



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo fin
de grao

**Parkinsonismo secundario a fármacos: unha
revisión sistemática.**

**Parkinsonismo secundario a fármacos: una
revisión sistemática.**

**Parkinsonism secondary to drugs: a
systematic review.**

Autor/a/es/as: Carmen Fernández Álvarez

Titor/a: Manuel Benjamín Delgado Blanco

Cotitor/a: María José Veleiro Tenreiro

Departamento: Psiquiatría, Radioloxía,

Saúde Pública, Enfermaría e Medicina.

Junio, 2024

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina.

ABREVIATURAS	2
1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	6
2.1 DEFINICIÓN.....	6
2.2 EPIDEMIOLOGÍA	6
2.3 ANATOMÍA Y FISIOPATOLOGÍA	8
2.3.1 Las vías dopaminérgicas	8
2.3.1 Benzamidas	11
2.3.2 Bloqueadores de los canales de calcio	11
2.3.3 Antipsicóticos	12
2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	13
2.4.1 Factores de riesgo	14
2.1 Pruebas de imagen.....	15
2.5 DIAGNÓSTICO.....	16
2.6 TRATAMIENTO	16
4. OBJETIVOS	18
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
5.1 Estrategia de búsqueda	19
5.2.1 Criterios de inclusión.....	20
5.2.2 Criterios de exclusión	20
6. RESULTADOS	21
6.1 Medicina nuclear como elemento clave en el diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos	21
6.2 Escalas para caracterizar el parkinsonismo secundario a fármacos.....	23
6.2.1 Simpson-Angus Scale.....	24
6.2.2 Drug-Induced Extrapyrarnidal Symptoms Scale	25
7. DISCUSIÓN.....	33
8.CONCLUSIONES	35
9. BIBLIOGRAFÍA.....	36

ABREVIATURAS

APS: Antipsicóticos.

CIMA: Centro de información online de medicamentos autorizados.

DaT-SPECT: Tomografía computarizada de emisión monofotónica dirigida a los transportadores de dopamina.

DIEPSS: Drug-Induced ExtraPyramidal Symptoms Scale

DMS-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Illnesses.

EP: Enfermedad de Párkinson.

ESRS: Extrapyramidal Symptom Rating Scale.

ICC: Coeficiente de correlación intraclase.

LUNSERS: Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale.

MPRC: Maryland Psychiatric Research Center Scale.

NMSS: Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

PIF: Parkinsonismo inducido por fármacos

SADIMoD: Schedule for the Assessment of Drug-Induced Movement Disorders.

SAS: Simpson Angus Scale.

SPECT: Tomografía computarizada de emisión monofotónica.

UKU: Udvalg for Kliniske Undersogelse.

VTa: Área ventral tegmentaria.

YESS: Yale Extrapyramidal Symptom Scale.

1. RESUMEN

Introducción: El parkinsonismo inducido por fármacos es la segunda causa más frecuente de síndrome parkinsoniano, sólo por detrás de la propia enfermedad de Párkinson.

Los fármacos que más frecuentemente lo causan son los antipsicóticos y los calcio-antagonistas, sin embargo, este cuadro ha sido descrito en asociación a una larga lista de medicamentos.

Aunque ambas patologías se asemejan en la clínica, difieren en su fisiopatología, pronóstico y tratamiento, por lo que se debe conocer las características diferenciales para realizar un manejo adecuado.

Objetivo: Se realizará una revisión bibliográfica para comprender el desarrollo de esta patología, describir los fármacos más frecuentemente implicados, conocer las señales que alertan sobre su presencia y finalmente exponer los métodos diagnósticos actuales.

Material y métodos: Se efectuó una revisión de la literatura existente recurriendo a la base de datos PubMed y Cochrane utilizando palabras clave para guiar la búsqueda, así como unos criterios de inclusión y exclusión determinados.

Resultados: Tras revisar la literatura se seleccionaron 12 artículos en los que se logró destacar el papel del DaT-SPECT como herramienta de cribado, se reflejó la falta de criterios diagnósticos respecto a la presentación clínica del parkinsonismo secundario a fármacos en el paciente anciano sin patología psiquiátrica y se establecieron una serie de pautas a cerca del manejo clínico ante una sospecha de caso.

Conclusiones: Se reconoció a la mujer anciana, con patología de base y polimedicada como la principal paciente en riesgo de padecer esta enfermedad, más allá del paciente psiquiátrico tratado con antipsicóticos.

Se subrayó la necesidad de crear herramientas diagnósticas dirigidas hacia este perfil y se creó una estrategia de manejo frente a casos sospechosos o confirmados. Finalmente, se destacó el potencial de la farmacogenética y de la medicina nuclear en este campo.

Palabras clave: “Parkinsonismo inducido por fármacos”, “diagnóstico”, “factores de riesgo”, “tratamiento” o “anciano”.

RESUMO

Introdución: O parkinsonismo inducido por fármacos é a segunda causa máis frecuente de síndrome parkinsoniano, só por detrás da propia enfermidade de Párkinson.

Os fármacos que máis frecuentemente o causan son os antipsicóticos e os calcio-antagonistas, con todo, este cadro foi descrito en asociación a unha longa lista de medicamentos.

Aínda que as dúas patoloxías se asemellan na clínica, difiren na súa fisiopatoloxía, pronóstico e tratamento, polo que se debe coñecer as características diferenciais para realizar un manexo adecuado.

Obxectivo: Realizarase unha revisión bibliográfica para comprender o desenvolvemento desta patoloxía, describir os fármacos máis frecuentemente implicados, coñecer as sinais que deberían alertar sobre a súa presenza e finalmente esclarecer os métodos diagnósticos actuais.

Material e métodos: Efectuouse unha revisión da literatura existente recorrendo á base de datos PubMed e Cochrane utilizando palabras chave para guiar a búsqueda, así como uns criterios de inclusión e exclusión determinados.

Resultados: Tras revisar a literatura seleccionáronse 12 artigos nos que se logrou destacar o papel do DaT-SPECT como ferramenta de cribado, reflectiuse as falta de ferramentas diagnósticas respecto a a presentación clínica do parkinsonismo secundario a fármacos no paciente ancián sen patoloxía psiquiátrica e déronse unha serie de pautas en relación ao manexo clínico de haberes unha sospeita de caso.

Conclusións: Recoñeceuse á muller anciá, con patoloxía de base e polimedicada como a principal paciente en risco de padecer esta patoloxía, máis aló do paciente psiquiátrico tratado con antipsicóticos. Subliñouse a necesidade de crear ferramentas diagnósticas dirixidas cara a este perfil e creouse unha estratexia de manexo fronte a casos sospeitosos ou confirmados. Finalmente, destacouse o potencial da farmacogenética e da medicina nuclear neste campo.

Palabras chave: “Parkinsonismo inducido por fármacos”, "diagnóstico", “factores de risco”, “tratamento” o “ancián”.

ABSTRACT

Introduction: Drug-induced parkinsonism is the second most common cause of parkinsonism, only behind Parkinsonism itself.

Drugs that most frequently cause it are antipsychotics and calcium-antagonists, however, this disease has been described in association with a long list of drugs.

Although both pathologies are clinically similar, they differ in their pathophysiology, prognosis and treatment, so we must know the differential characteristics to perform proper management.

Objective: A bibliographic review will be made to understand the development of this pathology, describe the drugs most frequently involved, know the red flags that should alert us about their presence and finally clarify the current diagnostic methods.

Material and methods: A review of the existing literature was carried out using the PubMed and Cochrane database using keywords to guide the search, as well as certain inclusion and exclusion criteria.

Results: After reviewing the literature, 12 articles were selected in which the role of DaT-SPECT as a screening tool was highlighted, the lack of diagnostic tools regarding the clinical presentation of parkinsonism secondary to drugs in the elderly patient without psychiatric pathology was reflected and a series of guidelines were given about clinical management in the event of a suspected case.

Conclusions: The elderly woman, with basic and polymedicated pathology, was recognized as the main patient at risk of suffering this pathology, beyond the psychiatric patient treated with antipsychotics. The need to create diagnostic tools aimed at this profile was underlined and a management strategy was created for suspected or confirmed cases. Finally, the potential of pharmacogenetics and nuclear medicine in this field was highlighted.

Keywords: "Drug-induced parkinsonism", "diagnosis", "risk factors", "treatment" or "elderly".

2. INTRODUCCIÓN

2.1 DEFINICIÓN

La Enfermedad de Párkinson (EP) se caracteriza por la presencia de un conjunto de síntomas motores, entre los cuales destacan el temblor en reposo, la rigidez, la bradicinesia o la pérdida de los reflejos posturales, junto con afectaciones de tipo cognitivo, como pueden ser el desarrollo de demencia, alteraciones conductuales y del estado de ánimo, las cuales se deben principalmente al deterioro de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia *nigra pars compacta* (1).

Esta entidad fue descrita por el médico inglés James Parkinson en 1817, quien, ya por aquel entonces, bajo el nombre de parálisis agitante, logró agrupar los aspectos esenciales de esta patología.

En su publicación “*Essay of the shaking palsy*” ya aporta una definición bastante acertada de la EP: “movimiento involuntario tremulante con disminución parcial de la potencia muscular, en parte, no durante la acción, y aun apoyado, con una tendencia a inclinar el tronco hacia adelante y a pasar de un paso de marcha al de correr. Los sentidos y el intelecto permanecen intactos”.(2)

En cuanto al parkinsonismo inducido por fármacos (PIF), esta es la segunda causa más frecuente de parkinsonismo, después de la propia EP. Los fármacos que más frecuentemente causan PIF son los antipsicóticos (APS) y los antagonistas del calcio, no obstante, existe una larga (y muy probablemente incompleta) lista de moléculas implicadas en el desarrollo de esta patología.

Aunque ambas entidades cursan clínicamente de forma similar, existen ciertos aspectos diferenciales que el clínico debe tener en cuenta para identificar la aparición de un caso de PIF, ya que su presencia puede condicionar la adherencia del paciente a los tratamientos que esté recibiendo e incluso camuflar el desarrollo de otras patologías. (3)

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de la EP se encuentra entre 5 y 35 casos por cada 100,000 habitantes. Es importante mencionar cómo el envejecimiento de la población ha influido muy notablemente en estas cifras, puesto que la incidencia aumenta de 5 a 10 veces de la sexta a la novena década de vida. De hecho, entre 1990 y 2015 la cifra de pacientes con EP se duplicó, y se estima, teniendo en cuenta como factor principal la tendencia al envejecimiento de la población y a la menor mortalidad, que en el 2040 contaremos con más de 12 millones de casos. (4)

Algunos autores incluso se atreven a comparar el previsible crecimiento exponencial de esta patología con el de una pandemia, como se muestra en las figuras 1 y 2. (5)

Aunque en el pasado la presencia de trastornos neurodegenerativos era casi anecdótica, actualmente las enfermedades crónicas siguen patrones de crecimiento similares a los de las pandemias provocadas por enfermedades infecciosas.

