

Parkinsonismo inducido por neurolépticos. Caracterización clínica

Dr. Claudio E. Scherle Matamoros, Dr. Jesús Pérez Nellar, Dr. Teddy Osmin Tamargo Barbeito

Hospital CQ Hermanos Ameijeiras
La Habana, Cuba

Resumen

Introducción: El parkinsonismo inducido por neurolépticos constituye la forma clínica más frecuente de los síndromes extrapiramidales inducido por fármacos. El objetivo de esta investigación fue caracterizar su espectro clínico. **Materiales y métodos:** Se recogen los resultados de la evaluación clínica neurológica de 28 pacientes con parkinsonismo y psicosis crónica tratados con decanoato de flufenacina parenteral y otras drogas antipsicóticas clásicas. El parkinsonismo fue confirmado por un especialista en neurología y se completó con la aplicación de la sección motora de la escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS). **Resultados:** La edad media fue de 45.6 años y la relación masculino/femenino de 0.86:1. El tiempo promedio de tratamiento con decanoato de flufenacina fue de 5 años y el 60.7 % de los enfermos tenía asociado otro neuroléptico. El parkinsonismo se asocia a la triada de bradicinesia, rigidez y temblor. No se encontraron asimetrías significativas y la afectación predominó en los miembros superiores. Generalmente se trataba de alteraciones leves que no producen discapacidad intensa. **Conclusiones:** El parkinsonismo inducido por fármacos se diferencia de la enfermedad de Parkinson por la afectación más simétrica, con predominio en los miembros superiores, y puede coexistir con otras manifestaciones extrapiramidales.

Palabras clave: Parkinsonismo, neurolépticos, decanoato de flufenacina.

Abstract

Background: Neuroleptic-induced parkinsonism is the most common clinical form of extrapyramidal syndrome induced by drugs. The objective of this research was to characterize its clinical spectrum. **Materials and methods:** We collected the results of clinical neurological evaluation of 28 patients with chronic psychosis and parkinsonism, in treatment with parenteral decanoate of flufenacine and other classical antipsychotic drugs. The parkinsonism was confirmed by a specialist in neurology and was completed with the implementation of the motor section of the unified scale for the assessment of Parkinson's disease (UPDRS). **Results:** The mean age was 45.6 years and the relationship male / female 0.86:1. The average time of treatment with decanoate of flufenacine was 5 years and the 60.7% of patients had other neuroleptic associated. The parkinsonism is associated with the triad of bradicinesia, stiffness and tremor. We found no significant asymmetries and the predominant involvement was in the upper limbs. Generally these are mild forms that do not produce severe disability. **Conclusions:** The drug-induced parkinsonism is different from Parkinson's disease for more bilateral involvement of dominance in the upper limbs. And it can coexist with others extrapyramidal manifestations.

Keywords: Neuroleptic-induced parkinsonism, decanoate flufenacine.

Introducción

La introducción de los neurolépticos clásicos en el tratamiento de las manifestaciones psicóticas mejoró el pronóstico de las afecciones psiquiátricas crónicas. Sin embargo, las reacciones extrapiramidales provocadas por estos fármacos son frecuentes, dentro de las cuales el parkinsonismo es la más común.¹

Las manifestaciones clínicas de parkinsonismo aparecen uno a tres meses después de iniciado el tratamiento con fármacos bloqueadores de los receptores dopaminérgicos (DBRD) o de incrementar su dosis^{2,3} y mejoran en el 60-70 % de los casos una vez interrumpido el tratamiento⁴. Por otro lado, algunos pacientes continúan con manifestaciones después de haber suspendido la DBRD, otros empeoran al retirarla⁵ y en otro grupo después de la mejoría aparecen manifestaciones similares a las de la enfermedad de Parkinson (EP)⁶

El objetivo de este estudio fue examinar el espectro clínico del parkinsonismo inducido por neurolépticos

(PIN) con la finalidad de buscar manifestaciones clínicas que permitan diferenciarlo de la enfermedad de Parkinson.

Materiales y métodos

Durante el año 2004, en la consulta de control de enfermos del servicio de psiquiatría del hospital "Hermanos Ameijeiras" fue realizado un estudio observacional descriptivo de corte transversal, en el que se evaluaron 28 pacientes con diagnóstico de psicosis crónica que acudían periódicamente para recibir tratamiento parenteral con decanoato de flufenacina.

