

# EFECTOS NEUROLÓGICOS INDUCIDOS POR LA METOCLOPRAMIDA

J. Montilla Bono\*\* - E. Caro Cruz\*

*Centro de Diagnóstico  
y Tratamiento de la S.S., Jaén  
Director: Dr. J. López Medina  
Jefe Servicio: Dr. B. Esteban Velasco*

---

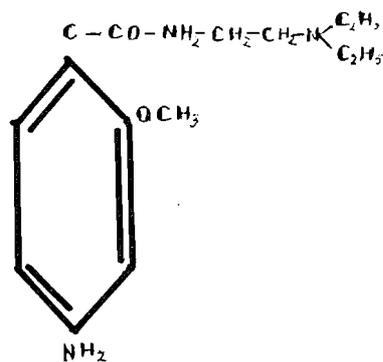
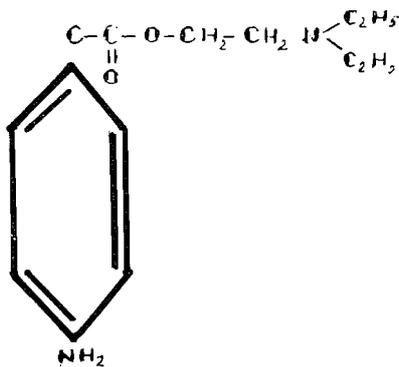
## A PROPÓSITO DE SEIS CASOS

---

Es la METOCLOPRAMIDA un fármaco diríamos que sensacional por sus particularidades tan originales.

Desde que inicia su importante carrera en el año 1953, en la Michel Thominet, la obtiene a partir de las ORTOPRAMIDAS, no deja de sorprender a fisiólogos y farmacólogos con acciones paradójicas.

Derivada del núcleo de la procaína y muy próxima al pronestyl y a la cloroprocaína, como vemos, tiene, en cambio, acciones farmacodinámicas bien diferentes.



\*\* Jefe Clínico Medicina Infantil.

\* Médico Adjunto Medicina Infantil.

Fue el profesor L. JUSTIN BESANCON, en 1957, quien descubre sus propiedades antieméticas, completándose sus características farmacodinámicas con los estudios y tesis de LAVILLE, JOSETT MARGARIT, con la colaboración de los profesores MALMEJAC y PAUL LECHAT, hasta que, finalmente, ya conocimos, en 1960, en la Clínica Cohcin Maurice Grivaux y demás colegas, iniciaron su experimentación clínica cuyos resultados conocimos a través de la Semaine des Hospitiaux.

Las particularidades de la Metoclopramida ha despertado, con razón, la curiosidad de los investigadores, planteando muchas interrogantes. Es por ello por lo que pensamos que los efectos neurotóxicos, que vamos a describir, pueden tener, aparte del interés puramente clínico para el pediatra, contribuyendo a esclarecer un cuadro de apariencias dramáticas y en realidad inocente —constituyen un reto más a la hora de interpretar el mecanismo de acción de este original fármaco, que nos sorprende con acciones tan paradójicas como provocar a la vez Hiperkinesia y Relajación—, un efecto parasimpatolítico y otro morfínico al parecer totalmente opuestos.

Por supuesto, no entra en nuestro ánimo la exposición de los aspectos farmacodinámicos de la Metoclopramida, que desde 1964 quedaron admirablemente descritos con los trabajos de BESANCON y LAVILLE. Sí, en cambio, reflejar un resumen de la situación actual, aún plagada de preguntas de difícil contestación.

Su acción anti-apomorfínica muy potente, está fuera de dudas y quedó bien establecida muy tempranamente.

Su área de acción se localiza en el suelo del cuarto ventrículo en la zona quimiosensible, en la «trigger zone» donde radica el centro del vómito. ¿Pero por qué la inhibición del centro del vómito lleva consigo la puesta en marcha de la actividad auperistaltógena? ¿Por qué produce isoperistaltismo y, en cambio, no estimula secreción clorhídrica? ¿Es que existen otros centros del peristaltismo diferentes de los núcleos del X Par? Parece como si del estudio de este fármaco se desprendiera esta posibilidad.

