

Indicaciones clínicas para el manejo de los síntomas extrapiramidales



Gregory Pontone, M.D., M.H.S.

Jefe de División de Neurología del Envejecimiento, Conductual y Cognitiva
Facultad de Medicina de la Universidad de Florida
Profesor Adjunto de Psiquiatría y Neurología
Universidad Johns Hopkins



Psychopharmacology
Institute

Sección 6: Indicaciones clínicas para el manejo de los síntomas extrapiramidales.

Parkinsonismo inducido por fármacos versus idiopático



El parkinsonismo inducido por fármacos muestra síntomas bilaterales simétricos



El Parkinson idiopático típicamente comienza unilateralmente

• Jeong, S., Cho, H., Kim, Y. J., Ma, H. I., & Jang, S. (2021). Drug-induced Parkinsonism: A strong predictor of idiopathic Parkinson's disease. *PLoS One*, 16(3), e0247354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247354>

• Brigo, F., Erro, R., Marangi, A., Bhatia, K., & Tinazzi, M. (2014). Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: An update on non-motor symptoms and investigations. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(8), 808-814. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.05.011>



Psychopharmacology
Institute

Una de las primeras distinciones que tendrán que hacer, especialmente si trabajan con pacientes de edad avanzada, es determinar si están ante un parkinsonismo inducido por fármacos o una enfermedad de Parkinson idiopática. Quiero ofrecerles algunas comparaciones, y es importante no ser dogmáticos al respecto, sino utilizar el conjunto de estas diferencias para ayudarles a tomar una decisión. Típicamente, en el parkinsonismo inducido por fármacos, los síntomas serán bilaterales y simétricos. A menudo, la enfermedad de Parkinson idiopática es unilateral durante muchos años antes de convertirse en una enfermedad bilateral.

References

- Jeong, S., Cho, H., Kim, Y. J., Ma, H. I., & Jang, S. (2021). Drug-induced Parkinsonism: A strong predictor of idiopathic Parkinson's disease. *PLoS One*, 16(3), e0247354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247354>
- Brigo, F., Erro, R., Marangi, A., Bhatia, K., & Tinazzi, M. (2014). Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: An update on non-motor symptoms and investigations. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(8), 808-814. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.05.011>

Comparación del Parkinsonismo



El parkinsonismo inducido por fármacos es generalmente reversible



El temblor inducido por fármacos es comúnmente postural

• Jeong, S., Cho, H., Kim, Y. J., Ma, H. I., & Jang, S. (2021). Drug-induced Parkinsonism: A strong predictor of idiopathic Parkinson's disease. PLoS One, 16(3), e0247354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247354>

• Brigo, F., Erro, R., Marangi, A., Bhatia, K., & Tinazzi, M. (2014). Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: An update on non-motor symptoms and investigations. Parkinsonism & Related Disorders, 20(8), 808-814. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.05.011>



Psychopharmacology
Institute

Generalmente, el parkinsonismo inducido por fármacos es reversible una vez que se suspende el medicamento causante. El temblor es comúnmente postural en lugar de un temblor en reposo. Mientras que en el Parkinson, pueden tener un temblor mixto, pero a menudo es un temblor en reposo.

References

- Jeong, S., Cho, H., Kim, Y. J., Ma, H. I., & Jang, S. (2021). Drug-induced Parkinsonism: A strong predictor of idiopathic Parkinson's disease. PLoS One, 16(3), e0247354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247354>
- Brigo, F., Erro, R., Marangi, A., Bhatia, K., & Tinazzi, M. (2014). Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: An update on non-motor symptoms and investigations. Parkinsonism & Related Disorders, 20(8), 808-814. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.05.011>

Identificación del Parkinsonismo Inducido por Fármacos



Más común en mujeres



A menudo incluye discinesia orofacial y acatisia

• Jeong, S., Cho, H., Kim, Y. J., Ma, H. I., & Jang, S. (2021). Drug-induced Parkinsonism: A strong predictor of idiopathic Parkinson's disease. PLoS One, 16(3), e0247354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247354>

• Brigo, F., Erro, R., Marangi, A., Bhatia, K., & Tinazzi, M. (2014). Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: An update on non-motor symptoms and investigations. Parkinsonism & Related Disorders, 20(8), 808-814. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.05.011>



Psychopharmacology
Institute

El parkinsonismo inducido por fármacos es más común en mujeres. Mientras que el Parkinson es principalmente una enfermedad de hombres, casi en proporción 2:1 hombres versus mujeres. A menudo, cuando tienen parkinsonismo inducido por fármacos, presentarán simultáneamente discinesia orofacial y acatisia. La falta de progresión del temblor es otro signo de que podría ser inducido por fármacos.