Asimismo, nuestro contexto socioeconómico, el cual permite una mayor longevidad, unido al incremento del consumo de tabaco, alcohol, dietas ultraprocesadas

y a la disminución de la actividad física son factores de riesgo comunes a la gran mayoría de los trastornos crónicos y que, de alguna manera, podrían considerarse como los vectores de transmisión. (5)

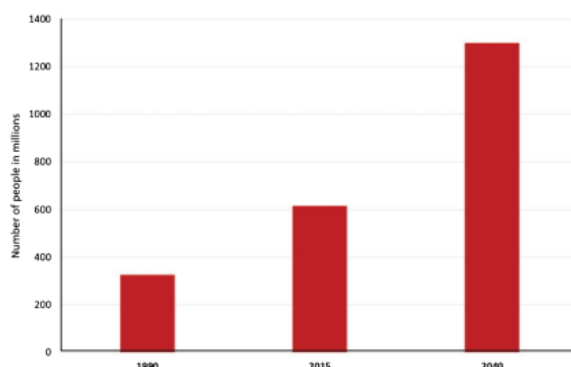


Figura 1.- Crecimiento estimado de la población mayor de 65 años de 1990 a 2040 (5).

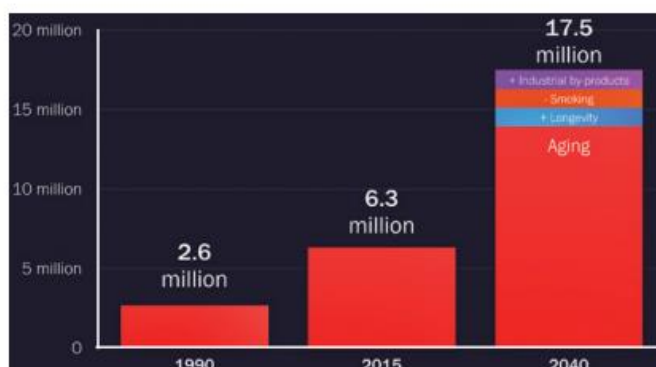


Figura 2.- Aumento estimado de la prevalencia de la EP entre 1990 y 2040 en relación a factores como el envejecimiento, el consumo de tabaco o la industrialización (5).

En cuanto a la prevalencia, un estudio realizado en la población norteamericana demostró que el 4% de los varones y el 2% de las mujeres mayores de 85 años padecen la enfermedad y, aunque la mortalidad de los sujetos con EP no se ve aumentada en la primera década tras el diagnóstico, si lo hace a posteriori. (4)

En relación al PIF, su estudio data del inicio de la implementación de los neurolépticos de primera generación (6), donde se llegó a considerar este síndrome como un efecto secundario común (el cual llegó a estar presente hasta en el 40% de los pacientes tratados con estos fármacos). No obstante, posteriormente se descubrió que en PIF no acontecía solo con estos medicamentos. Fue a finales de la década de los noventa, cuando hasta el 75% de los casos de PIF fueron secundarios al uso de calcioantagonistas y no de neurolépticos, como se había visto en un principio. (6)

Según un estudio realizado en 2020 utilizando la base de datos de farmacovigilancia de VigiBase, entre el año 2000 y 2017, se registraron 9,009,107 casos de PIF en individuos con edades a partir de los 18 años (7).

Aunque la incidencia de alertas varió entre los diferentes continentes y no fue homogénea entre géneros, se concluyó que la mayoría de los casos incidentes de PIF se registraron en pacientes con rangos de edad entre los 45 y los 64 años. Además, se vio que las alertas eran más comunes en el género femenino. Se obtuvo también que el cuadro presenta una mayor prevalencia entre los pacientes con edades mayores o iguales a los 75 años (7).

La mayoría de las alertas fueron registradas por profesionales del ámbito médico en Europa, seguidas de América, Asia, Oceanía y África. En orden de frecuencia decreciente, los síntomas principales fueron: temblor, alteraciones de la marcha y “desórdenes extrapiramidales” (7).

Los 10 fármacos más frecuentemente involucrados fueron: risperidona, haloperidol, aripiprazol, olanzapina, ácido valpróico, quetiapina, sulpirida, clozapina, metoclopramida y paliperidona. En conclusión, podemos apreciar que los antipsicóticos, tanto de primera como de segunda generación fueron los fármacos más frecuentemente involucrados en el PIF, independientemente del área geográfica estudiada. (7)

2.3 ANATOMÍA Y FISIOPATOLOGÍA

2.3.1 Las vías dopaminérgicas

Es esencial conocer las bases del sistema dopaminérgico, su anatomía y fisiopatología para comprender las causas del PIF y la posible clínica que puede acarrear; de hecho, y como entenderemos más adelante, la vía dopaminérgica es la protagonista en esta patología y algunos de los mecanismos descritos en su desarrollo son (3, 8, 9):

- Interferencia en la síntesis dopaminérgica.
- Impedimento para el almacenamiento de dopamina y disminución del mismo.
- Bloqueo del receptor de dopamina.
- Otros mecanismos no bien conocidos que involucran a otros neurotransmisores.

A continuación, estudiaremos la citada vía y sus posibles alteraciones.

La dopamina (3,4- dihidroxifeniletilamina) es un neurotransmisor perteneciente a la familia de las catecolaminas, el cual se sintetiza a partir del aminoácido L-tirosina. Esta molécula tiene un papel fundamental en nuestro organismo, puesto que constituye uno de los mensajeros químicos principales dentro del reino mamífero. A nivel del sistema nervioso central interviene en la regulación de la afectividad, del sistema neuroendocrino, de la función locomotora y de los mecanismos de ingesta de agua y alimentos. Además, a nivel periférico regula el tono vagal, la motilidad gastrointestinal, y la función cardíaca y renal. (10)

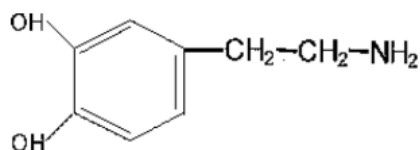


Figura 3.- Estructura bioquímica de la dopamina (10) .

Existen innumerables investigaciones acerca de esta molécula, puesto que su desregulación contribuye al desarrollo de enfermedades como la esquizofrenia, la adicción a drogas o el párkinson. (10)

En cuanto a la distribución topográfica y funcional del sistema dopaminérgico, este se divide en cuatro vías: mesolímbica, mesocortical, tuberoinfundibular y nigroestriatal del encéfalo.

La vía mesolímbica conecta el área ventral tegmentaria (VTA), en el mesencéfalo, con el núcleo accumbens, situado en el sistema límbico. La vía mesocortical conecta la VTA con la corteza prefrontal. La hiperactivación de estas rutas se relaciona, por ejemplo, con la esquizofrenia.

La vía nigroestriatal une la sustancia negra con el cuerpo estriado de los ganglios basales. Su funcionamiento se relaciona con el control motor y cuando se altera conlleva el desarrollo de patologías como la corea de Huntington o la EP, en la cual se ve una disminución de la actividad de las neuronas dopaminérgicas. Por último, la vía tuberoinfundibular constituye uno de los pilares de la regulación neuroendocrina, puesto que conecta el hipotálamo con la glándula hipofisaria (8).

En lo tocante a los receptores de este neurotransmisor, se clasifican en dos familias; la primera formada por los receptores D1 y D5 y, por otro lado, la familia de los receptores D2, en la cual englobamos a los receptores D2, D3 y D4. (8, 11)

Ahora se analizará la fisiopatología del PIF. Para ello se explicará de forma paralela el mecanismo de acción de los APS puesto que es prácticamente común al resto de fármacos implicados en este cuadro.

El efecto antipsicótico de estos fármacos se debe a su poder de actuación sobre los ganglios basales, inhibiendo de manera directa los receptores D2, lo cual reduce la actividad dopaminérgica en el sistema límbico.

A su vez, el bloqueo de los receptores D2 conlleva una inhibición de las neuronas gabaérgicas del núcleo estriado, lo que constituye un freno en la conducción de las fibras tálamo-corticales, provocando un mal funcionamiento del globo pálido y de la sustancia nigra/pars reticulata.(11, 12)

Este mecanismo que se acaba de describir provoca fisiológicamente un efecto similar al presente en la EP, no obstante, mientras que en la EP las neuronas dopaminérgicas pierden su funcionamiento debido a la degeneración celular, aquí

simplemente se debe a un entramado de conexiones neuronales y mecanismos de inhibición-desinhibición.

En un estudio cuyo objetivo era medir la afinidad de los receptores D1 y D2 por los fármacos APS clásicos y atípicos utilizando la tomografía por emisión de positrones (PET), se determinó que los pacientes que desarrollaban efectos secundarios extrapiramidales y clínica de PIF presentaban mayor porcentaje de ocupación de los receptores D2 en contraposición a los que no lo desarrollaban. De hecho, el porcentaje de ocupación en los pacientes con PIF superaba el 80%, lo que paralelamente concuerda con la EP puesto que se ha demostrado que las manifestaciones clínicas aparecen cuando la degeneración neuronal es superior al 80%. (13)

Por último, se ha visto que la administración crónica de agonistas dopaminérgicos aumenta la población de receptores D2 y también incrementa la sensibilidad a captación de ligandos por los receptores D1. (12)

Esta neuroplasticidad y cambios (en algunos casos permanentes) en las poblaciones neuronales, han sido demostrados gracias a estudios con radioisótopos visualizados con PET y tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT). (12, 14)

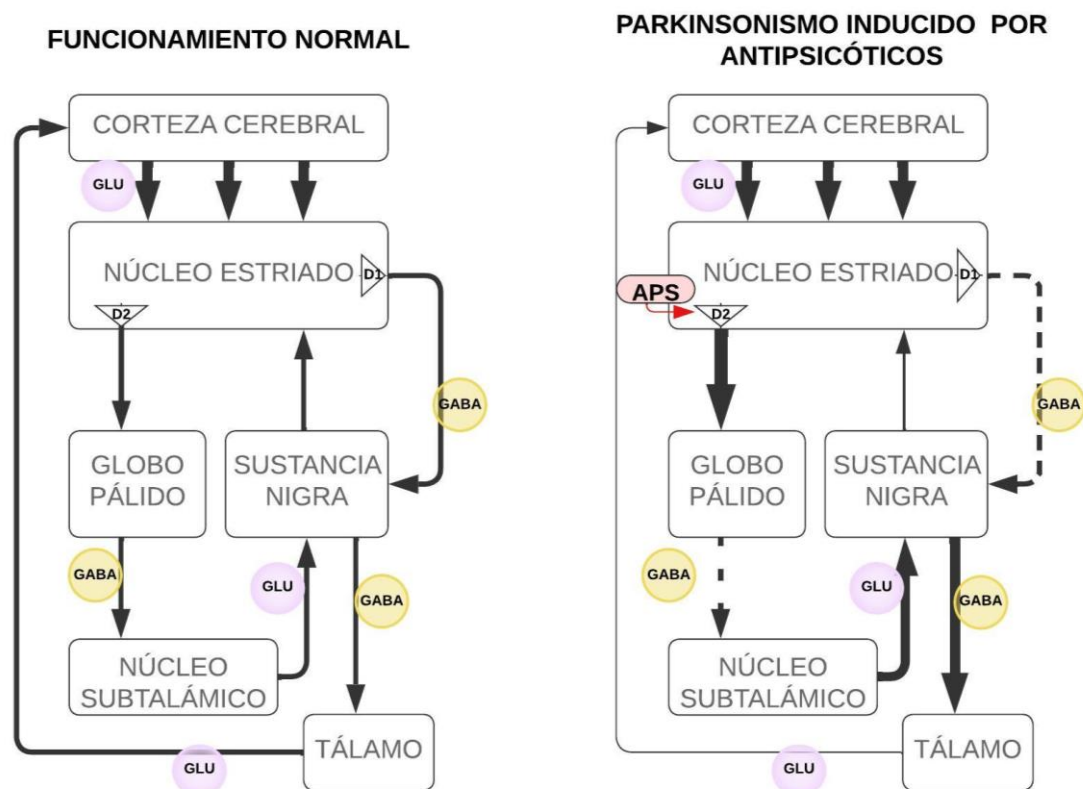


Figura 4.- Esquema realizado en base a las representaciones gráficas presentes en los artículos de Shin HW et al. y Ossowska et al. para explicar la interacción entre áreas cerebrales y cómo los APS, en este caso, interfieren en los mecanismos basales. (11, 12)

En la figura 4 podemos ver gráficamente las vías explicadas. A continuación, se describen en profundidad los mecanismos de acción de algunos de los fármacos que más frecuentemente han sido asociados a la patología a estudio. (11, 12)

2.3.1 Benzamidas

Estos fármacos son muy utilizados en la práctica clínica diaria, destacando como tratamiento en el contexto de diversos trastornos gastrointestinales, como por ejemplo la dispepsia funcional o como antieméticos en pacientes sometidos a tratamiento quimiorradioterápicos.

