



CARTA AL EDITOR

Síndrome de dolor regional complejo y fibromatosis palmar secundarios a tratamiento con primidona



Complex regional pain syndrome and palmar fibromatosis secondary to treatment with primidone

Sr. Editor,

El tratamiento con primidona no suele asociarse a síndrome de dolor regional complejo (SDRC); no obstante, se han descrito 6 casos de SDRC y fibromatosis en diferentes regiones (palmar, plantar, hombro) por fenobarbital^{1,2}.

Presentamos un caso de un paciente que es diagnosticado de SDRC en mano izquierda y que se encuentra en tratamiento con primidona.

Caso clínico. Varón de 70 años, diabético tipo 2, dislipémico, fumador de 7-11 cigarrillos al día y diagnosticado de temblor esencial desde hace 5 años en tratamiento con primidona de forma ascendente, estando en la actualidad en tratamiento con Mysoline (1-1-1/2). Se encuentra en seguimiento en las consultas de reumatología por un síndrome de dolor regional complejo (SDRC), desde donde es remitido a nuestra consulta de neurología para valorar una posible interacción con la primidona.

Refiere que desde hace 6 meses presenta enlentecimiento motor y que ha comenzado con dolor, rubor, tumefacción y limitación de la flexoextensión en dedos de la mano izquierda, momento en el que le diagnostican de SDRC. En la exploración presenta limitación importante para la flexoextensión por una rigidez muy marcada, sugerente de una fibromatosis palmar e inicio de enfermedad de Dupuytren bilateral de predominio izquierdo. El dolor se ha tratado con bloqueos del nervio mediano y fisioterapia.

En la exploración neurológica el paciente muestra bradi-psiquia, acinesia leve en mano izquierda, sin temblor, siendo la marcha aceptable con buen braceo.

En base a los hallazgos y sospechando una encefalopatía y fibromatosis palmar por primidona, se suspendió la misma y mediante analítica, RM craneal y Data-Scan se descartaron causas neurológicas primarias de la misma.

Al mes de la retirada del tratamiento, presentó mejoría importante de la encefalopatía, la fibromatosis palmar y el SDRC, y 6 meses tras la retirada estaba prácticamente asintomático.

Se han descartado razonablemente causas metabólicas, reumatológicas primarias y neurodegenerativas.

La importancia del estudio de los posibles efectos e interacciones de la primidona radican en que es uno de los fármacos de primera elección en el tratamiento del temblor esencial. El mecanismo de acción de la primidona no se conoce con certeza, pero se cree que se debe al efecto de uno de sus metabolitos, el fenobarbital. Este actúa aumentando la duración de apertura de los canales de cloro en los receptores GABA, cuyo resultado es un aumento del umbral convulsivo³. Hurst et al.⁴ postularon que la terapia con medicamentos antiepilépticos causaba una disminución de la prostaglandina E, que a su vez podría permitir la contracción de los miofibroblastos palmares y provocar la contractura de Dupuytren. Recientes trabajos han propuesto mecanismos neuroinflamatorios relacionados con la inmunidad celular (citoquinas proinflamatorias, TNF-alfa, etc.) en este proceso y se ha especulado cierto mecanismo modulador de esos mismos procesos neuroinflamatorios⁵. De esta forma, la inhibición del TNF-alfa puede prevenir la progresión o la recurrencia de la enfermedad de Dupuytren. Actualmente se desconoce el mecanismo fisiopatológico de este efecto secundario de la primidona.

La primidona presenta unos efectos secundarios conocidos, como mareo, confusión y dificultad para el control motor. Se sabe que los pacientes tratados con primidona por epilepsia sufren menos intolerancia al fármaco que aquellos tratados por temblor esencial. Una de las hipótesis más aceptadas que explica esto es la diferencia de edad, dado que los pacientes tratados por epilepsia son generalmente más jóvenes. Se piensa que pueden influir la función hepática y renal, el agua corporal e incluso la función cognitiva de estos pacientes⁶.

Aunque desde 1925⁵ se conoce la asociación entre el uso de barbitúricos y la aparición de rigidez en las articulaciones, no fue hasta 1941 que Lund⁷ demostró tal asociación. Además, se ha visto que el fenobarbital puede llegar a dar lugar a diversas enfermedades del tejido conectivo, como el síndrome de Ledderhose u otros síndromes asociados, como contracturas de Dupuytren, hombro congelado, enfermedad de Peyronie o síndrome de dolor regional complejo. Se ha

visto que esto puede ocurrir desde los 3 meses hasta los 20 años tras la introducción del medicamento, siendo esta patología dosis-dependiente y desapareciendo con la retirada del fármaco¹. En los tres casos en los que apareció una posible interacción se vio que las reacciones secundarias aparecieron a los 20, 5 y 6 años, respectivamente, de iniciar el tratamiento con fenobarbital¹.