Se obtuvieron los siguientes datos de las historias clínicas: nombre, edad, diagnóstico clínico psiquiátrico (establecido previamente por el psiquiatra de atención de acuerdo con los criterios del CIE-107 y los fármacos empleados en el tratamiento).

Universo y Muestra

La muestra quedó definida a partir de los siguientes criterios:

De inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, trastornos paranoides y trastornos afectivos a nivel psicótico.
- Sujetos mayores de 18 años de edad y de ambos sexos.
- En tratamiento con decanoato de flufenacina como monoterapia exclusiva o asociado a otros neurolepticos clásicos durante más de tres meses.
- Con manifestaciones parkinsonianas.

De exclusión.

- Negación por parte del paciente y/o los familiares.
- Antecedente de alcoholismo, retraso mental, parálisis cerebral infantil, demencia, enfermedades cerebrovasculares, enfermedad de Parkinson y/o otros trastornos del movimiento, enfermedades neuromusculares, disfunción tiroidea y hepática.
- Tratamiento con neurolepticos atípicos y agonistas dopaminérgicos.

Los criterios diagnósticos de parkinsonismo se basaron en el hallazgo en el examen neurológico de dos o más signos cardinales del síndrome (temblor, hipocinesia, rigidez e inestabilidad postural).³ Para la evaluación clínica se aplicó el acápice motor de la escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS).⁸ Además de las manifestaciones parkinsonianas, se registró la presencia de otras manifestaciones extrapiramidales.

- Acatisia: Estado incontrolable de movimiento constante. Caracterizado por movimientos repetitivos principalmente de las piernas.³
- Disonía: Postura sostenida causada por contracciones musculares involuntarias. Pueden ser focales, segmentarias o generalizadas.³
- Discinesia tardía: Movimientos coreicos que afectan principalmente a la región orofacial.³ Variables recogidas:

- Edad.
- Sexo.
- Diagnóstico psiquiátrico y tiempo de evolución.
- Dosis de decanoato de flufenacina, frecuencia y tiempo de tratamiento.
- Otros fármacos neurolepticos y tiempo de tratamiento.
- Dosis y tiempo de tratamiento con fármacos anticolinérgicos (trihexifenidilo).
- Puntuación total y por acápites de la escala UPDRS.

Análisis estadístico

Los datos recogidos fueron procesados por medio del paquete estadístico SPSS. Se describieron la mayoría de las variables usando números absolutos, porcentos, medias y desviación estándar de acuerdo al tipo de variable.

El cálculo de los resultados de las sub escalas de la UPDRS se definió de la siguiente manera:

- Temblor de reposo global: la suma de la puntuación de la cara y las cuatro extremidades.
- Temblor postural: Suma de los resultados dos miembros superiores.
- Bradicinesia (total): Suma de los resultados de los acápites de destreza en las extremidades superiores (tocarse la punta de los dedos, movimiento de la mano, movimientos alternativos rápidos, agilidad en las piernas y bradicinesia/hipocinesia).

- Rigidez: puntuación total del acápite de rigidez.
- Extremidades superiores (inferiores): la suma de todas las sub escalas de los brazos y las piernas. En miembros superiores (temblor de reposo, rigidez y los 3 ítems de destreza). En las piernas, temblor de reposo, rigidez y agilidad.
- Puntuación total del acápite de marcha.
- Puntuación total del acápite de estabilidad postural.
- Puntuación derecha/izquierda: Suma de todos los ítems del miembro superior e inferior de un lado (temblor de reposo, rigidez y los tres acápites de destreza de la mano y la pierna).

La comparación entre las extremidades superiores e inferiores y los hemicuerpos derecho e izquierdo, debido al pequeño tamaño de la muestra se realizó con la prueba no paramétrica de comparación de medias en muestras independientes U de Mann-Whitney. El nivel de significación estadística fue establecido en 0.05.

Problemas éticos

Se explicaron, al paciente y a los familiares, las características y los objetivos del estudio a realizar con la finalidad de obtener el consentimiento informado para su inclusión. Los datos personales obtenidos en la entrevista y de las historias clínicas fueron mantenidos en estricta confidencialidad.

Resultados

Se examinaron 28 pacientes con manifestaciones de parkinsonismo, en tratamiento por psiquiatría con decanoato de flufenacina. La relación masculino/femenino fue de 0.86/1. Predominó el diagnóstico de esquizofrenia paranoide y el tiempo de evolución promedio fue de 10 años (Tabla 1).