Actúan como procinéticos, estimulando la contracción del músculo liso del aparato digestivo y agilizando el vaciamiento gástrico. De este grupo destacamos la cleboprida, metoclopramida y sulpirida. Aunque son muy efectivos, han sido descritos como uno de los grupos más frecuentemente involucrado en el desarrollo de PIF. (15)

La cleboprida actúa bloqueando los receptores D2 dopaminérgicos en el área gatillo del vómito, dificultando la integración de impulsos emetógenos. A nivel periférico, el bloqueo de los receptores D2 incrementa el peristaltismo intestinal. (16)

Por su parte, la metoclopramida se pauta principalmente como antiemético. Esta propiedad la obtiene gracias al bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 y a su actuación sobre el centro emético de la médula. Además, también actúa sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT3 y 5-HT4 implicados en el vómito provocado por la quimioterapia. (17)

Como bien advierte el centro de información online de medicamentos autorizados (CIMA), este fármaco provoca de manera frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$) trastornos extrapiramidales, entre los cuales mencionan el parkinsonismo y la acatisia, especialmente en pacientes pediátricos y en personas jóvenes, incluso cuando se hace uso de éste dentro de las pautas recomendadas. (17)

2.3.2 Bloqueadores de los canales de calcio

También constituyen una causa frecuente de PIF en los pacientes no psiquiátricos, de hecho, el primer estudio constatando este potencial efecto secundario ya data de 1986 (18).

Cinarizina y flunarizina se prescriben frecuentemente para tratar cuadros de cinetosis, vértigo y mareos. Aunque flunarizina tiene una vida media mayor que cinarizina, ambos comparten mecanismo de funcionamiento. Posiblemente su potencial para causar PIF se deba a que poseen un efecto presináptico sobre las neuronas dopaminérgicas y serotoninérgicas, inhibiendo la liberación de estos neurotransmisores. (15, 19)

Estudios demuestran que los síntomas de PIF cedieron rápidamente tras retirar el fármaco, exceptuando los síntomas cognitivos y el temblor, los cuales permanecieron hasta 18 meses.(15)

Otros calcioantagonistas, como el nifedipino, verapamilo o diltiazem, han sido descritos como causantes de trastornos del movimiento inducidos por fármacos, no obstante, estos se atribuyen más a clínica de discinesias tardías que a PIF.

2.3.3 Antipsicóticos

Quizás sean el grupo más importante a conocer, puesto que son los fármacos que más frecuentemente han sido relacionados con el PIF.

Según un artículo publicado en la revista “European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience” en 2019, el cual tenía como objetivo estudiar los casos de parkinsonismos relacionados con el consumo de APS entre 2001 y 2016, y tomando como referencia los datos de un programa de farmacovigilancia sobre los países de lengua germánica, se determinó que, sobre una muestra de 340,099 pacientes psiquiátricos bajo seguimiento, 245,958 tratados con APS debido a esquizofrenia, depresión, manía y otros trastornos mentales graves, se presentaron 200 casos de PIF severo inducido por antipsicóticos.(20)

Los APS de primera generación y baja potencia solo fueron protagonistas del 0,02% de los casos. En segunda posición encontramos a los APS de segunda generación (0,07%) entre los cuales destacaron la risperidona y amisulpirida, seguidos de los de APS de primera generación y alta potencia (0,16%).

En 71 casos (35,5%) se pudo concluir que el PIF se debía a más de un fármaco. En 44 pacientes (22%) los síntomas fueron muy graves, llegando incluso a causar una pérdida completa de la movilidad del paciente. Además, se confirmó que tanto la edad avanzada (>60 años) como la presencia de diagnóstico de trastornos mentales graves (esquizofrenia y manía), fueron los factores más influyentes a la hora de desarrollar casos graves de PIF, tal y como muestran las Tablas 1 y 2.(20)

	Patients with severe parkinsonism under APDs, n (%)	All patients treated with APDs, n (%)
Diagnosis		
Schizophrenic, schizotypal and delusional disorders ^a	107 (53.5)	107,219 (43.59)*
Depression ^b	46 (23)	68,798 (27.97)
Mania ^c	14 (7)	8228 (3.35)*
Organic disorders ^d	29 (14.5)	29,794 (12.11)
Others (neurosis/ personality disorders ^e , addiction ^f)	4 (2)	31,919 (12.98)
Gender		
Male	93 (46.5)	111,593 (45.37)
Female	107 (53.5)	134,365 (54.63)
Age		
≤ 60	127 (63.5)	180,745 (73.49)
≥ 61	73 (36.5)	65,213 (26.51)**
All pts.	200	245,958
Mean age	51.5	48.9

Tabla 1.- División de los pacientes tratados con APS en función de si presentaban PIF o no, y clasificación en función del diagnóstico de base, el género y la edad (20).

Imputed drug	Pts. receiving drug, <i>n</i>	All events of severe parkinsonism		Severe parkinsonism events implicating a single drug	
		<i>n</i> (%)	95% CI	<i>n</i> (%)	95% CI
All APDs	245,958	200 (0.081)	0.07–0.09	129 (0.052)	0.04–0.06
APD classes					
Second-gen. APDs	189,548	139 (0.073)	0.04–0.06	47 (0.096)	0.07–0.13
First-gen. high-pot.	49,166	78 (0.159)	0.13–0.20	47 (0.096)	0.07–0.13
First-gen. low pot.	71,668	17 (0.024)	0.01–0.04	4 (0.006)	0.00–0.01
Phenothiazines	41,452	8 (0.019)	0.01–0.04	1 (0.002)	0.00–0.01
Butyrophenones	53,464	59 (0.11)	0.08–0.14	30 (0.056)	0.04–0.08
Thioxanthenes	25,596	30 (0.117)	0.08–0.17	19 (0.074)	0.05–0.12
Single APDs					
Amisulpride	12,748	24 (0.188)	0.12–0.28	13 (0.102)	0.05–0.17
Aripiprazole	15,442	18 (0.117)	0.07–0.18	12 (0.078)	0.04–0.14
Chlorprothixene	8811	1 (0.011)	0.00–0.06	0	0.00–0.04
Clozapine	24,207	0	0.00–0.02	0	0.00–0.02
Flupentixol	7015	12 (0.171)	0.09–0.30	6 (0.086)	0.03–0.19
Flupentixol dec.	3385	9 (0.266)	0.12–0.50	3 (0.089)	0.02–0.26
Haloperidol	21,060	43 (0.204)	0.15–0.28	21 (0.1)	0.06–0.15
Levomeprom.	8166	2 (0.024)	0.00–0.01	0	0.00–0.05
Melperone	12,234	5 (0.041)	0.01–0.10	1 (0.008)	0.00–0.05
Olanzapine	45,957	19 (0.041)	0.03–0.07	10 (0.022)	0.01–0.04
Perazine	5549	4 (0.072)	0.02–0.18	0	0.00–0.07
Pipamperone	18,842	8 (0.042)	0.02–0.08	3 (0.016)	0.00–0.05
Promethazine	11,236	0	0.00–0.03	0	0.00–0.03
Prothipendyl	13,469	1 (0.007)	0.00–0.04	0	0.00–0.03
Quetiapine	63,564	12 (0.019)	0.01–0.03	4 (0.006)	0.00–0.02
Risperidone	43,601	64 (0.147)	0.11–0.19	43 (0.01)	0.07–0.13
Risperidone depot	4321	3 (0.069)	0.01–0.20	0	0.00–0.09
Ziprasidone	3446	4 (0.116)	0.03–0.30	1 (0.029)	0.00–0.16
Zuclopendixol/clopendixol	6585	9 (0.137)	0.06–0.26	4 (0.061)	0.02–0.16

APDs antipsychotic drug(s), Pts. patients, CI confidence interval, gen. generation, pot. potency, Flupentixol dec. flupentixol decanoate, Levomeprom. levomepromazine

Tabla2.- Relación entre los diferentes fármacos a estudio y el número de casos de PIF que se les atribuyen, tanto a nivel individual como en conjunto con otros fármacos (20).

2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Resulta altamente complejo diferenciar un PIF de una EP. Será principalmente el contexto clínico y una exhaustiva anamnesis la que ayude a diagnosticar el cuadro.

El PIF suele aparecer entre dos semanas y un mes tras el comienzo de la toma o del aumento de dosis del fármaco causante. En un estudio realizado por Mahta SH et al. se demostró que entre el 50% y el 70% de los casos se desarrollaban durante el primer mes y el 90% dentro de los tres primeros meses. (21)

La presentación asimétrica de los síntomas al inicio del cuadro, acompañado de temblor, rigidez, discinesia orolingual, todo ello de lenta progresión, iría a favor de una EP clásica. (22)

En varios estudios se describe al PIF como una patología que se presenta en forma de síndrome rígido-acinético acompañado típicamente de un temblor bilateral característico, el cual cursa con una frecuencia mucho mayor al de la EP (el temblor en el PIF suele estar entre los 7 y los 8Hz).

Además, este suele ser un temblor de actitud, en contraposición al clásico temblor en reposo de la EP. Por último, la coexistencia de discinesias tardías sólo se ha observado en el PIF.(3)

En cuanto a los síntomas no motores, diversos estudios han demostrado la aparición temprana de hiposmia y alteraciones del sueño, previas al comienzo florido de la EF, los cuales no se han visto en pacientes con PIF.

