



CARTA CIENTÍFICA

Parkinsonismo inducido por fármacos



Drug-induced Parkinsonism

Introducción

Se ha afirmado que el parkinsonismo inducido por fármacos (DIP) es la causa más prevalente de parkinsonismo secundario en la práctica clínica en el mundo occidental. Desde las primeras descripciones a principios de la década de 1950, la prevalencia de DIP parece estar aumentando y acercándose a la de la enfermedad de Parkinson idiopática (iPD), debido al envejecimiento de la población y al aumento de la polifarmacoterapia¹. Los factores de riesgo para desarrollar DIP incluyen: edad avanzada, género femenino, dosis y duración del tratamiento, tipo de agente utilizado, deterioro cognitivo, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, discinesia tardía y trastorno del movimiento preexistente². En la mayoría de los pacientes el parkinsonismo es reversible al suspender el fármaco que lo ocasiona, aunque pueden pasar varios meses hasta resolverse completamente y en algunos pacientes incluso puede persistir. En este caso es necesario considerar la posibilidad de iPD que ha sido desenmascarada por el fármaco precipitante, y el tratamiento con agentes dopaminérgicos puede estar justificado³. El DIP afecta negativamente a la calidad de vida debido a mayor riesgo de producir discapacidad en pacientes mayores, y es potencialmente reversible⁴, lo que destaca la importancia del reconocimiento temprano de esta enfermedad.

Casos clínicos

Caso 1

Mujer de 82 años, independiente en actividades básicas e instrumentales, acude en 2 ocasiones al servicio de urgencias por síncope. Hace 4 meses fallece su esposo. Dos meses más tarde acude a su médico de atención primaria para valoración de duelo. Comienza con toma de 3 mg de bromazepam y 50 mg de sertralina al día. Niega la toma de nuevos fármacos o productos de herbolario ni que haya tenido un cambio de dosis en las semanas anteriores y posteriores. Un mes después su familia detecta inexpressividad facial, apatía, lentitud de movimientos, temblor, caídas de repetición (más de 3 en menos de 2 meses), sin clara relación con ortostatismo. Comienza a limitar las salidas a exteriores por miedo a caer, y necesita ir en silla de ruedas para desplazamientos. No presenta fiebre, sudoración, ni clínica infecciosa.

Abreviaturas: CCB, antagonistas del calcio; DIP, parkinsonismo inducido por fármacos; EPS, efectos secundarios extrapiramidales; iPD, enfermedad de Parkinson idiopática; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

En la exploración física destaca hipomimia, arrastre de los pies, aumento de la base de sustentación, distonía cervical, bradicinesia, temblor postural distal y rigidez en rueda dentada.

Como antecedentes médicos: hipertensión arterial y dislipidemia. Tratamiento previo: ácido acetilsalicílico 100 mg/día, omeprazol 20 mg/día, simvastatina 20 mg en la cena, valsartán/amlodipino 160/5 mg en el desayuno y amlodipino 2,5 mg en la cena.

En las 2 visitas a urgencias se le realizó una TC craneal sin enfermedad aguda, destacando hipodensidades tanto parcheadas en la sustancia blanca periventricular como puntiformes en la región gangliocapsular. El hemograma y la bioquímica general resultaron sin datos patológicos, el sedimento urinario fue negativo y en la radiografía de tórax no hubo hallazgos significativos. El ECG, que mostraba ritmo sinusal a 67 lpm, no tuvo alteraciones de la repolarización. Se avisó a Geriatria para la valoración de caídas y deterioro funcional.

Se diagnostica de síndrome rígido-hipocinético simétrico bilateral, de probable etiología iatrogénica. Se recomienda retirar, en pauta descendente: bromazepam (suspendido al 4.º día), valsartán/amlodipino (suspendido desde el 1.º día), sertralina (suspendido al 4.º día), omeprazol (pauta descendente de 2 meses hasta la retirada).

A los 10 días la paciente únicamente mantenía temblor postural distal en los miembros superiores que, 7 días más tarde, se resolvió. No precisó ayudas técnicas para la deambulación desde el 4.º día tras el ajuste de fármacos. Al mes la paciente vuelve a salir sola a la calle, con un buen estado anímico. No ha vuelto a presentar caídas.

Caso 2

Una médica de residencia remite a consulta externa de Geriatria a una mujer de 71 años que presenta deterioro funcional progresivo que ha pasado a severo hace unos 10 días. Presenta rigidez en tubo de plomo y bradicinesia generalizada que obliga a desplazamientos en silla de ruedas. La paciente precisa ayuda para comer por temblor distal en ambos miembros superiores, habla monótona, incontinencia fecal aguda, así como trastorno adaptativo reactivo en relación con dependencia, insomnio y alteración clara de la memoria reciente.

Diagnosticada de trastorno bipolar hace más de 20 años, precisó de 6 sesiones de terapia electroconvulsiva en un episodio de depresión delirante, con remisión completa. Es hipertensa, con obesidad mórbida; refiere seguimiento en consulta privada de neurología, donde le diagnostican una posible hidrocefalia normotensiva. En la TC craneal de hace un mes no se observa proceso patológico agudo, pero sí signos compatibles con microangiopatía de pequeño vaso.