Como hemos mencionado, no hemos encontrado casos de SDRC relacionados con la primidona, pero sí en otras afecciones del tejido conectivo, como un caso descrito por Vasconcellos et al.⁸ en el año 2019, donde un paciente de 71 años sufrió fibrosis de la fascia palmar (Dupuytren), de la fascia plantar (Ledderhose) y de la túnica albugínea (enfermedad de Peyronie) y que revirtieron al año de suspender la primidona por temblor esencial.

En 1989, Mattson et al.⁹ revisaron 622 pacientes tratados con antiepilépticos que desarrollaron trastornos del tejido conectivo. Hasta el 6% de los pacientes tratados con barbitúricos desarrollaron alteraciones del tejido conectivo. De ellos, 4 estaban en tratamiento con primidona y tenían edades comprendidas entre los 43 y los 67 años. Tres padecieron «hombros congelados» entre los 8 y los 28 meses del inicio del tratamiento. El cuarto paciente padeció enfermedad de Dupuytren a los 6 meses del inicio del tratamiento. Todos mejoraron tras la retirada del tratamiento en los primeros 4 meses. Se ha descrito la mejoría parcial espontánea de este efecto secundario con el tiempo de tratamiento en los pacientes tratados con fenobarbital. Pero en una búsqueda bibliográfica solo hemos encontrado una publicación de 4 pacientes con distrofia simpático-refleja (DSR, como antes se conocía al SDRC) y tratamiento antiepiléptico², tres de ellos por fenobarbital y el cuarto por carbamazepina y valproato. Todos los pacientes tenían afectación de hombro y mano, que en dos era bilateral y uno tenía afectación de pie ipsilateral. Dos pacientes no respondieron a un cambio en el tratamiento, pero todos mejoraron con un ciclo de prednisona. Un paciente con DSR asociado a fenobarbital recayó en una nueva exposición inadvertida a secobarbital.

Queremos llamar la atención sobre este efecto secundario (SDRC) de la primidona, que puede aparecer 5 años después del inicio del tratamiento y que es potencialmente reversible si es detectado a tiempo.

2. Falasca GF, Toly TM, Reginato AJ, Schraeder PL, O'Connor CR. Reflex sympathetic dystrophy associated with antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1994;35:394–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02450.x>. PMID: 8156963.
3. Lenka A, Louis ED. Primidone intolerance in essential tremor: Is it more than just age? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2021;11:57, <http://dx.doi.org/10.5334/tohm.672>. PMID: 35070493; PMCID: PMC8719469.
4. Hurst LC, Badalamente MA, Makowski J. The pathobiology of Dupuytren's contracture: Effects of prostaglandins on myofibroblasts. *J Hand Surg*. 1986;11:18–22.
5. Verjee LS, Verhoeckx JS, Chan JK, Krausgruber T, Nicolaidou V, Izadi D, et al. Unraveling the signaling pathways promoting fibrosis in Dupuytren's disease reveals TNF as a therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:E928–37, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1301100110>. PMID: 23431165; PMCID: PMC3593900.
6. Maillard G, Renard G. Un nouveau traitement de l'épilepsie. *Presse Med*. 1925;20:1–4.
7. Lund M. Dupuytren's contracture and epilepsy. *Acta Psychiatr Scand*. 1941;16:465–92.
8. Vasconcellos LFR, Nassif D, Spitz M. Dupuytren, Ledderhose, and Peyronie diseases after primidone use for essential tremor. *Neurologist*. 2019;24:150–1, <http://dx.doi.org/10.1097/NRL.0000000000000240>. PMID: 31478998.
9. Mattson RH, Cramer JA, McCutchen CB. Barbiturate-related connective tissue disorders. *Arch Intern Med*. 1989;149:911–4. PMID: 2705840.

C. Utrilla-Pérez, M.C. Mateos-de Pablo
y C. Guijarro-Castro*

Facultad de Medicina, Universidad CEU San Pablo, Hospital Universitario Sanchinarro, Madrid, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: cristina.guijarro@sen.es
(C. Guijarro-Castro).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2023.10.001>
0213-4853/ © 2024 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Strzelczyk A, Vogt H, Hamer HM, Krämer G. Continuous phenobarbital treatment leads to recurrent plantar fibromatosis. *Epilepsia*. 2008;49:1965–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01684.x>. PMID: 18513351.