En un estudio realizado en 28 pacientes con PIF, 35 con EF sin tratamiento y 32 controles sanos, utilizando una escala que valoraba síntomas no motores, se obtuvo que la puntuación era superior en los pacientes con EP que en los PIF y los controles sanos. Se demostró también que, independientemente del género y la edad, los síntomas del aparato genitourinario, junto con las alteraciones del sueño, los déficits de atención y la hiposmia eran más prevalentes en la población con EP. (23)

2.4.1 Factores de riesgo

Varios estudios coinciden a la hora de enumerar los factores de riesgo presentes en los pacientes con PIF. Sin embargo, debido al infradiagnóstico de esta patología, causado principalmente por la ausencia de unos criterios fijos para su diagnóstico, la tendencia a infravalorar los efectos secundarios, y la dificultad para discernir entre síntomas de la patología de base de nuestros pacientes y los posibles síntomas de PIF, probablemente existan otros factores que todavía no se conocen. Entre los factores actualmente establecidos se encuentran: (3, 24, 25)

-Edad: a mayor edad, mayor susceptibilidad a desarrollar PIF. Esto se debe principalmente al deterioro intrínseco de las vías dopaminérgicas presentes en las personas añosas, lo cual disminuye las reservas de dopamina y de enzimas sintetizadoras de neurotransmisores. También se ha evidenciado que, por un lado, el aumento del ventrículo lateral en los pacientes con atrofia cortical y por otro la existencia concomitante de una demencia son factores predisponentes a desarrollar un PIF. (26)

-Sexo: Dado que existe una mayor prevalencia de casos de PIF entre el género femenino, este ha sido establecido como factor de riesgo. Influye también el hecho de que las mujeres suelen tener mayor adherencia terapéutica y estar sujetas a mayor riesgo de polimedicación, lo que las hace más susceptibles al desarrollo de efectos secundarios farmacológicos.

-Tipo de fármaco: A mayor actividad antidopaminérgica del fármaco, mayor capacidad de producir PIF.

-Dosis y tiempo de exposición: Incremento directamente proporcional a la dosis y tiempo de exposición, no obstante, el riesgo de PIF es independiente de la vida media plasmática del fármaco.

-Presencia de temblor esencial previo: Se ha hallado una mayor susceptibilidad a PIF en los pacientes con un temblor esencial previo, lo cual no sucedió con los pacientes diagnosticados de EP. (27)

-Variabilidad interpersonal y genética: Es realmente el único factor cuya veracidad podemos afirmar, la cual se sustenta en la variabilidad de resultados entre diferentes estudios a la hora de demostrar causalidad entre la administración de un fármaco y el desarrollo de síntomas extrapiramidales. La actividad enzimática intrínseca del paciente influye en cómo metaboliza los fármacos. En este sentido, se encontró que los pacientes acetiladores lentos presentaron una mayor susceptibilidad para el desarrollo de PIF.

Además, varios estudios sugirieron la existencia de una predisposición genética a desarrollar el cuadro debido a polimorfismos genéticos en los genes que codifican los receptores dopaminérgicos y sus transportadores. También existen artículos que señalan una posible susceptibilidad familiar tras el estudio de una serie de casos. (28, 29)

2.1 Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen funcional como el SPECT y el PET han sido de elección durante estas últimas décadas para la caracterización y estudio de la fisiopatología del PIF.

En la actualidad, un estudio realizado en el 2023 en Estados Unidos sugiere la utilización de la medicina nuclear como posible comodín para diferenciar la EP del PIF en aquellos casos donde la anamnesis no es esclarecedora. ((30) El SPECT con I (123)-ioflupano de un paciente con EP por degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra mostrará una reducción de la captación en comparación con el cerebro de un paciente con PIF.

Además, esta prueba puede ser útil en las etapas iniciales de la enfermedad, puesto que cuando los síntomas aparecen, se estima que ya existe una pérdida de entre el 60% y el 80% de las neuronas dopaminérgicas.

Sin embargo, algunos de los fármacos implicados en el desarrollo de PIF pueden falsear los resultados. Es el caso de fármacos como el haloperidol, bupropion, fentanilo, metilfenidato o en consumidores de drogas ilícitas como la cocaína o las metanfetaminas, ya que estas sustancias pueden interferir en la unión del marcador iónico con las neuronas dopaminérgicas, obteniéndose así falsos positivos. (31)

No obstante, en la citada revisión sistemática se concluyó que la supresión de estas moléculas previamente a la realización del estudio (cada una con su propio tiempo de lavado) puede disminuir significativamente la aparición de falsos positivos.

En la tabla 3 se observan las sustancias que interfirieron en la prueba y sus respectivos tiempos de "lavado". (30, 31)

Medication	Stop prior DAT imaging *
Centrally acting drugs	
Cocaine	1 day
Dexamphetamine	2 days
Methamphetamine	1 day
Phentermine	5 days
Ephedrine	1 day
Methylphenidate	1 day
Dexmethylphenidate	1 day
Modafinil	3 days
Armodafinil	3 days
Opioids	
Fentanyl	2 day
Codeine	1 day
Antipsychotics	
Haloperidol	5 days
Antidepressants	
Bupropion	5 days

Tabla 3.- Fármacos implicados y tiempo de aclaramiento farmacológico (31).

2.5 DIAGNÓSTICO

No existen unos criterios estandarizados a la hora de diagnosticar esta patología; generalmente se considera que es un PIF cuando (25) (22):

- i. El paciente presenta un cuadro clínico compatible.
- ii. El médico establece una relación causal entre la aparición de los síntomas y la introducción de un nuevo fármaco, sobre todo cuando se trata de fármacos que frecuentemente se asocian a PIF, como los ya mencionados en los apartados anteriores.
- iii. La clínica cede tras retirar la medicación causante, normalmente en un periodo de tiempo inferior a seis meses.

Estos criterios no son adecuados ya que su eficacia diagnóstica recae primero en el buen ojo clínico del médico y además obvian una serie de factores importantes a la hora de filiar el cuadro, lo cual resulta realmente preocupante puesto que la diferencia es abismal: presentar una enfermedad crónica y degenerativa o simplemente los efectos secundarios de un fármaco.

La laxitud de los citados criterios explica por qué se estima la existencia de tantos casos infradiagnosticados

2.6 TRATAMIENTO

La mejor medida terapéutica es sin duda, la prevención. Para ello, antes de realizar una prescripción se debe considerar, primero, la situación basal del paciente, con especial atención en su edad, el desarrollo concomitante de patología neurodegenerativa, la presencia de polimedicación y la capacidad de adherencia y seguimiento de una pauta farmacológica. (25, 32)

A continuación, se debe sopesar la verdadera necesidad de implantar el nuevo tratamiento, sobre todo si se trata de alguno de los fármacos listados anteriormente, los cuales tienen mayor propensión a desencadenar un PIF. En caso de que se considere que el fármaco es indispensable para el paciente, es necesario buscar la dosis mínima efectiva para evitar concentraciones elevadas en el organismo y realizar una vigilancia estrecha, puesto que el riesgo de desarrollar PIF es predominantemente elevado los primeros meses tras la implementación de la medicación.

También hacer hincapié, como medida preventiva clave, la importancia de explicarle al paciente los síntomas clásicos del PIF, los cuales podrían aparecer tras la instauración del nuevo tratamiento, y la necesidad de informar al facultativo en cuanto se note cualquier cambio anómalo.

En caso de que las anteriores medidas no sean suficientes y el enfermo desarrolle un PIF, primero hay que valorar en qué medida los síntomas le resultan incapacitantes. A continuación, se debe considerar sustituir el fármaco causante por otro con un efecto farmacológico similar, pero con menor disposición para producir un DIP.

Por último, mencionar la existencia de estudios que sugieren la posible mejoría de los síntomas extrapiramidales secundarios a APS con la implementación de fármacos anticolinérgicos. Se menciona en concreto el mesilato de benztropina. (33)

4. OBJETIVOS

El parkinsonismo inducido por fármacos constituye, en la actualidad, la segunda causa de síndrome parkinsoniano, sólo por detrás de la propia enfermedad de Párkinson. Si tenemos en cuenta la gran prevalencia de esta patología, así como su infradiagnóstico y en general desconocimiento por parte de los profesionales de la salud, este trabajo pretende:

- I. Evaluar la literatura existente relacionada con el desarrollo de esta patología.
- II. Describir los fármacos más frecuentemente implicados.
- III. Detallar las características clínicas y los factores de riesgo con el objetivo de esclarecer cuales deberían ser las “*red flags*” que tendrían que alertarnos sobre su presencia.

Después de analizar los resultados obtenidos, se pretende proponer unos criterios diagnósticos adecuados, que resulten más concisos a la hora de descartar o confirmar la presencia de PIF y que sean hipotéticamente aplicables a la práctica clínica diaria.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Estrategia de búsqueda

En primer lugar, se llevó a cabo una investigación para contextualizar el tema y comprender más en profundidad el PIF. Se recurrió a manuales actualizados de medicina interna, farmacología, neurología y geriatría, así como a artículos publicados en revistas de alto impacto y a otros encontrados en bases de datos como PubMed, Cochrane o Google Académico. La búsqueda se centró en las revisiones sistemáticas o metaanálisis realizados en los últimos 20 años y que estuviesen en inglés, castellano o francés. Se utilizaron las siguientes combinaciones de palabras clave: “*drug-induced parkinsonism*”, “*diagnosis*”, “*risk factors*”, “*treatment*” o “*elderly*”.

A continuación, se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed con el objetivo de encontrar artículos centrados en el estudio de los síntomas más característicos del PIF junto con su manejo clínico a la hora de establecer un tratamiento y medidas terapéuticas. La combinación de palabras fue: (“*drug-induced parkinsonism*” [Title/Abstract]) AND (“*diagnosis*” OR “*risk factors*”) NOT (“*Parkinson's disease*”); de esta búsqueda se obtuvieron 27 resultados.

Posteriormente se acotó la búsqueda seleccionando las revisiones, revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y ensayos controlados aleatorizados realizados en los últimos 20 años hasta la fecha, (es decir, del año 2004 a enero del 2024); con lo que se obtuvieron 18 artículos. Se eliminaron 3 artículos por estar en japonés, por lo que se acotó el número de publicaciones a 15.

Asimismo, se realizó una lectura de los resúmenes con el objetivo de descartar aquellos estudios que no cumpliesen con los objetivos del trabajo. De los 15 artículos se descartaron 3 por no ajustarse estrictamente a la temática ya descrita anteriormente y uno por ser de poca calidad, por lo que finalmente se tuvieron en cuenta 11 artículos de esta base de datos para realizar esta revisión sistemática.

Del mismo modo, utilizando los mismos parámetros de búsqueda, se procedió a investigar en la biblioteca Cochrane. Se introdujeron los siguientes términos (“*drug-induced parkinsonism*” [Title/Abstract]) NOT (“*Parkinson's disease*”), encontrando 20 resultados, los cuales posteriormente se acotaron entre enero del 2004 y enero del 2024, obteniendo finalmente 6 artículos.

Tras la lectura de los seis artículos, se descartaron 5 por no aportar información relevante a la temática escogida, por lo que finalmente en esta revisión sistemática sólo se contó con un artículo procedente de la biblioteca Cochrane.

5.2 Criterios de inclusión y exclusión

Antes de comenzar a seleccionar artículos se establecieron una serie de criterios que posteriormente servirían como guía a la hora de incluir o descartar estudios.

5.2.1 Criterios de inclusión

- i. Estudios publicados en los últimos 20 años, que estuviesen en castellano, inglés o francés.
- ii. Estudios que a la fecha ya estuviesen concluidos.
- iii. Pacientes de diversas edades.
- iv. Pacientes diagnosticados de PIF y no de EP.