References

- Jeong, S., Cho, H., Kim, Y. J., Ma, H. I., & Jang, S. (2021). Drug-induced Parkinsonism: A strong predictor of idiopathic Parkinson's disease. PLoS One, 16(3), e0247354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247354>
- Brigo, F., Erro, R., Marangi, A., Bhatia, K., & Tinazzi, M. (2014). Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: An update on non-motor symptoms and investigations. Parkinsonism & Related Disorders, 20(8), 808-814. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.05.011>

Distinguiendo el Parkinsonismo Con Biomarcadores



Los resultados del escáner DaT son normales en el parkinsonismo inducido por fármacos



Evaluar a los pacientes antes de iniciar medicamentos

• Brigo, F., Erro, R., Marangi, A., Bhatia, K., & Tinazzi, M. (2014). Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: An update on non-motor symptoms and investigations. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(8), 808-814. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.05.011>

• Brigo, F., Matinella, A., Erro, R., & Tinazzi, M. (2014). [¹²³I]FP-CIT SPECT (DaTSCAN) may be a useful tool to differentiate between Parkinson's disease and vascular or drug-induced parkinsonisms: A meta-analysis. *European Journal of Neurology*, 21(11), 1369-e90. <https://doi.org/10.1111/ene.12444>



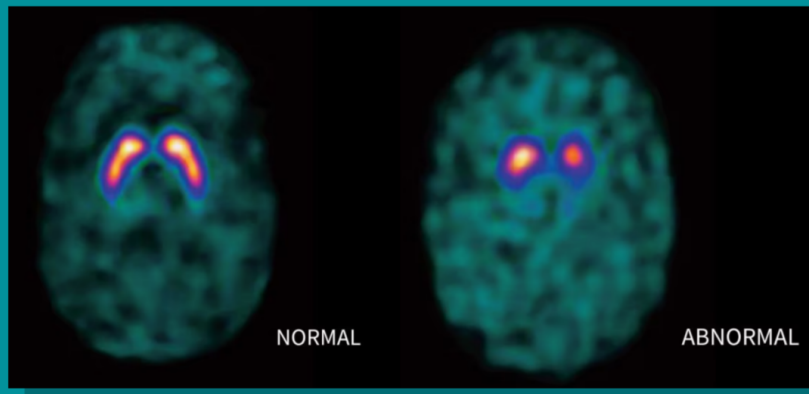
Psychopharmacology
Institute

Y si están interesados en utilizar un biomarcador, el escáner SPECT del transportador de dopamina o lo que llamamos escáner DaT sería normal en el parkinsonismo inducido por fármacos, y anormal en la enfermedad de Parkinson. O en cualquier enfermedad neurodegenerativa que agote la dopamina presináptica o intraneuronal. Nuevamente, estos son solo algunos de los elementos que podrían ayudarles a diferenciar, y lo ideal sería haber evaluado previamente al paciente antes de iniciar el medicamento que potencialmente podría causar el parkinsonismo.

References

- Brigo, F., Erro, R., Marangi, A., Bhatia, K., & Tinazzi, M. (2014). Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: An update on non-motor symptoms and investigations. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(8), 808-814. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.05.011>
- Brigo, F., Matinella, A., Erro, R., & Tinazzi, M. (2014). [¹²³I]FP-CIT SPECT (DaTSCAN) may be a useful tool to differentiate between Parkinson's disease and vascular or drug-induced parkinsonisms: A meta-analysis. *European Journal of Neurology*, 21(11), 1369-e90. <https://doi.org/10.1111/ene.12444>

Biomarcadores para el diagnóstico: Escáner DaT



• Brigo, F., Matinella, A., Erro, R., & Tinazzi, M. (2014). [^{123}I]FP-CIT SPECT (DaTSCAN) may be a useful tool to differentiate between Parkinson's disease and vascular or drug-induced parkinsonisms: A meta-analysis. *European Journal of Neurology*, 21(11), 1369-e90. <https://doi.org/10.1111/ene.12444>

• DaTscan™ Imaging. (n.d.). GE Healthcare. <https://tinyurl.com/2euuyt8k>



Psychopharmacology
Institute

Como mencioné, existen algunos biomarcadores que pueden ayudarles a distinguir entre la enfermedad de Parkinson y un parkinsonismo inducido por fármacos. En el escáner DaT, el escáner SPECT del transportador de dopamina, pueden ver un ejemplo aquí: el resaltado en forma de coma es lo normal, mientras que la atenuación del realce es la condición anormal debido a problemas con el transportador de dopamina.