Se encuentra en tratamiento con ácido acetilsalicílico 100 mg/día, omeprazol 20 mg/día, simvastatina 10 mg en la cena, amlodipino 5 mg en el desayuno, quetiapina 200 mg en el

desayuno y la cena, pregabalina 75 mg cada 8 horas, oxcarbacepina 300 mg cada 12 horas (reintroducido hace 3 meses), losartán potásico 100 mg en el desayuno, bromazepam 3 mg cada 8 horas.

Se diagnostica de parkinsonismo de probable etiología iatrogénica. Se recomienda suspender: oxcarbacepina, pregabalina, amlodipino y omeprazol. Se reduce la dosis de quetiapina a 25 mg en el desayuno y la cena, bromazepam a 1,5 mg en el desayuno y la cena. Se introduce gabapentina de 300 mg en la comida y la cena. Debe ser incluida en sesiones de terapia ocupacional y fisioterapia.

Al mes de la visita la paciente camina con bastón y recupera la continencia de esfínteres. No presenta rigidez ni temblor. La paciente refiere mejora clara funcional a los 15 días del cambio de medicación. Ha adelgazado 8 kg, sobre todo del perímetro abdominal, debido a la mejora en las ingestas compulsivas que presentaba previamente. Practica deporte a diario. Refiere encontrarse muy bien y ha vuelto a escribir libros.

Discusión

Los principales agentes causantes de DIP son los antagonistas del receptor de la dopamina⁵, pero la lista de medicamentos sin un mecanismo de acción tan conocido y directo es grande (tabla 1). Todos los antipsicóticos, incluidos los atípicos, pueden producir parkinsonismo. Aunque muchos medicamentos causan parkinsonismo de una manera relacionada con la dosis, existe una enorme variación en la susceptibilidad individual¹.

Tabla 1
Fármacos implicados en la inducción o agravamiento de un parkinsonismo

Neurolépticos
Fenotiacinas ^a : tiorizadina ^b , prometacina ^b , clorpromacina ^b , flufenacina ^b , perfenacina ^b , trifluorpromacina, mesoridacina, piperacetacina, acetofenacina, trimepracina, procloperacina, tiethylperacina ^b
Butirofenonas ^a : haloperidol ^b , flupentixol ^b , droperidol, triperidol
Fenilbutilpiperidinas ^a : pimocida ^b , fluopirideno, molindona
Ortopramidas y benzamidas sustituidas ^a : sulpirida ^b , alizaprida, tiaprida ^b , veraliprida ^b , metoclopramida ^b , cleboprida ^b
Dibenzacepina: loxapina
Benzoquinolicinas ^a : tetrabenacina ^b
Derivados de la rauwolfia ^a : reserpina
Neurolépticos atípicos
Clozapina ^b , clotiapina ^{a,b} , risperidona ^{a,b} , olanzapina ^{a,b} , quetiapina ^b , remoxiprida, sertindol, zotepina, amisulpirida ^b , aripiprazol ^{a,b} , ciprasidona ^b
Antagonistas del calcio
Flunaricina ^{a,b} , cinaricina ^{a,b}
Nifedipina ^b , diltiazem ^b , amlodipino ^b , manidipino, verapamil ^b
Antiepilépticos
Fenitoína ^b , ácido valproico ^b , levetiracetam ^b
Antiarrítmicos
Amiodarona ^{a,b} , procaína, mexiletina, aprindina
Opiáceos
Petidina
Hipotensores
Metildopa, captopril ^b
Tranquilizantes y antidepresivos
Sales de litio ^{a,b} , buspirona ^b , trazodona ^b
ISRS (fluoxetina ^b , fluvoxamina ^b , paroxetina ^b , sertralina ^b , citalopram ^b) y mixtos de dopamina y noradrenalina (bupropión)
Inhibidores de monoaminoxidasa A (fenelcina, moclobemida)
Amoxapina, loracepam ^b , diacepam ^b , pirlindona
Otros
Buformina, cimetidina, trimetacina ^{a,b} , anfetaminas
Piridostigmina, betanecol
Amfotericina B, cefaloridina, cotrimoxazol ^b , aciclovir ^b , cloroquina
Naproxeno ^b , sulindac ^b , flurbiprofeno ^b
Anticonceptivos ^b , medroxiprogesterona, levotiroxina ^b , adrenalina ^b
Indeloxacina ^b , citarabina ^b , vidarabina ^b , ciclosporina ^b , tacrolimus ^b , ciclofosfamida ^b , bisulfano ^b , 5-fluorouracilo ^b , doxorubicina ^b
lovastatina ^b , etanol ^b

^a Hay más evidencia o frecuencia de DIP asociado.

^b Más frecuentemente empleados en la práctica actual.

Debido a la mejora neurológica tras la retirada de varios fármacos, a continuación se menciona la revisión bibliográfica en torno a DIP por dichos fármacos.