Por otra parte, los investigadores japoneses FUKIHARA y SHIMAMOTO, han puesto en evidencia un segundo mecanismo de acción a nivel local, sobre los beta receptores adrenérgicos.

Finalmente, después de los trabajos de JEFFERSON, habría que admitir que, a la puesta en marcha del peristaltismo tras el estímulo del tronco cerebral por la metoclopramida, se sumaría la liberación de sustancias humorales, puestas en evidencia tras sus espectaculares experiencias.

Particular interés reviste para la interpretación de las manifestaciones neurotóxicas que exponemos el trabajo de J. INGRAND y R. BOULU, «Estudio de la repartición de la metoclopramida marcada en el ratón» (en *Therapie* de 1970).

Nos describen los autores que «usando Metoclopramida uniformemente marcada al Tritium y preparada por el Centre d'Études de l'Energie Nucleaire de MOL. (Bélgica), llegan a las siguientes conclusiones. Tanto si se usa la vía oral, como la paraneal, el fármaco atraviesa la barrera hematoencefálica, mostrando su tropismo por sistema nervioso un carácter preferencial por el área postrema. *Se puede demostrar allí* su localización a los 15 minutos, si usa la vía intramuscular y algo después si la oral. *Llega a su máximo alrededor de la hora* disminuye a las seis horas para desaparecer totalmente después de las 24 horas.

Ritmo interesante de destacar, porque va a coincidir con lo observable en la marcha de las manifestaciones neurotóxicas que analizaremos.

Y, sin más dilaciones, queremos destacar que nuestras observaciones no experimentales sino clínicas, que se iniciaron en el año 72 y están respaldadas por la observación de un número de casos suficientemente expresivos, vienen a situarnos un poco en medio, un poco como árbitros, en la cuestión planteada por una parte entre FREEDMAN y GIARMAN, que en 1956 «emitían la hipótesis de un *paralelismo entre acción antiapomorfina y acción depresiva central*. Afirmaban estos autores que la zona quimiosensible (trigger-zone) sobre la cual actúa la apomorfina, está muy próxima y tal vez funcionalmente ligada a las áreas, que controlan las funciones vacuométricas, respiratorias *posturales* y aquellas que *regulan las funciones extrapiramidales*».

Estas ideas fueron confirmadas al siguiente año por CURVOISIER y DELAY, al comprobar la actividad psicotrópica de ciertos derivados de la phenotiazine, va unida a su antagonismo, a la apomorfina, a sus efectos neurolépticos y a sus efectos extrapiramidales. JANSE, igualmente, demuestra que todos los productos neurolépticos eran potentes antiapomorfínicos.

Por otra parte, PIERRE y CAHN señalan la ausencia de actividad antiapomorfínica de una phenorhicina de cadena lateral piperazínica con fuerte acción neuroléptica (*Patologie y Biologie*, Jun-Juillet de 1964).

En esta situación, LAVILLE, que tan importantes aportaciones ha tenido en la farmacología y estudios sobre la Metoclopramida, se lanza a un nuevo trabajo experimental:

Si la hipótesis de FREEDMAN y GIARMAN es cierta, la Metoclopramida, que posee tan potente acción *antiapomorfina*, le correspondería compartirla con una importante actividad *neuroléptica*.

El estudio experimental lo realiza aplicando los tests del Tige Tour-nante y el Test de la Traction en el ratón; y en test de la catalepsia en la rata.

Recuerda LAVILLE que el significado del test de la catalepsia ya había sido estudiado por Courvoisier, comprobando un paralelismo entre acción antiapomorfínica y catalepsia.

Pues bien, en la importante aportación experimental de LAVILLE parece demostrar, *una vez más*, los efectos *paradójicos de la Metoclopramida*, pues en un fármaco, de tan potente acción *antiapomorfínica*, no hay acción *neuroléptica*, rompiéndose el paralelismo sospechado por FREEDMAN y ratificado en numerosos fármacos de acción anti-apomorfínica.