5.2.2 Criterios de exclusión

- i. Estudios que no se ciñesen estrictamente al tema o que no permitiesen el acceso a su contenido completo. (34–40)

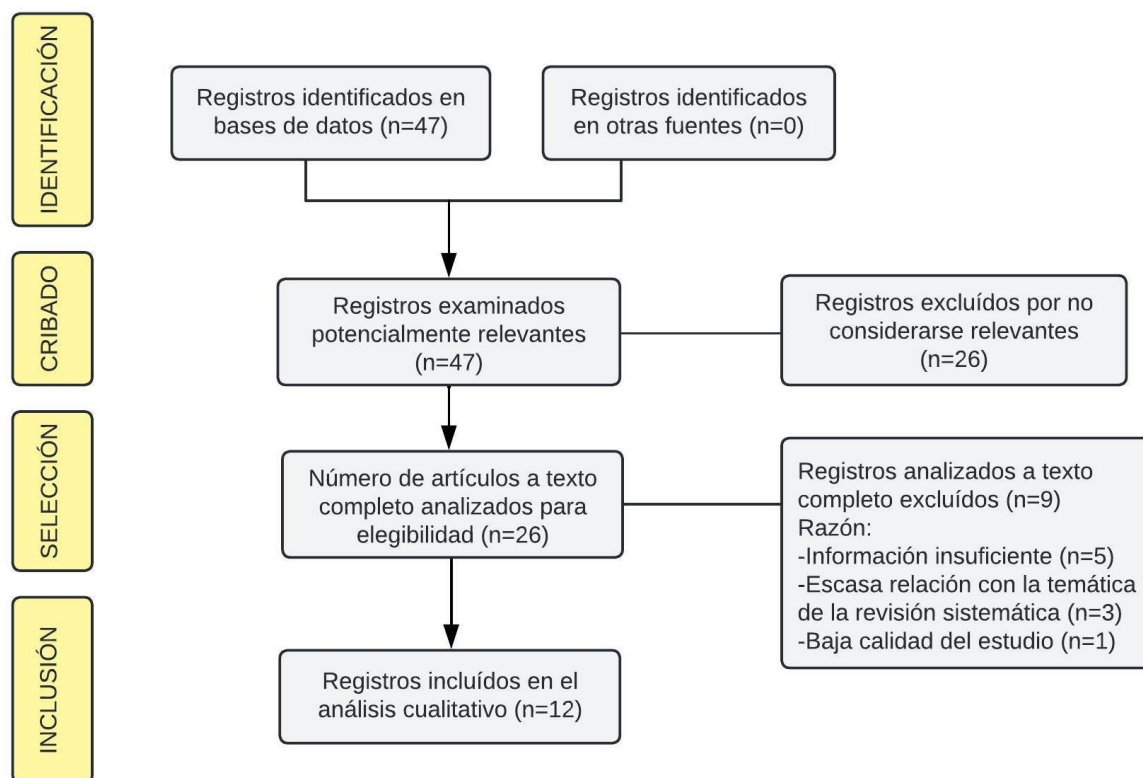


Figura 6.- Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda basado en *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA). (60)

6. RESULTADOS

6.1 Medicina nuclear como elemento clave en el diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos

Desde la creación de las técnicas de SPECT y SPECT/TC, por los doctores E. Kuhl, L. Chapman y R. Edwards a finales de los años cincuenta del siglo pasado, la medicina nuclear se ha posicionado como elemento clave en el diagnóstico de múltiples trastornos, destacando en este caso la patología neurológica. (41)

En este sentido, la revisión sistemática realizada por el grupo de investigación de J. Puñal Roibóo et al (35) concluye que el DaT-SPECT con 123I-ioflupano resulta útil a la hora de discriminar entre la existencia de una EP de otros síndromes parkinsonianos, como puede ser el PIF.

Su funcionamiento se basa en la detección de la degeneración presináptica de las neuronas dopaminérgicas del núcleo neuroestriado que existe en la EP en comparación con la integridad de estas estructuras presente en el PIF. El estudio recalca que, aunque la empresa fabricante de DaT-SPECT señala que los fármacos antiparkinsonianos como la amantadina, bupidina, L-dopa, primidona, propranolol y selegilina no interfieren en la obtención de las imágenes, varios estudios obtuvieron resultados discordantes al respecto.

Además, en la revisión se hace hincapié en que los estudios incluidos contaron con diferentes sesgos que pudieron reducir significativamente la validez interna de los mismos, entre los que destacan un tamaño muestral pequeño, un rango de edad demasiado amplio o una duración de la enfermedad elevada. (35)

Siguiendo esta línea de investigación, cabe destacar el trabajo realizado por Booth T. et al (38) en el cual se vuelve a señalar el poder del DaT-SPECT como herramienta para discriminar trastornos neurodegenerativos con pérdida de receptores dopaminérgicos, como sería la propia EP, la parálisis supranuclear progresiva o la atrofia multisistema, de aquellas entidades donde esto no ocurre, como es el temblor esencial, el PIF o el parkinsonismo secundario a lesiones vasculares.

Además, subrayan que esta técnica resulta interesante a la hora de desenmascarar una EP escondida tras un PIF. Esto se debe a que, aunque clínicamente el PIF es casi indistinguible a la EP, en el DaT-SPECT de una persona con PIF no se hallarán signos de mal funcionamiento e incluso podría haber signos de mayor actividad de la normal en las neuronas dopaminérgicas, lo cual se describe como un posible efecto compensatorio en respuesta al bloqueo de los receptores D2.(42)

Las siguientes imágenes fueron extraídas de Booth T. et al (38). En la Figura 6 se muestra un corte axial del 123I-FP-CIT DaT-SPECT de un paciente con esquizofrenia a tratamiento con APS el cual presentaba síntomas extrapiramidales, al principio atribuidos a su medicación.

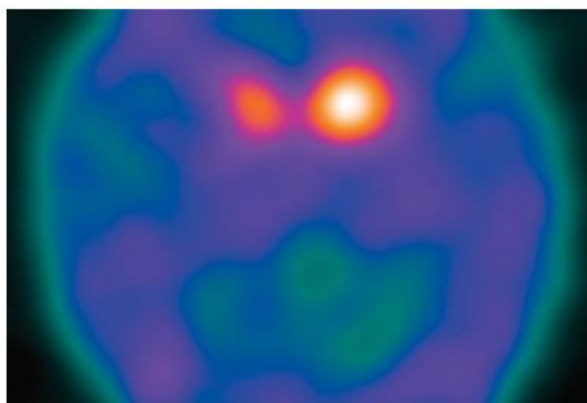


Figura 6.- Corte axial de DaT-SPECT (38)

Sin embargo, como podemos observar existe una ausencia bilateral y asimétrica de captación en los núcleos caudados, lo que nos indica que la causa de esa clínica motora proviene principalmente de una EP idiopática, ya que si fuese un PIF debería existir una captación bilateral simétrica.

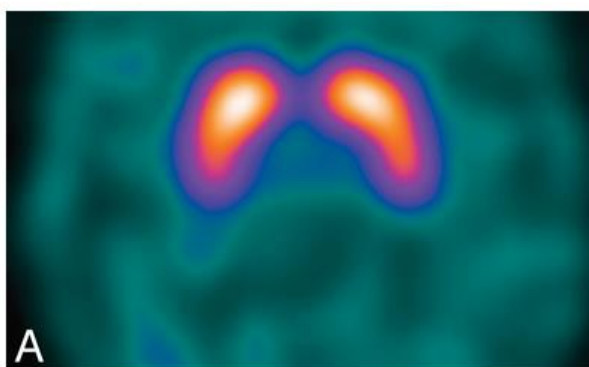


Figura 7A.- DaT-SPECT corte axial (38).

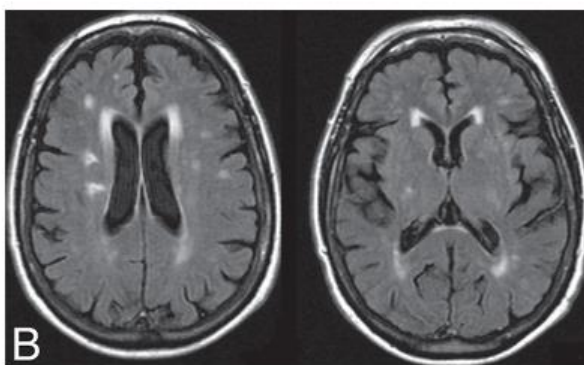


Figura 7B.- Resonancia magnética, corte axial (38).

Las figuras 7A y 7B corresponden a un paciente con parkinsonismo secundario a lesiones vasculares. En la resonancia magnética se aprecian varias regiones hiperintensas denotativas de áreas isquémicas, si bien en el DaT-SPECT se muestra una captación intensa y bilateral del radiofármaco, lo que indica que las neuronas dopaminérgicas están intactas y que por lo tanto el trastorno motor que presentaba el paciente se debía exclusivamente al insulto isquémico.

Por último, el grupo de Felicio et al (36) también realizó una revisión sistemática sobre este tema y destacan la capacidad de esta técnica para obtener un diagnóstico de la EP con una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%, algo que hasta ahora solo se podía concluir con un estudio anatomopatológico postmortem.

Series	N and Clinical Diagnosis (Drug Exposure)	Radiotracer and Technique	Study Design	Findings	Conclusions
Easterford et al, [56]	3 DIP (sodium valproate)	SPECT and [¹²³ I]-beta-CIT	Case report (12-mo follow-up)	DAT density was within normal parameters*	Dopaminergic neuronal loss is not the underlying mechanism of valproate-induced parkinsonism
Huang et al, [57]	3 DIP (carbon disulfide), 12 PD and 10 HC	SPECT and [^{99m} Tc]-TRODAT-1	Case report	Striatum DAT density Patient 1 (R = 0.84 and L = 0.94) ~ Patient 2 (R = 0.88 and L = 0.89) > Patient 3 (~0.23)	Useful in the differential diagnosis between carbon disulfide parkinsonism and idiopathic PD
Racette et al, [58]	1 DIP (manganese)	PET and [¹⁸ F]-dopa	Case report (2-yr follow-up)	Relatively symmetric and severely reduced [¹⁸ F]-dopa levels in the posterior putamen compared to controls	Clinical and pathophysiological features of manganese-associated parkinsonism may overlap with that of PD
Loberboym et al, [59]	20 DIP (neuroleptics), 10 HC	SPECT and [¹²³ I]-FP-CIT	Cross-sectional	11 patients had abnormal scan (striatum R 2.05 ± 0.7 and L 1.95 ± 0.76)	DAT imaging helps to determine whether DIP is entirely drug-induced or an exacerbation of subclinical PD
Gaig et al, [63]	9 PsyP	SPECT and [¹²³ I]-Ioflupane	Longitudinal (6–24 mo follow-up)	Only one patient had decrease striatal tracer uptake*	Usefull for discriminating PsyP
Benaderette et al, [64]	9 PsyP	SPECT and [¹²³ I]-FP-CIT	Longitudinal (at least 2 yr follow-up)	Five of 9 patients had abnormal images*	Electrophysiological and molecular imaging studies improve diagnostic accuracy in patients with suspected PsyP

*DAT binding values not specified in the text.
SPECT indicates single-photon emission computer tomography; PET, positron emission computer tomography; R, right; L, left; HC, healthy control subject; DAT, dopamine transporter.

