

13. Herzog AG, Frye CA. Seizure exacerbation associated with inhibition of progesterone metabolism. *Ann Neurol*. 2003;53:390–1.
14. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol*. 2008;7:354–61.
15. Kvisvik EV, Stovner LJ, Helde G, Bovim G, Linde M. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: The MIGRA-study. *J Headache Pain*. 2011;12:443–51.

J. Gazulla^{a,*}, A. Betancourt^b y L. Mata-Gazulla^c

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Servicio de Neurología, Clínica Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca, Colombia

^c Clínica Psiquiátrica Padre Menni, Pamplona, Navarra, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josegazulla@gmail.com (J. Gazulla).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.12.008>

0213-4853/

© 2017 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Neurología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Síndrome de Pisa agudo tras tratamiento con betahistina en un paciente con deterioro cognitivo leve[☆]



Acute Pisa syndrome secondary to betahistine treatment in a patient with mild cognitive impairment

Sr. Editor:

La betahistina es un fármaco oral análogo de la histamina que se usa comúnmente para el tratamiento del vértigo episódico y otras disfunciones del oído interno debido a sus propiedades vasodilatadoras¹. Cefalea, confusión, náuseas, dispepsia e hipotensión son algunos de los efectos secundarios, pero hasta la fecha solo se ha descrito un caso de distonía aguda² y otro de distonía tardía³ en relación con este fármaco, pero ninguno en forma de síndrome de Pisa (SP).

El SP es una postura distónica anormal del tronco, en el que existe una inclinación lateral con algún grado de rotación axial. La descripción original la llevó a cabo Ekbom et al. en 1972, en pacientes que tomaban antipsicóticos⁴. Desde entonces, otros fármacos han sido postulados como posibles causas de SP, como son los antieméticos, antidepressivos, benzodiacepinas, inhibidores de la colinesterasa y casi todos los fármacos dopaminérgicos^{5,6}. Además, se ha descrito en diversas enfermedades neurodegenerativas e hidrocefalia normotensiva, siendo los restantes idiopáticos^{5,7,8}.

Describimos el caso de una mujer de 76 años, con episodios previos de vértigo, y deterioro cognitivo leve de un año de evolución seguido en otro centro hospitalario, con neuroimagen sugestiva de hidrocefalia a presión normal, que acudió al servicio de urgencias por presentar una desviación lateral de tronco hacia la izquierda de inicio agudo tras una dosis única de 16 mg de betahistina para tratar un episodio de vértigo similar a episodios previos, sin ninguna otra

sintomatología. No existía ingesta de ningún otro fármaco. El examen físico general fue normal, y a la exploración neurológica solo se evidenció una inclinación del tronco hacia la izquierda sin alteración en las maniobras vestibulares, manteniendo una postura truncal anómala, con el resto del examen neurológico normal. La TAC craneal mostró atrofia cortical leve y aumento del volumen de los ventrículos sin signos de trasudado. Tras retirar la betahistina, la postura anómala se resolvió en las siguientes 24 h, quedándose completamente asintomática. Tras el alta se perdió el seguimiento.

La exposición previa a un fármaco es un criterio indispensable para mostrar una relación causal de un posible efecto secundario, pero también debería reunir plausibilidad biológica, consistencia y fuerza de asociación estadística⁹. La reproducibilidad apoyaría la asociación, pero los principios éticos deben prevalecer en la labor médica, por lo que en este caso no se consideró otro intento. Así, la sospecha clínica y comunicación son cruciales para advertir de su existencia, aunque con las limitaciones de ser una observación clínica aislada. Posteriormente, la causalidad tiene que ser verificada.

Por tanto, esta es la primera observación de un SP tras una dosis de betahistina de 16 mg, en una paciente con diversas peculiaridades a mencionar. En primer lugar, estaba en seguimiento en otro centro a causa de un deterioro cognitivo leve que podría estar en relación con una enfermedad de Alzheimer o una hidrocefalia normotensiva, a la vista de los hallazgos clínicos y de neuroimagen. Ambos trastornos han sido descritos como potenciales causas de SP, así como existe la posibilidad de coexistencia de enfermedad de Alzheimer en pacientes con hidrocefalia a presión normal^{8,10}. En segundo lugar, un inicio agudo con recuperación completa posterior tras retirada del fármaco, indicaría un posible nexo. Tercero, la paciente narraba varios episodios de vértigo años atrás de las mismas características tratados con betahistina, sin ocurrir la desviación de tronco.

La fisiopatología del SP se desconoce con exactitud. Se ha sugerido que las instauraciones agudas y subagudas de SP tras la ingesta de fármacos puedan ser fenómenos similares a la distonía debido a la buena respuesta a anticolinérgicos o reducción del fármaco relacionado, sugiriendo un desequilibrio entre dopamina y colina⁵. Además, fármacos que actúan sobre otros neurotransmisores como la noradrenalina y serotonina podrían estar implicados pero

[☆] Este trabajo fue presentado en la reunión anual de la SEN como comunicación tipo póster en noviembre de 2015.

su mecanismo es desconocido⁶. Las formas crónicas de SP se han descrito en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson. Entre los posibles mecanismos sugeridos se encuentran alteraciones en el control sensorial propioceptivo, hipofunción vestibular periférica, alteración de la verticalidad visual subjetiva e incluso problemas musculoesqueléticos⁵.