Sin embargo, las aportaciones clínicas que a continuación comentaremos, *pensamos están un tanto en desacuerdo con los resultados experimentales de Claude Laville y en nuestra opinión ratifican la hipótesis del grupo de Freedman*, confirmando, aunque quizás con peculiaridades interesantes, que la Metoclopramida no escapa del todo al paralelismo entre ambas acciones neuroléptica y antiapomorfina.

---

## NUESTROS CASOS CLÍNICOS

---

Los primeros casos datan del año 1972 y el último de 1974, siendo relatados el pasado año en la Reunión de Pediatría de Andalucía Oriental, sesión de Almería.

El primero, un lactante de 7 meses.

Fue asistido fuera de horas de consulta, en situación de emergencia, con gran alarma familiar.

El diagnóstico se estableció muy rápidamente —diríamos a la inspección—, de forma intuitiva. La causa de esta rapidez conviene aclararla:

El lactante tenía un cuadro que nos recordó enseguida el provocado por la Flufenacina y del que ya teníamos una importante experiencia.

Al comprobar que no había tomado Flufenacina, pero sí una dosis moderadamente elevada de Metoclopramida, quedó anotada esta posibili-

dad, que después la evolución y futuros casos han confirmado plenamente.

La historia clínica se limitaba a un cuadro de vómitos al parecer banal relacionado con una dispepsia microbiana, en un niño sin antecedentes familiares ni personales, que tuviera intereses con un desarrollo psicomotor normal, que para el tratamiento de sus vómitos había tomado 15 a 20 miligramos de Primperan (no saben especificar si tres a cuatro cucharaditas del preparado en solución), con intervalos de 4 horas aproximadamente.

El lactante venía apirético con buen estado general, pero intermitentemente presentaba *importantes disquinesias que afectaban preferentemente a cuello hombro raquis y brazos adoptando actitudes que recuerdan los espasmos de torsión. Forzadas escoliosis, crisis oculógiras, extensión y pronación de brazos y manos y en algunos momentos protrusión de lengua y quizás dificultad en la respiración, pero nunca cianosis ni pérdida de conciencia.*

*Estos accesos de disquinesia hipertónica hipoquinética, duraban algo menos de un minuto, repitiendo rítmicamente.*

En la exploración, y pasado el acceso, el sensorio era normal, expresión buena, algo angustiada. Tono muscular en límites dudosos, con cierta hiperreflexia, no había rigidez de nuca y los signos de Kernig Brudzinski ctr., eran negativos. Tampoco había abombamiento de fontanela y la exploración oftalmológica no presentaba alteraciones, siendo las pupilas isocóricas normoreactivas, con un fondo de ojo normal con retina, vasos y bordes de papila bien definidos. Se practicaron las determinaciones de rutina en orina, sangre, leucogramas, glucemia, calcemia, fosfatemia, fosfatasas alcalinas, renunciando a la punción lumbar y a EEG, que en esta ocasión fue normal.

En estas circunstancias y pensando en un efecto colateral de la Metoclopramida, el lactante fue dejado simplemente en observación y *antes de las 24 horas, todo el cuadro había desaparecido, encontrándose el niño normal.*

Otros cuatro casos, un lactante de 6 meses, dos de siete meses y una de nueve meses, todos diagnosticados de primera impresión por lo expresiva de la sintomatología, una vez conocida y observada.

Todos ellos fueron estudiados siguiendo la misma norma en cuanto a exploraciones complementarias, en todos se investigó glucemias, calcemias, fosfatas, además hemograma y orina —sin que observáramos altera-

ciones de interés—. En todos se renuncia a la práctica de la punción lumbar, ante la seguridad que pasadas unas horas el cuadro se desvanecería, como así sucedió; y sólo nos resulta interesante destacar las alteraciones imprimidas en dos de nuestros casos en el EEG, en lo que pudimos comprobar un ritmo betamonótono y generalizado, en uno de ellos, a una frecuencia de 20 c/s y en otro a 16 c/s, muy similares al observado tras la ingesta de fenobarbital.

El último caso, ya en diciembre de 1974, fue una niña de *cuatro años*, de temperamento nervioso y muy lábil en lo emocional, que tomó tres cucharaditas de un preparado en gotas. A pesar de la diferencia de edad, el cuadro fue exactamente el mismo, aunque más aparatosas las disqui- nesias, las actitudes de lordosis, opistotonos, las crisis oculógiras, los movimientos de pronación y flexión de manos y en ocasiones la disartria, daban mayor dramatismo al cuadro, aunque nunca perdió conciencia y todo cedió antes de las 24 horas.