Tabla 4.- Estudios con SPECT y PET para evaluar las diferencias entre los enfermos con EP, PIF y parkinsonismo psicógeno. (36)

Esta tabla extraída del artículo de A. Felicio et al (36) compara seis estudios (43–48) en los cuales se utilizaron diferentes radiofármacos para discriminar entre los pacientes que presentaban EP, PIF o parkinsonismo psicógeno de los controles sanos, partiendo de la premisa de que todos los casos, excepto los de EP, presentarían un SPECT normal. Obtienen como conclusión que se podrían implementar en la práctica varios radionúclidos como trazadores de enfermedad y vuelven a resaltar la capacidad de esta técnica como cribado en aquellos casos donde la clínica no es suficiente para etiquetar a la patología.

6.2 Escalas para caracterizar el parkinsonismo secundario a fármacos

Como ya ha sido mencionado anteriormente, no hay unos criterios fijos a la hora de diagnosticar el PIF. No obstante, en la revisión sistemática realizada por el grupo de trabajo de Knol et al. (39) estos analizaron las escalas existentes hasta el 2008 que intentaban caracterizar el PIF seleccionando finalmente 17 para estudio. Concluyeron que la escala SAS (Simpson Angus Scale) fue la más utilizada, seguida de la ESRs (Extrapyramidal Symptom Rating Scale).

Subrayaron que, de todas las escalas analizadas, pocas cuentan con datos estadísticos que respalden su validez y concluyeron con que las escalas SAS, St Hans Rating Scale for Extrapiramidal Syndromes y la Drug-Induced Extrapiramidal Symptoms Scale fueron las más adecuadas en cuanto a validez interna y a pragmatismo a la hora de aplicarse en la práctica clínica diaria.

Rating Scale	Total Items	DIP Items	Manual Available	Scoring*	Interpretation [†]
DIEPSS	9	5	Yes (Japanese) [‡]	Clear	Clear
ESRS					
Questionnaire	7	16	Yes	Clear complex	Unclear
Examination	34				
Global impression	4				
LUNERS					
Self rating	51	4	No	Clear complex	Unclear
Mindham	9	9	No	Clear	Unclear
MPRC	31	16	No	Unclear complex	TD clear and DIP unclear
SADIMoD					
Examination	34	8	Yes	Clear complex	Unclear
Global impression	5	1			
Psychic symptoms					
SAS	10	10	Yes	Clear	Clear
SHRS					
Examination	16	8	No	Clear	Unclear
Global impression	5	1			
UKU					
Single items	48	3	Yes	Clear complex	Unclear
Global assessment (2 × 2; patient and physician)					
YESS	8	5	No	Clear	Unclear

*Clear, description of rating per item; unclear, no description of rating per item; complex, more than 30 items.
[†]Clear, cutoff score available; unclear, no cutoff score available.
[‡]English manual in press (T. Inada, written communication).

Tabla 5.- Comparación entre las diferentes escalas diagnósticas del PIF. (39)

La tabla 5, obtenida del artículo de Knol et al. (39) recoge las características relevantes de las escalas principales. Cabe destacar que no todas cuentan con manual que respalde su estudio, tampoco con un sistema de puntuaje e interpretación claro y además tampoco se conoce el tiempo que se tarda en aplicar cada una de ellas (se estima que ninguna supera los 30 minutos de entrevista). Seguidamente serán analizadas las escalas más populares para conocer en qué aspectos clínicos se fijan mayormente.

6.2.1 Simpson-Angus Scale

Esta escala fue creada en 1970 con el objetivo de evaluar el PIF secundario a APS(49). Cuenta con 10 elementos evaluables los cuales se puntúan de 0 a 4, siendo 0 la normalidad y 4 la manifestación completa del rasgo patológico.

Entre los elementos se estudia la marcha (fluidez en el movimiento de los brazos, la postura en general y la base de sustentación), la rigidez de las extremidades superiores (examinador y examinado se colocan enfrente alzando los brazos en ángulo de 90 grados y los dejan caer, la respuesta normal sería una caída rápida con una palmada al contactar la mano con la pierna, sin embargo, en el paciente con PIF los brazos caerán muy lentamente), los puntos tercero, cuarto y quinto son la movilidad de los hombros, la

rigidez de los codos y de las muñecas y se suelen evaluar juntos dejando que el examinador manipule las extremidades superiores del paciente y mida la rigidez objetivable de estas.

A continuación, se evalúa la rigidez de los miembros inferiores; con el paciente sentado en la camilla con las piernas colgando, el examinador eleva la pierna del paciente ligeramente y la deja caer, la fluidez de la caída, así como el movimiento pendular consecuente serán lo que evalúe la movilidad del miembro inferior. Posteriormente se estudia la rigidez cervical, dejando que el clínico eleve la cabeza del sujeto mientras que este está tumbado y dejándola caer.

También se evalúa la rapidez del parpadeo, para ello el médico le pedirá al paciente que mantenga los ojos abiertos sin parpadear y le golpeará la región glabellar; cuantas más veces parpadée mayor será la puntuación obtenida. Finalmente se estudia el temblor, en las manos y en general en el cuerpo y por último se estudia la salivación, en busca de exceso de la misma.

Esta escala ha sido propuesta como método para estudio en el campo de la investigación, pero también como herramienta de trabajo en la práctica clínica diaria, de hecho, los psiquiatras la utilizan frecuentemente. Se considera que el paciente presenta PIF si al sumar todos los items y dividirlos entre 10 la puntuación obtenida es superior a 0.3.

Tras haber sido ampliamente estudiada se ha demostrado una validez interna sólida y baja variabilidad inter-examinador, sin embargo, se le reprocha centrarse demasiado en la rigidez y omitir otras características relevantes como la simetría de los signos o la expresión facial. (50)

6.2.2 Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale

Para el estudio de esta escala se recurrió a un artículo publicado en el año 2002 por el equipo de Jong-Hoon Kim et al. (51) en el cual se utilizó la escala para caracterizar el PIF en 182 sujetos tratados con APS. Se concluyó que esta escala muestra una correcta validez externa y poca variabilidad inter-examinador.

El DIEPSS cuenta con ocho elementos individuales y uno global. Primero estudia la marcha, bradicinesia, temblor, sialorrea, acatisia, rigidez, distonía y la discinesia y posteriormente se evalúa globalmente la gravedad y la frecuencia de la aparición de los síntomas y el malestar subjetivo que le producen al paciente. Cada elemento se valora del 0 al 4, siendo el 0 la normalidad y el 4 una afectación severa.

DIEPS items	ICC (95% CI)	
	(Inter-rater)	(Test-retest)
Gait	0.90 (0.81–0.95)	0.78 (0.59–0.88)
Bradykinesia	0.76 (0.55–0.87)	0.67 (0.38–0.82)
Sialorrhea	0.85 (0.71–0.92)	0.75 (0.53–0.86)
Rigidity	0.90 (0.80–0.94)	0.76 (0.56–0.87)
Tremor	0.84 (0.70–0.91)	0.60 (0.26–0.79)
Akathisia	0.95 (0.91–0.97)	0.87 (0.77–0.93)
Dystonia	0.96 (0.93–0.98)	0.81 (0.64–0.90)
Dyskinesia	0.87 (0.76–0.93)	0.75 (0.53–0.86)
Global	0.83 (0.67–0.91)	0.91 (0.82–0.95)
Total score	0.97 (0.94–0.98)	0.88 (0.77–0.93)

DIEPSS, Drug-Induced Extrapiramidal Symptoms Scale; ICC, Intra-class correlation coefficient; CI, confidence interval.

Tabla 6.- Validez de la escala DIEPSS en comparación con las escalas de referencia para cada uno de los ítems estudiados (51).

DIEPSS items	Scales for comparison	Spearman's rho*
DIEPSS parkinsonism score ^a	SAS (total score)	0.92
DIEPSS total score	SAS (total score)	0.88
DIEPSS akathisia score	BARS (global score)	0.97
DIEPSS dyskinesia score	AIMS (total score)	0.93
DIEPSS dyskinesia score	AIMS (global score)	0.87

Tabla 7.- Validez de la escala DIEPSS en comparación con las escalas de referencia para cada uno de los ítems estudiados (51).

Las tablas 6 y 7, extraídas del artículo de Jong-Hoon Kim et al. (51) resumen los datos estadísticos obtenidos de su estudio, para el cual se seleccionaron aleatoriamente a 182 sujetos con esquizofrenia, tratados con antipsicóticos.

La media de edad era 39.6 años y la duración de la enfermedad 10.1 años. Todos los sujetos recibían APS y 123 consumían también benzodiazepinas y anticolinérgicos. A todos ellos se les realizó primero el cuestionario SAS. Para evaluar la variabilidad inter-examinador se tomaron a 40 de los sujetos. Se utilizó el ICC (coeficiente de correlación intraclase), obteniendo unos resultados para cada elemento examinado individualmente entre 0,76 y 0,96 (teniendo en cuenta que el ICC toma valores entre 0 y 1 y que cuanto más se acerque a 1 mayor confianza hay en las valoraciones inter-examinadores) y en total un ICC de 0.97 para toda la escala.

Para conocer la validez en comparación con la escala de referencia, que fue la SAS, se utilizó en coeficiente de correlación de Spearman. Se tomaron 100 sujetos, con una duración media de la enfermedad de 9 años. Los valores del coeficiente de correlación de Spearman son los que aparecen en la segunda tabla, y como sabemos, este valor estadístico mide la fuerza de correlación y en qué dirección va esta, estando entre -1 (no hay correlación) y +1 (correlación muy alta). Teniendo en cuenta

que se consideró la escala SAS como gold standar, vemos que tienen una fuerza de correlación muy alta.

6.3 Aspectos clínicos

Un posible caso de PIF típicamente se presentará en un paciente anciano, puesto que como se ha explicado anteriormente, la degeneración del tejido nervioso consecuente al envejecimiento lo hace susceptible a cualquier factor externo que interactúe con él. El cuadro predominará en pacientes del género femenino, a diferencia de lo que ocurre en la EP(34).

Algunos datos bien establecidos en la literatura como síntomas típicos del PIF son su presentación como un cuadro rígido-acinético simétrico, de aparición aguda, con discinesia orofacial, y sin tanta tendencia al temblor en reposo, como ocurre en la EP.

Así y todo, tras examinar varias revisiones sistemáticas que analizaban este tema, los datos son contradictorios en cuanto a si el temblor es más o menos predominante en el PIF o en la EP, concluyéndose que probablemente el fármaco causante del cuadro pueda influir en la predominancia de unos u otros síntomas y que además, como se comenta también en las conclusiones, los resultados pueden estar sesgados a raíz de las muestras de pacientes escogidas para análisis, puesto que muchos de estos estudios se han realizado en varones y el PIF es una enfermedad que se manifiesta con mayor frecuencia en mujeres (52,53).