Edad media (rango/DS)	45.6 años	21-74	11.6
Sexo femenino (n,%)		15	53.6
Diagnóstico psiquiátrico (n / %)	Esquizofrenia	23	82.2
	Psicosis paranoide	1	3.6%
	T. Alucinatorio orgánico.	2	7.1%
	Paranoia involutiva	1	3.6%
	PMD	1	3.6%
T. Evolución (rango/DS)	10 años	1-39	9.1
Decanoato de flufenacina (Dosis, frec, tiempo de tto)	23.6 mg	15 días	5 años
Otros neurolépticos (n,%)	17	60.7	
Trihexifenidilo (n,%, tiempo de tratamiento)	19	67.9	4 años

* PMD: psicosis maníaco depresiva

Tabla 1: Características generales de los pacientes con parkinsonismo

De acuerdo con la puntuación en cada acápite de la UPDRS, se trata de formas leves de parkinsonismo (Tabla 2).

Aspectos	Puntuación máxima posible	Media \pm DS
Temblor reposo	20	0.3 \pm 0.72
Temblor postural	8	0.8 \pm 1.57
Bradicinesia (total)	36	0.9 \pm 0.87
Rigidez (total)	20	2.6 \pm 1.89
Extremidades superiores	12	0.7 \pm 0.8
Extremidades inferiores	12	0.3 \pm 0.62
Marcha	4	0.6 \pm 0.62
Estabilidad postural	4	0.4 \pm 0.56
Puntuación derecha	32	0.4 \pm 0.56
Puntuación izquierda	32	0.4 \pm 0.57
Escala motora (total)	108	11.1 \pm 9

Tabla 2: Puntuación de la escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson

.La rigidez fue el signo clínico más frecuente (85%), sin asimetrías en el 75 % y predominio en los miembros superiores (82.1%). En 10 pacientes (35.7 %) afectó las cuatro extremidades.

El 75 % tenía hipocinesia, seguido de marcha lenta y a pequeños pasos en casi la mitad de los enfermos (Tabla 3). No se encontró afectación severa de la marcha con necesidad de ayuda en ningún caso.

El 46.5 % tenía alguna forma de temblor en los miembros superiores, sin asimetrías. El temblor de reposo estuvo presente en el 21.4 % (6 pacientes) y coexistió con temblor postural en cuatro enfermos. Solo se encontró temblor de acción exclusivo en el 10.7 % (Tabla 3).

Signo clínico	n	%
Lenguaje	10	35.8
Temblor de reposo	6	21.4
T. Acción/postural	7	25
Rigidez	24	85.7
Postura en flexión	10	35.8
Marcha	15	53.6
Inestabilidad postural	8	28.6
Bradicinesia	21	75

Tabla 3: Frecuencia de las manifestaciones clínicas

En el 32.1 %, el parkinsonismo coexistió con acatisia y en dos enfermos en combinación con acatisia y discinesia tardía (Gráfico 1).

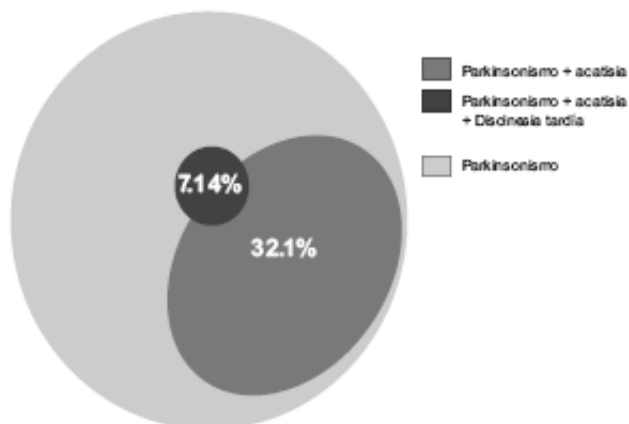


Gráfico 1: Otras manifestaciones extrapiramidales en los pacientes con parkinsonismo

No se encontraron diferencias significativas entre la afectación de ambos hemisferios (derecho, media 3.46 DS±0.47 e izquierdo, media 3.18 DS±0.55 $p=0.65$). En los miembros superiores (media 5.1 DS±0.76) la afectación fue significativamente ($p=0.00$) mayor que en los inferiores (media 1.5 DS ±3.6).

