica y la elevación de la CPK, la cual es muy sensible pero inespecífica pudiéndose elevar por múltiples causas, tales como ejercicio vigoroso, injurias, traumas, infarto de miocardio, convulsiones, fiebre, alteraciones electrolíticas, mixedema, y accidente cerebro-vascular, entre otros (12).

El tratamiento para el SAC, con síntomas severos como agitación o taquicardia, consiste en las medidas de soporte adecuadas, más fisostigmina 0,5 mg de aplicación lenta por vía intravenosa durante 5 minutos, con monitoreo electrocardiográfico, pudiendo repetirse la dosis si fuera necesario, hasta una dosis total de 2 mg (10). La administración debe ser monitorizada porque se pueden producir bradiarritmias y convulsiones. Se ha visto que este tratamiento puede controlar la agitación y revertir el delirio hasta en el 96% de los casos y es más efectivo y seguro que el uso de benzodiazepinas (13).

En este caso, no fue necesario aplicar la fisostigmina, puesto que ya había pasado la fase aguda, por lo que sólo nos limitamos a suspender la bromocriptina e iniciar tratamiento con un antipsicótico de segunda generación como la quetiapina, que tiene menor probabilidad de inducir síntomas extrapiramidales (14), además se continuó el uso de diazepam que permitió controlar la ansiedad.

Para disminuir el riesgo de que nuestros pacientes presenten abuso de biperideno se debe evitar el uso crónico y debe de ser discontinuado lo antes posible. Se ha visto que esta medida en pacientes con esquizofrenia en tratamiento con antipsicóticos de segunda generación y biperideno por más de 3 meses, generalmente no produce emergencia de los síntomas extrapiramidales y hay mejoría de la función cognitiva (15).

Se concluye que es muy importante, evaluar continuamente a un paciente que usa antipsicóticos y anticolinérgicos, como biperideno, ante la posibilidad de que desarrolle abuso o dependencia a este último medicamento. También es importante tener en cuenta que no toda elevación de la CPK y de la temperatura se debe a un SNM, el cual debe ser, como ya se mencionó, un diagnóstico de descarte. Antes debemos buscar otras causas que puedan explicar el cuadro. El SAC es un diagnóstico clínico y para ello es muy importante el antecedente de ingesta de anticolinérgicos y hacer una historia clínica detallada.

Correspondencia

Luis Fiestas Teque.

Av. Antares N° 158 - Dpto 101, Urb. San Roque. Santiago de Surco. Lima 33, Perú.

Correo electrónico: fiestasluis@hotmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Winklbaur B, Ebner N, Sachs G, Thau K, Fischer G. Substance abuse in patients with schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006; 8(1): 37-43.
2. Gjerden P, Bramness JG, Slordal L. The use and potential abuse of anticholinergic antiparkinson drugs in Norway: A pharmacoepidemiological study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 67(2): 228-33.
3. Nappo SA, García de Oliveira L, Van Der Meer Z, De Araujo E. Trihexyphenidyl (Artane): A brazilian study of its abuse. *Subst Use Misuse*. 2005; 40: 473-82.
4. Salin-Pascual RJ, Granados-Fuentes D, Galicia-Polo L, Nieves E, Gillin JC. Development of tolerance after repeated administration of a selective muscarinic M1 antagonist biperiden in healthy human volunteers. *Biol Psychiatry*. 1993; 33(3): 188-93.
5. Dose M, Tempel HD. Abuse potential of anticholinergics. *Pharmacopsychiatry*. 2000; 33(S1): 43-6.
6. Gillin JC, Sutton L, Ruiz C, Golshan S, Hirsch S, Warmann C, et al. Dose dependent inhibition of REM sleep in normal volunteers by biperiden, a muscarinic antagonist. *Biol Psychiatry*. 1991; 30(2): 151-6.
7. Carabaño I, Pelayo F, Gonzales J. Doctor, necesito un antídoto para su antídoto. Un caso de síndrome anticolinérgico por biperideno. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72: 368-9.
8. Hewer W, Biedert S. Delirium syndrome in biperiden poisoning. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1988; 54(6): 133-6.
9. Kastrup O, Eikmeier G, Gastpar M. Central anticholinergic intoxication syndrome. A contribution to the differential diagnosis of exogenous psychosis. *Dtsch Med Wochenschr*. 1991; 116(46): 1748-51.
10. Olson KR. Poisoning. En: Mc Phee SJ, Papadakis MA, Rabow MW. (editors). *Current medical diagnosis and treatment 2011*. 50 th Edition. New York: Lange Medical Books/Companies; 2011. URL disponible en: [http:// www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com). (Fecha de acceso: 12 de febrero del 2011).
11. American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona: Masson; 2002. p.887-90.
12. Ferri FF. Laboratory test and interpretation of results. En: Ferri FF. (Editor) *Ferri's Clinical Advisor 2010: Instant diagnosis and treatment*. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier; 2010.
13. Burns MJ, Linden CH, Graudins A, Brown RN, Flecher KE. A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. *Ann Emerg Med*. 2000; 35(4): 374-81.
14. Cohrs S. Sleep disturbances in patient with schizophrenia: impact and effect of antipsychotics. *CNS Drugs*. 2008; 22(11): 939-62.
15. Ogino S, Miyamoto S, Tenjin T, Kitajima R, Ojima K, Miyake M, et al. Effect of discontinuation of long-term biperiden use on cognitive function and quality of life in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35(1): 78-83.