La sertralina, en artículos clásicos de los años 90, no se asociaba con DIP. Incluso se estudió que sertralina tiene un efecto negativo en la recaptación de dopamina. Sin embargo, reportes más recientes han descrito DIP en pacientes con sertralina, así como con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)⁵. El mecanismo de DIP por ISRS no está claro, pero probablemente involucre una inhibición serotoninérgica de las vías dopaminérgicas. Los ISRS también pueden afectar el metabolismo y la disponibilidad de otros fármacos con potencial para DIP, lo que aumenta el riesgo de DIP en pacientes con polifarmacia. Lo contrario también es posible: otros medicamentos pueden alterar los efectos de los ISRS y aumentar el riesgo de DIP. Por ejemplo, un paciente con fluoxetina desarrolló DIP solo después de la adición de cimetidina⁶.

Se observan efectos secundarios extrapiramidales (EPS) en casi el 80% de los pacientes expuestos a neurolépticos, y el DIP se produce en casi una cuarta parte de los pacientes. Risperidona, olanzapina, quetiapina y clozapina son algunos de los agentes más nuevos (también conocidos como agentes antipsicóticos atípicos) que tienen un menor riesgo de EPS que los agentes «típicos». No todos los agentes atípicos tienen el mismo riesgo reducido de EPS. Se sugiere que el bloqueo comparativo de diferentes tipos de neurotransmisores puede explicar las diferencias en el riesgo de DIP con fármacos neurolépticos. El doble bloqueo de los receptores D2 y serotonina (5-HT_{2A}) que ejercen los neurolépticos atípicos puede reducir el riesgo de DIP⁷.

El primer y único caso de DIP por oxcarbacepina fue publicado en 2009⁸; una mujer de 38 años recibió 900 mg de oxcarbacepina por neuralgia del trigémico, con DIP secundario, que se resolvió completamente a las 2 semanas de la retirada del anticonvulsivante y estabilizador del ánimo.

El parkinsonismo es un efecto secundario bien conocido de algunos antagonistas del calcio (CCB), principalmente flunarizina y cinarizina. También se ha informado con otros CCB menos inductores de DIP, como diltiazem, verapamil y manidipino. Amlodipino es un CCB de la clase dihidropiridina, que se usa en el tratamiento de la hipertensión arterial y la angina de pecho. El primer caso publicado de DIP por amlodipino fue en 1995 por neurólogos del Hospital de Segovia, donde 4 meses después de la retirada de amlodipino (único tratamiento del paciente) el examen neurológico no reveló signos de parkinsonismo⁹.

Como conclusiones, cabe como posibilidad en el caso 1 que la introducción de sertralina y bromazepam potenciara los efectos de DIP del amlodipino, y tras suspender inductores y bajar dosis de amlodipino desapareciera la clínica. O bien, la introducción de sertralina (mayor evidencia y a dosis mayor que bromazepam) en una mujer de edad avanzada con polifarmacia fuera la causa del DIP. En el caso 2 es altamente probable que la reintroducción de oxcarbacepina actuase como inductor aumentando los síntomas de DIP ya presentes por la toma crónica de quetiapina a altas dosis más un calcioantagonista. Cabe destacar la mejora clínica tan marcada y la reversibilidad del deterioro funcional secundario al trastorno del movimiento tras retirar/bajar la dosis de fármacos.

Bibliografía

- López-Sendón JL, Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism in the elderly: Incidence, management and prevention. *Drugs Aging*. 2012;29:105-18.
- Alvarez MV, Evidente VG. Understanding drug-induced parkinsonism: Separating pearls from oysters. *Neurology*. 2008;70:32-4.
- Marti Masso JF, Poza JJ. Drug-induced or aggravated parkinsonism: Clinical signs and the changing pattern of implicated drugs. *Neurología*. 1996;11:10-5.
- Caligiuri MR, Jeste DV, Lacro JP. Antipsychotic-Induced movement disorders in the elderly: Epidemiology and treatment recommendations. *Drugs Aging*. 2000;17:363-84.

5. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Mielke MM, Rocca WA. Incidence and time trends of drug-induced parkinsonism: A 30-year population-based study. *Mov Disord.* 2017;32:227–34.
6. Moro-de-Casillas M, Riley D. Antidepressants. En: Factor S, Lang A, Weiner W, editores. *Drug induced movement disorders.* Malden: Blackwell Publishing; 2005. p. 373–407.
7. Shuaib UA, Rajput AH, Robinson CA, Rajput A. Neuroleptic-induced Parkinsonism: Clinicopathological study. *Mov Disord.* 2016;31:360–5.
8. Okuyucu EE, Duman T, Akcin E. Reversible parkinsonism with oxcarbazepine use. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15:787–8.
9. Sempere AP, Duarte J, Cabezas C, Coria F, Clavería LE. Parkinsonism induced by amlodipine. *Mov Disord.* 1995;10:115–6.

Patricia López Pardo *

Servicio de Geriátría, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: plpardo@hotmail.com