References

- Brigo, F., Matinella, A., Erro, R., & Tinazzi, M. (2014). [^{123}I]FP-CIT SPECT (DaTSCAN) may be a useful tool to differentiate between Parkinson's disease and vascular or drug-induced parkinsonisms: A meta-analysis. *European Journal of Neurology*, 21(11), 1369-e90. <https://doi.org/10.1111/ene.12444>
- DaTscan™ Imaging. (n.d.). GE Healthcare. <https://tinyurl.com/2euuyt8k>

Métodos Diagnósticos Emergentes



Biopsia de piel para detección de alfa-sinucleína



Prueba de amplificación de semillas de alfa-sinucleína en LCR

• Han, Y., Wu, D., Wang, Y., Xie, J., & Zhang, Z. (2022). Skin alpha-synuclein deposit patterns: A predictor of Parkinson's disease subtypes. *EBioMedicine*, 80, 104076. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104076>

• Gibbons, C. H., Levine, T., Adler, C., et al. (2024). Skin biopsy detection of phosphorylated α -synuclein in patients with synucleinopathies. *JAMA*, 331(15), 1298–1306. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.0792>



Psychopharmacology
Institute

Si tienen una fuerte sospecha de que podría tratarse de la enfermedad de Parkinson o cualquier alfa-sinucleinopatía, existe una nueva prueba: la biopsia de piel para alfa-sinucleína. Realmente implica tres pequeñas muestras de tejido o biopsias del cuello, muslo y tobillo. Creo que verán que esto se realizará cada vez con mayor frecuencia por especialistas en trastornos del movimiento. También está en camino una prueba de líquido cefalorraquídeo para la amplificación de semillas de alfa-sinucleína. Verán que se realiza mucho más comúnmente. Así que, nuevamente, esta será una forma emocionante, especialmente en ciertos casos, para ayudar a hacer esta distinción.

References

- Han, Y., Wu, D., Wang, Y., Xie, J., & Zhang, Z. (2022). Skin alpha-synuclein deposit patterns: A predictor of Parkinson's disease subtypes. *EBioMedicine*, 80, 104076. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104076>
- Gibbons, C. H., Levine, T., Adler, C., et al. (2024). Skin biopsy detection of phosphorylated α -synuclein in patients with synucleinopathies. *JAMA*, 331(15), 1298–1306. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.0792>

Toma de Decisiones para el Tratamiento



Derivar casos no farmacológicos a especialistas



Tratar casos sintomáticos o que causan malestar

Estevez-Fraga, C., Zeun, P., & López-Sendón Moreno, J. L. (2018). Current methods for the treatment and prevention of drug-induced parkinsonism and tardive dyskinesia in the elderly. *Drugs & Aging, 35*(11), 959-971. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0590-y>



Psychopharmacology
Institute

Si han determinado que la enfermedad no está causada por un medicamento y reconocen que está progresando con el tiempo, deberían derivar el caso a un especialista en trastornos del movimiento. De lo contrario, será su responsabilidad tratar los síntomas extrapiramidales inducidos por fármacos. Hay ocasiones en que son muy leves y no causan problemas, quizás sea un temblor leve o alguna lentitud ligera, pero el paciente funciona bien; entonces tendrán que evaluar caso por caso. Si interfiere con las actividades diarias o si el paciente reporta un malestar significativo, deberían tratarlo.

References

- Estevez-Fraga, C., Zeun, P., & López-Sendón Moreno, J. L. (2018). Current methods for the treatment and prevention of drug-induced parkinsonism and tardive dyskinesia in the elderly. *Drugs & Aging, 35*(11), 959-971. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0590-y>

Manejo de los Síntomas SEP



Intentar reducir el agente causal



Cambiar a medicamentos alternativos

Estevez-Fraga, C., Zeun, P., & López-Sendón Moreno, J. L. (2018). Current methods for the treatment and prevention of drug-induced parkinsonism and tardive dyskinesia in the elderly. *Drugs & Aging*, 35(11), 959-971. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0590-y>



Psychopharmacology
Institute

Dependiendo de la gravedad o la agudeza de la situación clínica, como acabamos de discutir, pueden intentar reducir el agente causal. Y si pueden hacerlo sin perder la eficacia clínica, esa es una excelente manera de abordar los síntomas extrapiramidales. ¿Pueden cambiar de medicamento? Existen medicamentos que tienen menos probabilidad de causar síntomas extrapiramidales.