Feature	Idiopathic Parkinson's Disease	Drug-Induced Parkinsonism
Onset	Chronic	Acute-subacute
Age at onset	Mean age at sixth decade	More common in elderly
Sex	More common in males	More common in females
Symmetry of clinical manifestations	Unilateral or asymmetric	Often bilateral or symmetric
Lower/upper body involvement	Both	More severe involvement of the upper extremities; also, more hypomimia than gait disorder
Freezing	Common	Uncommon
Glabella tap	Frequently positive	Infrequently positive
Tremor	Variable, commonly resting	Variable, commonly postural
Rigidity, bradykinesia, and resting tremor	Bradykinesia is a cardinal finding	The most common finding is rigidity
Depression	Common	Common
Dementia	Rare at onset, frequent with neurodegenerative progression	May be present before onset of parkinsonism; rarely, it is caused by the offending drug
Clinical response to dopaminergic drugs	Marked	Poor
Clinical response to anticholinergic drugs	Evident	Mild to moderate
Clinical response to offending drug discontinuation	Poor	Variable
Cerebrospinal fluid levels of homovanillic acid	Low, normal	High
Dopamine transporter scan (DaTscan)	Normal	Abnormal
Positron emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT) neuroimaging	Reduced uptake of presynaptic markers, normal uptake of dopamine receptor ligands	Normal uptake of presynaptic markers, reduced uptake of dopamine receptor ligands

Tabla 8.- Comparación características clínicas entre el PIF y la EP (58).

En la tabla 8, extraída del artículo publicado por Rissardo et al. (54) se estudian algunas de las diferencias clínicas que podríamos analizar a la hora de estudiar a un paciente con sospecha de PIF vs. EP, con todo esto y lo mencionado anteriormente, no se han podido inferir datos clínicos que característicamente ayuden a diagnosticar un PIF.

En cuanto a los síntomas no motores, existen pocos estudios que hayan indagado en esta cuestión y entre los que hay, estos no han conseguido determinar si la patología no motora presente en los pacientes es debida al PIF o si se debe al trastorno primario que ya padecía el paciente y por el cual se le indicó la medicación, así como si podrían ser síntomas prodrómicos de enfermedades neurodegenerativas o si simplemente se deben al deterioro cognitivo propio de las edades avanzadas.

Un estudio realizado por Morley et al.(55) de casos y controles con 97 sujetos con PIF y 97 pacientes con EP de la misma edad evaluados con la escala *Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease* (NMSS) la cual es una escala creada por la *International Parkinson and Movement Disorder Society* que cuenta con 30 ítems para evaluar las características patológicas de la EP, demostró que, si bien las puntuaciones motoras totales fueron similares entre los grupos, las puntuaciones de inestabilidad postural y dificultad para caminar fueron mayores en la EP que en PIF.

En la revisión sistemática realizada por OlegS.Levin et al. (46) la cual evaluó los síntomas no motores en diferentes tipos de parkinsonismos secundarios se concluye que, los trastornos del sueño evaluados con la escala NMSS son mucho más frecuentes en los pacientes con EP en comparación a los que presentaban PIF. Las puntuaciones en ítems como la dificultad para conciliar el sueño, la nicturia o el síndrome de piernas inquietas fueron mucho más altas en los sujetos con EP (53).

Una característica clínica que sí podría resultar discriminativa entre ambas entidades es la sensibilidad olfatoria puesto que, como se comenta en la revisión de OlegS.Levin et al. (46) varios ensayos clínicos han podido determinar que la capacidad olfatoria se mantiene íntegra en los pacientes con PIF, mientras que en los pacientes con EP suele estar afectada, no obstante factores como el consumo de tabaco pueden actuar como elementos distractores a la hora de cribar este aspecto (59).

	VP	NPH	DIP	Toxic	PD
Cognitive impairment	+++	+++	+	++	++
Depression	++	++	++	++	++
Apathy	++	++	+	++	++
Delusions/hallucinations	-	-	±	+	++
Orthostatic hypotension	+	+	+	+	++
Gastrointestinal disorders	+	+	+	+	++
Urinary symptoms	++	+++	+	+	++
Olfactory dysfunction	-	-	-	-	++
Sleep disorders	++	++	+	++	+++
Sensory abnormalities/pain	+	-	+	+	++

Tabla 9.- Frecuencia estimada de la aparición de los síntomas no motores en el PIF en comparación con el resto de síndromes extrapiramidales (53).

En la tabla 9, extraída del artículo de OlegS.Levin et al. (53) compara la frecuencia de aparición de los diferentes síntomas no motores en los diferentes parkinsonismos secundarios (VP=parkinsonismo de origen vascular, NPH= hidrocefalia normotensiva, DIP= parkinsonismo inducido por fármacos, Toxic= parkinsonismo inducido por sustancias tóxicas, PD= enfermedad de párkinson) en relación a la EP.

En cuanto a la esfera psiquiátrica, en la cual se dan la mayor parte de casos de PIF debido en gran medida al uso de fármacos como los APS, el grupo de Jong-Hoon Kim et al. (34) realizó un estudio para determinar la relación entre la existencia de PIF y la presencia de síntomas no motores y cognitivos en pacientes psiquiátricos con diagnóstico de esquizofrenia por la DMS-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Illnesses) y diferentes grados de PIF según la escala SAS.

Para ello seleccionaron una muestra de 91 pacientes con edades medias de 36.6 años y duración media del diagnóstico de esquizofrenia de 10 años. Para evaluar la percepción de la afectación cognitiva utilizaron el cuestionario de Frankfurt Complaint, el cual consta de 98 preguntas de respuesta sí/no que se realiza el paciente a sí mismo, en compañía de un experto, para valorar su autopercepción de fallos en la esfera cognitiva. Los resultados mostraron una clara correlación entre ambos aspectos y, además, a mayor puntuación en la escala SAS, mayor percepción de fallo cognitivo por la escala de Frankfurt Complaint.

Los investigadores subrayaron la necesidad de considerar la existencia de este “parkinsonismo cognitivo” el cual mostró afectar predominantemente el procesamiento de la información a la hora de realizar tareas de la vida diaria o de las acciones psicomotrices automatizadas como posible obstáculo a la hora de asegurar la adherencia terapéutica (34).

Por último, revisando la literatura que relaciona la farmacología con el PIF se encontró que, en la revisión sistemática realizada por el grupo de Helio A.G. Teive et al. (40) destacaron la flunarizina y la cinarizina, ambos fármacos bloqueadores de los canales de calcio, como culpables de cuadros de PIF en pacientes que tomaban de forma crónica estos medicamentos como tratamiento para cuadros vestibulares, o de manera profiláctica contra migrañas o incluso epilepsia, señalando que esto podría ser una mala praxis puesto que existen otros fármacos específicamente diseñados para esas patologías que no conllevan tantos efectos secundarios, sobre todo en población vulnerable a la patología neurológica, como son los ancianos.

Aunque no se haya podido determinar con seguridad unos rasgos clínicos únicos de esta entidad, en lo que sí coinciden todos los investigadores es en que la retirada del fármaco sospechoso es clave tanto a la hora del diagnóstico como del tratamiento, puesto que el PIF no suele responder a los tratamientos típicos antiparkinsonianos, incluyendo la levodopa, los fármacos anticolinérgicos o los agonistas dopaminérgicos.

Por lo que, cuando estemos ante un cuadro sospechoso de PIF, se debe revisar toda la medicación del enfermo, y aunque este síndrome suele asociarse a algunos fármacos en concreto, como los que acabamos de describir, sabemos que existen casos asociados a múltiples familias farmacológicas diferentes, como a los antiepilépticos, antidepresivos incluyendo los IMAOs o los ISRS e incluso el contexto de patología neoplásica, se han descrito casos tras trasplantes de médula ósea seguidos de quimioterapia con arabinósido de citosina, ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, doxorubicina o la prednisona.

Además, también se debería interrogar al paciente sobre el uso de sustancias no farmacológicas, como podría ser la cocaína, las anfetaminas o el 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) puesto que estas también han sido descritas en alguna ocasión como origen de un cuadro de PIF(56) .

En lo que sí coinciden todos los estudios revisados es en sugerir, como primera medida, interrogar de qué manera afecta a la calidad de vida la presencia de los síntomas y si el tratamiento recientemente introducido que se sospecha como responsable del cuadro es realmente necesario o si se puede retirar .

En caso de ser imprescindible, debería optarse por su sustitución por un tratamiento similar pero que presumiblemente tenga menos propensión a causar PIF. Por ejemplo, en el caso de los antipsicóticos, varios estudios afirman que el cambio de un APS típico a uno atípico suele disminuir la clínica extrapiramidal. En el caso de la clínica digestiva tratada con metoclopramida, muchas veces esta puede ser reemplazada por ejemplo, con domperidona (57).

De todas formas, se recalca la importancia de un seguimiento estricto de estos pacientes puesto que el hecho de haber presentado PIF es un factor de riesgo de peso que puede predecir su reaparición con otros medicamentos.

El diagrama de la Figura 8, realizado en base a la información presente en la revisión realizada por Estevez-Fraga et al.(57) ejemplifica cuál debería de ser nuestra actuación ante un, PIF.

Primero el facultativo debe preguntarse si el agente posiblemente causal es realmente necesario y en qué medida la clínica secundaria afecta la calidad de vida del paciente (ADL), para posteriormente pasar a preguntarse si cambiar o reducir la dosis del fármaco es una opción viable y de no serlo proponen probar con anticolinérgicos (teniendo cuidado en los pacientes ancianos puesto que estos fármacos pueden inducir delirium) como primera línea o con amantadina.