En cambio, en la enfermedad de Alzheimer, solo se ha descrito un caso de SP con confirmación anatomopatológica sin exposición farmacológica previa, en el que los mecanismos subyacentes resultan una incógnita⁸. En la hidrocefalia normotensiva, se ha sugerido que los síntomas pueden estar relacionados con el flujo sanguíneo periventricular comprometido, descenso de los niveles de dopamina en la sustancia negra e incluso daño en las neuronas estriatales gabaérgicas⁷. En nuestro caso, este mecanismo podría estar implicado, pero el comienzo agudo tras la ingesta y la recuperación completa tras retirada del fármaco van en contra de un mecanismo aislado. El sistema histaminérgico podría ser una explicación complementaria, actuando la betahistina como un desencadenante del SP en esta paciente. Es importante mencionar que en los episodios de vértigo previos en los que tomó betahistina no produjeron un SP.

Por ello, sugerimos que la aparición del deterioro cognitivo leve podría condicionar los efectos de la betahistina, desequilibrando los sistemas de neurotransmisores implicados en el control postural desencadenando un SP.

En modelos animales, la betahistina actúa como un agonista parcial del receptor de histamina H₁, aumentando el flujo en el sistema vestibular, incrementando el recambio de histamina y promoviendo la liberación de histamina en el sistema nervioso central a través del antagonismo del receptor H₃¹¹. Concretamente, existe gran concentración de receptores H₃ en el estriado de ratones, describiéndose interacciones entre los receptores H₃, y dopaminérgicos D1 y D2, respectivamente. Se han observado efectos antagonistas postsinápticos, resultando un agonismo H₃ en inhibición de la actividad motora, mientras que el antagonismo H₃ potenciaría la actividad motora a través de la coactivación de los receptores D1 y D2¹². En relación con las observaciones previas, los efectos antidistónicos de los fármacos antagonistas de receptores H₁ como la difenhidramina sugieren una implicación de la histamina en distonía. En cambio, existen limitados casos de distonía por betahistina en la literatura, a pesar de que es un fármaco comúnmente usado en nuestro medio para tratamiento del vértigo^{2,3}.

En conclusión, en esta paciente con deterioro cognitivo leve amnésico, sugerimos que la betahistina podría haber desequilibrado las vías vestibulares, circuitos estriatales o incluso ambos, produciendo la desviación truncal y actuando como desencadenante del SP.

Bibliografía

1. Fischer AJ. Histamine in the treatment of vertigo. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1991;479:24–8.
2. Mascías J, Pérez OS, Chaverri D, Mora JS. Acute dystonia secondary to treatment with betahistine. *Neurologia.* 2000;15:417.
3. De Riu G, Sanna MP, de Riu PL. An elderly female patient with tardive oromandibular dystonia after prolonged use of the histamine analog betahistine. *J Clin Neurosci.* 2010;17:1330–1.
4. Ekblom K, Lindholm H, Ljungberg L. New dystonic syndrome associated with butyrophenone therapy. *Z Neurol.* 1972;202:94–103.
5. Michel SF, Oscar AC, Correa TES, Alejandro PL, Micheli F. Pisa syndrome. *Clin Neuropharmacol.* 2015;38:135–40.
6. Guerrero AM, Llamas S, Murcia FJ, Ruiz J. Acute Pisa syndrome after administration of a single dose of mirtazapine. *Clin Neuropharm.* 2013;36:133–4.
7. Leon-Sarmiento FE, Pradilla G, del Rosario Zambrano M. Primary and reversible Pisa syndrome in juvenile normal pressure hydrocephalus. *Acta Neuropsychiatr.* 2013;25:57–60.
8. Tariot PN, Pendlebury W, Hamill R. Pisa syndrome without neuroleptic exposure in a patient with dementia of the Alzheimer type: A follow-up report. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1997;10:130.
9. Hill AB. The environment and disease: Association or causation. *Proc R Soc Med.* 1965;58:295–300.
10. Golomb J, Wisoff J, Miller DC, Boksay I, Kluger A, Weiner H, et al. Alzheimer's disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: Prevalence and shunt response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68:778–81.
11. Arrang JM, Garbarg M, Quach TT, Dam Trung Tuong M, Yeramian E, Schwartz JC. Actions of betahistine at histamine receptors in the brain. *Eur J Pharmacol.* 1985;111:73–84.
12. Ferrada C, Ferré S, Casadó V, Cortés A, Justinova Z, Barnes C, et al. Interactions between histamine H₃ and dopamine D₂ receptors and the implications for striatal function. *Neuropharmacology.* 2008;55:190–7.

R. López-Blanco^{a,*}, M.P. Guerrero-Molina^a,
J. González-de la Aleja^b y J. Ruiz-Morales^a

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Sección de Electroencefalografía, Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: robretolb@gmail.com
(R. López-Blanco).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.01.008>
0213-4853/

© 2017 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Neurología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).