References

- Estevez-Fraga, C., Zeun, P., & López-Sendón Moreno, J. L. (2018). Current methods for the treatment and prevention of drug-induced parkinsonism and tardive dyskinesia in the elderly. *Drugs & Aging*, 35(11), 959-971. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0590-y>

Enfoque de Tratamiento Anticolinérgico



1st

Primera línea para síntomas extrapiramidales



El uso crónico aumenta el riesgo de demencia y deterioro cognitivo

• Estevez-Fraga, C., Zeun, P., & López-Sendón Moreno, J. L. (2018). Current methods for the treatment and prevention of drug-induced parkinsonism and tardive dyskinesia in the elderly. *Drugs & Aging*, 35(11), 959-971. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0590-y>

• Feldman, M., Marmol, S., & Margolesky, J. (2022). Updated perspectives on the management of drug-induced parkinsonism (DIP): Insights from the clinic. *Therapeutic and Clinical Risk Management*, 18, 1129-1142. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S360268>



Psychopharmacology
Institute

Ahora, si necesitan tratar los síntomas extrapiramidales y ninguna de estas otras opciones funciona, y está interfiriendo con la función, los anticolinérgicos se utilizan típicamente primero. En poblaciones más jóvenes, los anticolinérgicos son claramente agentes de primera línea. Sin embargo, con el uso crónico, pueden aumentar el riesgo de demencia y causar deterioro cognitivo, especialmente en los ancianos. Así que, al igual que hablamos con la acatisia, no necesariamente recomendamos la profilaxis con anticolinérgicos debido a estos riesgos, solo una vez que los síntomas extrapiramidales se manifiestan.

References

- Estevez-Fraga, C., Zeun, P., & López-Sendón Moreno, J. L. (2018). Current methods for the treatment and prevention of drug-induced parkinsonism and tardive dyskinesia in the elderly. *Drugs & Aging*, 35(11), 959-971. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0590-y>
- Feldman, M., Marmol, S., & Margolesky, J. (2022). Updated perspectives on the management of drug-induced parkinsonism (DIP): Insights from the clinic. *Therapeutic and Clinical Risk Management*, 18, 1129-1142. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S360268>

Opciones de tratamiento alternativas



Considerar amantadina cuando los anticolinérgicos fallan



La TEC mejora rápidamente los síntomas extrapiramidales

• Estevez-Fraga, C., Zeun, P., & López-Sendón Moreno, J. L. (2018). Current methods for the treatment and prevention of drug-induced parkinsonism and tardive dyskinesia in the elderly. *Drugs & Aging*, 35(11), 959-971. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0590-y>

• Feldman, M., Marmol, S., & Margolesky, J. (2022). Updated perspectives on the management of drug-induced parkinsonism (DIP): Insights from the clinic. *Therapeutic and Clinical Risk Management*, 18, 1129-1142. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S360268>



Psychopharmacology
Institute

Si los anticolinérgicos fallan, podrían probar un medicamento llamado amantadina. La terapia electroconvulsiva mejora rápidamente los síntomas extrapiramidales. También, incidentalmente, mejora el Parkinson idiopático, pero lo hace temporalmente, y obviamente sería prohibitivo realizar TEC de mantenimiento para los síntomas extrapiramidales o incluso para la enfermedad de Parkinson.

References

- Estevez-Fraga, C., Zeun, P., & López-Sendón Moreno, J. L. (2018). Current methods for the treatment and prevention of drug-induced parkinsonism and tardive dyskinesia in the elderly. *Drugs & Aging*, 35(11), 959-971. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0590-y>
- Feldman, M., Marmol, S., & Margolesky, J. (2022). Updated perspectives on the management of drug-induced parkinsonism (DIP): Insights from the clinic. *Therapeutic and Clinical Risk Management*, 18, 1129-1142. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S360268>

Terapia de Reemplazo de Dopamina



La mayoría del parkinsonismo inducido por fármacos no responde

- Excepción cuando es causado por los inhibidores de VMAT2



Reservar la terapia dopaminérgica para casos neurodegenerativos

• Jeong, S., Cho, H., Kim, Y. J., Ma, H. I., & Jang, S. (2021). Drug-induced Parkinsonism: A strong predictor of idiopathic Parkinson's disease. PLoS One, 16(3), e0247354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247354>