Discusión

El parkinsonismo inducido por neurolépticos (PIN) es considerado la segunda causa más frecuente de parkinsonismo. Stephen y Williamson, en 95 casos con manifestaciones parkinsonianas referidos a un departamento de geriatría, encontraron que el 51% consumía algún fármaco con efecto bloqueador de los receptores dopaminérgicos y de ellos la mitad eran tratados con neurolépticos.⁹

La severidad de las manifestaciones clínicas es variable. Kennedy y colaboradores, en 63 enfermos esquizofrénicos crónicos jóvenes medicados con trifluoperacina durante un periodo máximo de 13 años, describieron que el 88 % tenía temblor, seguido de rigidez (68%), y en cerca de la mitad de los casos el parkinsonismo coexistía con discinesias coreiformes y acatisia (38 %).¹⁰ Por el contrario, en una serie de pacientes ancianos tratados con neurolépticos la severidad de las manifestaciones motoras fue similar a las de la enfermedad de Parkinson idiopática.¹¹ Lo que sugiere que con la edad el uso de DBRD puede hacer manifiesta una EP subyacente,¹¹ al combinarse el efecto de la pérdida de neuronas dopaminérgicas con el grado de ocupación de los receptores D2 en el cuerpo estriado.¹²

La cuantificación de las manifestaciones a través de la escala UPDRS, permite discriminar entre la afectación de los miembros superiores e inferiores y describir la distribución segmentaria de las manifestaciones. En la serie de Ayd's 1 el temblor predominó en los miembros superiores, hallazgo similar al encontrado por nosotros.

En el estudio DATATOP, que exploró la heterogeneidad clínica de la EP, la mitad de los pacientes tenían manifestaciones unilaterales. Los miembros inferiores se encontraron más afectados que los superiores y el 7.1 % de los casos tenía afectación severa de la postura y la marcha.¹³ El PIN tiende a ser bilateral y el disturbo de la marcha y la postura menos severo. Diferencias que pueden ser atribuidas a que son formas leves de parkinsonismo que no progresan hasta afectar de forma severa la marcha y los reflejos posturales a pesar del tiempo de exposición a la DBRD. Por otro lado, en nuestro estudio se incluyeron pacientes en tratamiento con anticolinérgicos lo que pudiera influir en la menor intensidad de las manifestaciones.

Los resultados obtenidos en este estudio, a pesar de evaluar una pequeña cantidad de casos, sugieren que algunas características clínicas pudieran diferenciar el PIN de la EP. El PIN se asocia a la triada de bradicinesia, rigidez y temblor, pero es más simétrico, con menor afectación de los miembros inferiores, así como de los reflejos posturales y la marcha. Generalmente se trata de formas leves que no producen discapacidad severa y puede asociarse a otras manifestaciones extrapiramidales, hallazgo que es infrecuente en la EP.

Referencias

1. Ayd FJ Jr. A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. J Am Med Assoc. 1961;175:1054-1060.
2. Stephen PJ, Williamson J. Drug-induced parkinsonism in the elderly. Lancet. 1984; 2(8411):1082-1083.
3. Horn S. Drugs-induced movement disorders. Movement Disorders. AAN Continuum. 2004;10(3):142-153.
4. Klawans HL, Bergen D, Bruyn GW. Prolonged drug-induced Parkinsonism. Confin Neurol.

1973;35(6):368–377.

5. Melamed E, Achiron A, Schapira A, Davidovitz S. Persistent and progressive parkinsonism after discontinuation of chronic neuroleptic therapy: an additional tardive syndrome? *Clin Neuropharmacol.* 1991;14(3):273–278.
6. Wilson JA, Primrose WR. Drug induced parkinsonism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293(6552):957.
7. Clasificación Estadística Internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud (CIE-10). Vol 1. Décima revisión. Washinton, DC: OPS; 1995.
8. Lang AE, Fahn S. Assessment of Parkinson's disease. Quantification of neurological deficit. T Munsat Stoneham, Mass, Butterworths; 1989:285-309.
9. Stephen PJ, Williamson J. Drug-induced parkinsonism in the elderly. *Lancet.* 1984;2:1082-1083.
10. Kennedy PF, Hershon HI, Mcguire RJ. Extrapyramidal disorders after prolonged phenothiazine therapy. *Br J Psychiatry.* 1971;118(546): 509–518.
11. Stephen PJ, Williamson J. Drug-induced parkinsonism in the elderly. *Lancet.* 1984; 2(8411): 1082–1083.
12. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry.* 2002;47:27-38.
13. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, Huber S, Koller W, Olanow C, Shoulson I, Stern M, Tanner C, Weiner W, and the Parkinson Study Group. Variable expression of Parkinson's disease: A base-line analysis of the DATATOP cohort. *Neurology.* 1990;40:1529-1534.