---

### **DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN**

---

En todos los casos, la vía de administración fue la oral. En ningún caso las dosis fueron desproporcionalmente elevadas, estando próximas aunque algo superiores a las recomendadas de 0'5 a 1 mg. kilo y día.

Los síntomas aparecieron siempre después de la tercera dosis alta administrada.

En los lactantes se manejó el preparado de Primperan, en solución para cucharaditas. Un niño también lactante de 9 meses, tomó Enzisomal Granulado, que lleva la metodolopramida en una proporción de 5 mgs. por cada 5 gramos de granulado. La niña de cuatro años tomó el preparado en gotas, pero administrado a cucharaditas.

Las dosis kilo, que calculamos siempre, fueron administradas en plazo inferior a las 24 horas, que osciló entre 8 a 12 horas, iniciándose la sintomatología casi siempre en la tercera toma.

En estas circunstancias, nuestros niños, con un peso entre 6 y 8 kilos, habían ingerido unos 15 miligramos (3 cucharaditas), lo que supone una dosis de 2 miligramos kilo.

No parece una dosis alta. Ya que dosis terapéuticas a *1 mgs. kilo y día hubiera* supuesto de 6 a 8 miligramos, incluso administrando dosis

de 1,5 miligramos, como algunos autores preconizan se llegaría a 12 miligramos, muy próxima a la que habían recibido estos niños.

*¿Es que se trata de un cuadro, más de hipersensibilidad, ligada a factores constitucionales, que de un genuino cuadro de intoxicación al alcanzar determinada dosis?*

Pensamos que es preciso analizar más detenidamente las dosis administradas. Para ello había que hablar de *miligramos kilo/hora* y no de *miligramos kilo/día*.

Pues, en todos nuestros casos, las dosis se administraron en un intervalo de tiempo entre 8 y 12 horas, o aún menos.

Así orientada y medida la dosificación, la dosis de Metoclopramida en miligramos kilo/hora podríamos situarla alrededor de 0'33 miligramos.

Los lactantes que presentamos, así como en la niña de cuatro años, los 15 ó 20 miligramos de metoclopramida, se administraron en 8 a 12 horas, lo que supondría una dosis miligramos kilo/hora, de 1'2 a 1'4 miligramos, es decir, unas cuatro veces superior a la terapéutica.

Parece desprenderse de nuestro razonamiento, que habría que contar más con un *efecto neurotóxico específico para determinadas dosis, que con una ocasional hipersensibilidad*.

---

## CONCLUSIONES

---

Las dosis de 1'25 a 1'5 miligramos kilo/hora de Metoclopramida, son capaces de desencadenar un cuadro neurotóxico.

En el equipo sus manifestaciones las describimos como *crisis posturales de la Metoclopramida*.

Con ello pretendemos huir de cualquier semejanza, con las crisis epilépticas y también de las manifestaciones coreo-atetósicas, no sólo por su fenomenología bien distinta, sino porque, en una *interpretación neuropatogénica*, que intuimos por cuanto se sabe de la *distribución de la Metoclopramida en el área postrema* y por las *peculiaridades de estas crisis posturales rítmicas*, intuimos posiblemente más relacionadas con la *formación reticular que los núcleos de la base*.

También quizás tenga algún interés destacar cómo en las intoxicaciones observadas por la Flufenacina, mucho más antiguas y conocidas,

predomina el carácter *Hipertónico-Hiperquinético*, mientras en las crisis posturales de la metoclopramida domina el carácter *Hipertónico-Hipoquinético*.

Así mismo, el valor diagnóstico del EEG, en algunos casos por la presencia de *ondas rápidas de la banda beta* de carácter generalizado, monótono puntiagudo, sustituyendo de forma inequívoca al trazado lento de la infancia.

Finalmente, el *buen pronóstico, su fácil diagnóstico y la desaparición total sin dejar secuelas en un intervalo inferior a 24 horas*.