• Brigo, F., Erro, R., Marangi, A., Bhatia, K., & Tinazzi, M. (2014). Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: An update on non-motor symptoms and investigations. Parkinsonism & Related Disorders, 20(8), 808-814. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.05.011>



Psychopharmacology
Institute

La mayoría de los parkinsonismos inducidos por fármacos no responden a la terapia de reemplazo de dopamina. Por lo tanto, los medicamentos que usamos para personas con enfermedad de Parkinson – la carbidopa, levodopa, los agonistas dopaminérgicos – probablemente no responden a estos medicamentos. La literatura no lo respalda, así que no necesariamente querrán usar esos medicamentos. Una excepción podría ser el parkinsonismo inducido por fármacos causado por los inhibidores de VMAT2, pero nuevamente la evidencia es escasa. Así que realmente, la terapia de reemplazo de dopamina debería reservarse para personas que tienen las enfermedades neurodegenerativas de Parkinson.

References

- Jeong, S., Cho, H., Kim, Y. J., Ma, H. I., & Jang, S. (2021). Drug-induced Parkinsonism: A strong predictor of idiopathic Parkinson's disease. PLoS One, 16(3), e0247354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247354>
- Brigo, F., Erro, R., Marangi, A., Bhatia, K., & Tinazzi, M. (2014). Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: An update on non-motor symptoms and investigations. Parkinsonism & Related Disorders, 20(8), 808-814. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.05.011>

Pronóstico de los SEP



La mayoría de los síntomas son reversibles



La remisión ocurre dentro de 4-18 meses



El 15% puede tener síntomas persistentes

• Estevez-Fraga, C., Zeun, P., & López-Sendón Moreno, J. L. (2018). Current methods for the treatment and prevention of drug-induced parkinsonism and tardive dyskinesia in the elderly. *Drugs & Aging*, 35(11), 959-971. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0590-y>

• Jeong, S., Cho, H., Kim, Y. J., Ma, H. I., & Jang, S. (2021). Drug-induced Parkinsonism: A strong predictor of idiopathic Parkinson's disease. *PLoS One*, 16(3), e0247354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247354>

• Brigo, F., Erro, R., Marangi, A., Bhatia, K., & Tinazzi, M. (2014). Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: An update on non-motor symptoms and investigations. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(8), 808-814. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.05.011>



Psychopharmacology
Institute

¿Cuál es el pronóstico de los síntomas extrapiramidales inducidos por fármacos? En general, se consideran reversibles. En la mayoría de los casos, los síntomas remiten dentro de los 4 meses después de la interrupción del tratamiento, con un rango superior de 6 a 18 meses. Por lo tanto, es razonable esperar de un año a un año y medio para que los síntomas remitan antes de tratar agresivamente los síntomas residuales. Pero en aproximadamente el 15% de los casos, el parkinsonismo inducido por fármacos, especialmente por antipsicóticos, puede persistir. A veces, descubrirán que estos pacientes tienen enfermedades no diagnosticadas como el Parkinson, pero otras veces no estamos seguros de por qué persiste, pero esa tasa es alrededor del 15%. Es algo a tener en cuenta.

Referencias

- Estevez-Fraga, C., Zeun, P., & López-Sendón Moreno, J. L. (2018). Current methods for the treatment and prevention of drug-induced parkinsonism and tardive dyskinesia in the elderly. *Drugs & Aging*, 35(11), 959-971. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0590-y>
- Jeong, S., Cho, H., Kim, Y. J., Ma, H. I., & Jang, S. (2021). Drug-induced Parkinsonism: A strong predictor of idiopathic Parkinson's disease. *PLoS One*, 16(3), e0247354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247354>
- Brigo, F., Erro, R., Marangi, A., Bhatia, K., & Tinazzi, M. (2014). Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: An update on non-motor symptoms and investigations. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(8), 808-814. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.05.011>

Puntos Clave

- Los biomarcadores ayudan a distinguir el parkinsonismo inducido por fármacos del idiopático
- Priorizar los síntomas extrapiramidales angustiantes
- La mayoría de los síntomas revierten pero el 15% persisten



Psychopharmacology
Institute

Los puntos clave para esta sección son que los nuevos biomarcadores pueden ayudar a distinguir el parkinsonismo inducido por fármacos de la enfermedad de Parkinson idiopática. Los síntomas extrapiramidales que causan malestar o disfunción deben abordarse primero reduciendo la dosis, cambiando a otro medicamento o utilizando anticolinérgicos. Los síntomas extrapiramidales son generalmente reversibles, pero pueden persistir hasta en el 15% de los casos.