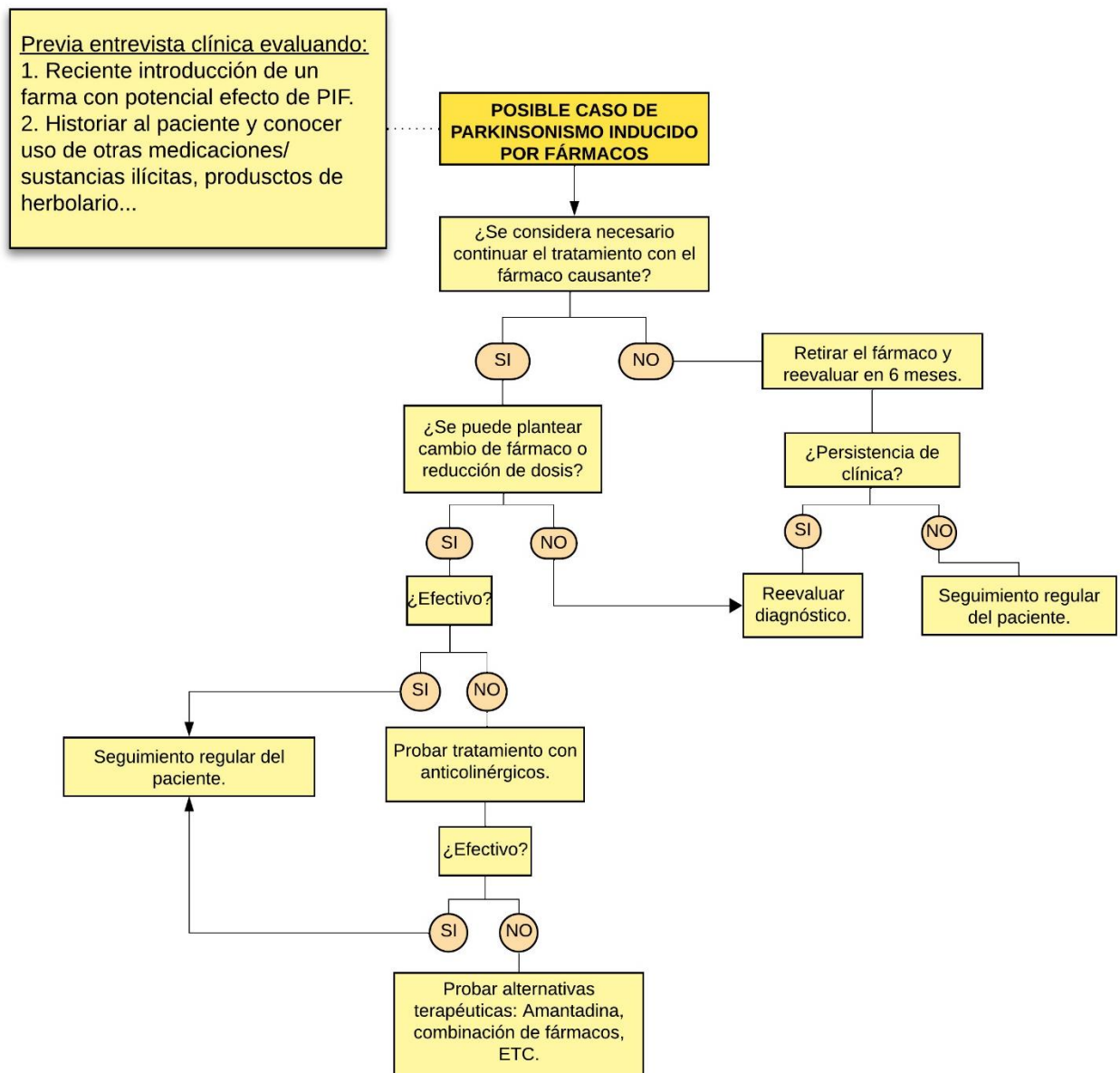


Figura 8.- Algoritmo de actuación ante una sospecha de PIF modificado del artículo de Estevez- Fraga et al. (57)

También mencionan que la terapia electroconvulsiva (ECT) en algunos casos ha conseguido una rápida mejora de los síntomas, tanto en el PIF como en la EP y

probablemente sería una posible opción en los pacientes con patología psiquiátrica resistente (58).

Por último, en la revisión sistemática publicada por Kristen M. Ward et al. (59) hacen referencia a que, según la Asociación Americana de Psiquiatría (APA), se recomienda realizar un seguimiento de aquellos pacientes en los que se introduzcan fármacos que puedan provocar este cuadro, para intervenir y frenar la progresión del PIF y para ello proponen el uso de la escala SAS como método de prevención secundaria.

En cuanto a la recuperación, aunque no existe un periodo establecido de “lavado”, generalmente se acepta que los síntomas deberían desaparecer en los seis meses siguientes a la retirada del fármaco causante, no obstante, la gran mayoría de los pacientes se recuperan mucho antes. Se estima que un 20% puede presentar sintomatología persistente, la cual generalmente se debe a la presencia de una verdadera EP enmascarada por un PIF.

La velocidad de instauración del cuadro, así como la ausencia de síntomas de la esfera motora, una respuesta evocada auditiva del tronco cerebral normal y la independencia del cuadro de los fármacos bloqueadores de los canales de calcio son factores predictores de una recuperación *ad integrum* del PIF.

7. DISCUSIÓN

Tras haber revisado todos los artículos incluidos en este trabajo, se ha intentado sintetizar la evidencia científica hasta la fecha sobre el desarrollo del PIF. Se han descrito los fármacos generalmente implicados, además se han detallado los factores de riesgo más prevalentes, así como las características clínicas predominantes, con el objetivo de detectar los casos incipientes de forma adecuada.

Como se ha visto, actualmente se trata de una patología tremendamente prevalente. Factores como el envejecimiento poblacional, así como la mayor esperanza de vida del género femenino y la polimedicación, predicen una tendencia similar, sino al alza, en la incidencia del PIF.

En cuanto a la presentación clínica de los síntomas motores, la mayoría de los estudios coinciden en describir el PIF como un cuadro rígido-acinético, de presentación aguda-subaguda, normalmente bilateral, con manifestaciones predominantemente simétricas en ambos hemisferios, con temblor normalmente postural y presencia también de discinesias orofaciales.

Destacar la sensibilidad olfatoria, rasgo clínico hasta ahora poco estudiado pero que, según varios ensayos clínicos, podría resultar interesante como característica diferencial en relación a la EP, ya que los pacientes con PIF normalmente mantienen el sentido del olfato íntegro. (46, 55)

En relación a la esfera no motora, como ya se ha mencionado anteriormente, existen pocos estudios a cerca de cómo repercute el PIF sobre este ámbito, no obstante la literatura refleja que estos trastornos se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con EP en comparación con los PIF. Así, haciendo referencia a los trastornos del sueño, se ha podido concluir que trastornos como la nicturia, el síndrome de las piernas inquietas o la incapacidad para conciliar el sueño son más frecuentes en la EP en comparación con el PIF (46).

Cabe destacar el denominado “parkinsonismo cognitivo”, descrito por el grupo de Jong-Hoon Kim et al. (34) el cual afecta preferentemente al procesamiento de la información a la hora de realizar actividades básicas de la vida diaria y a las acciones automatizadas, como característica clínica que puede presentarse también en este tipo de pacientes.

Con todo esto, no se ha logrado aislar un fenotipo clínico concreto que sirva de referente a la hora de diagnosticar un PIF, no obstante, existen diversas características clínicas, que dentro del contexto apropiado (persona mayor, predominantemente mujeres, introducción reciente de un fármaco nuevo...) ofrecen una alta sospecha de PIF.

En lo que sí coinciden la mayoría de estudios revisados es en la utilidad de la medicina nuclear como herramienta para desenmascarar una EP con una presentación dudosa que podría hacer pensar en un PIF. Por lo que, en caso de dudar respecto al diagnóstico, esta tecnología es capaz de arrojar resultados con una validez comparable a la del estudio anatomopatológico postmortem (36).

Respecto a las escalas diagnósticas, se toma como referencia la escala SAS, seguida de la escala DIEPSS. No obstante, cabe destacar que estas escalas han sido creadas para evaluar pacientes psiquiátricos a tratamiento con APS y sería interesante abrir una línea de estudio, para próximas investigaciones, en relación a la validación de su uso en pacientes con características más genéricas y actualmente predominantes, como son los pacientes ancianos cuya patología de base difiere de la psiquiátrica.

Además, como se mencionó anteriormente, otro inconveniente de estas escalas es que basan su puntuación principalmente en la rigidez, y omiten otras características típicas como puede ser la simetría del trastorno de movimiento entre ambos hemisferios (que predomina en el PIF en comparación con la EP), las discinesias orofaciales, la acatisia, el temblor típicamente postural o la preservación del sentido del olfato.

Para finalizar, en cuanto a la actitud clínica, como ya se ha expuesto, es de suma importancia tener en mente el posible desarrollo de esta patología cuando se prescriba medicación que interactúe con la vía dopaminérgica (en concreto APS, benzamidas o calcioantagonistas) aunque como es sabido, se han descrito casos con otras familias farmacológicas diferentes a las ahora nombradas.

A la hora de tratar a un paciente de riesgo (paciente anciano, polimedcado, con deterioro cognitivo, que ya ha presentado anteriormente PIF con otro fármaco, etc) se debe primero realizar un exhaustivo interrogatorio a cerca de su patología de base y de los fármacos que toma (e incluso de si consume otro tipo de sustancias como pueden ser drogas ilícitas o productos de herboristería). A continuación, se intentará siempre pautar aquellos fármacos con un perfil de seguridad más amplio y se advertirá al enfermo de que, en caso de presentar síntomas compatibles con PIF, acuda a revisión.

En caso de afrontar un PIF establecido, primero se debe conocer de qué manera afecta esta sintomatología a la calidad de vida del paciente. A continuación, se valorará sustituir el fármaco causante por otro diferente y en caso de no poder ser sustituido se considerará reducir la dosis. Se debe tener en cuenta que la clínica muy probablemente desaparecerá tras haber seguido estos pasos.

De no ser así se puede optar por suministrar medicación anticolinérgica o amantadina, aunque como ya se ha mencionado, no existen suficientes estudios que hayan demostrado su utilidad a la hora de tratar los síntomas del PIF. Además, la medicación típicamente pautada para la EP no es de utilidad en esta entidad.

Por último, recordar que, tras la retirada del fármaco causante, la gran mayoría de los pacientes se recuperan de la clínica extrapiramidal, y el pequeño porcentaje en el cual prevalece probablemente es por la presencia de una EP que todavía no había sido diagnosticada.

8.CONCLUSIONES

1. Considerar al anciano, generalmente de género femenino, con patología de base y polimedicación como el principal paciente de riesgo para presentar PIF, más allá del enfermo psiquiátrico a tratamiento con APS, como se venía haciendo hasta la actualidad.
2. Pese a las innumerables investigaciones realizadas en torno al PIF, se sigue sin contar con una escala que valore a los pacientes no-psiquiátricos y que incluya las características diferenciales de esta patología, más allá de la rigidez.
3. Se propone considerar síntomas y signos como la preservación de la capacidad olfatoria, el temblor bilateral de predominio postural, los trastornos del sueño o el parkinsonismo cognitivo como elementos orientativos a la hora de establecer la sospecha clínica de un PIF.
4. Es necesario tener en cuenta el contexto clínico del paciente antes de suministrar cualquier tipo de medicación, en concreto las ya mencionadas que se relacionan con esta entidad.
5. Es prioritario advertir siempre de la clínica típica del PIF previo al inicio de un tratamiento, para que, ante la mínima sospecha, el paciente acuda a su facultativo.
6. Se debe continuar trabajando en el campo de la medicina nuclear como ámbito necesario para la detección precoz de la patología neurológica y subrayar el DaT-SPECT como elemento de *screening* a la hora de diferenciar una EP de PIF.
7. El mayor desarrollo de la farmacogenómica podrá ayudar a esclarecer los factores genéticos que predisponen más a unos individuos que a otros al desarrollo de efectos secundarios de la medicación.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez-Chavarín M, RRG, MER, PSG, & TAC. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la enfermedad de Parkinson. *Arch Neurocién (Mex)*. 2012;25–33.
2. Micheli FE. Enfermedad de Párkinson y trastornos relacionados. Editorial Médica Panamericana.; 2006. 1–3 p.
3. García de Francisco A, García de Francisco S, Prieto Zancudo C. Parkinsonismo inducido por fármacos. *FMC*. 2002;9(4):283–9.
4. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med*. 2020; 36(1):1–12.
5. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis*. 2018; 8(s1):S3–8.
6. Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism. *Expert Opin Drug Saf*. 2006; 5(6):759–71.
7. de Germay S, Montastruc F, Carvajal A, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Drug-induced parkinsonism: Revisiting the epidemiology using the WHO pharmacovigilance database. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020; 70:55–9.
8. Jaber M, Robinson SW, Missale C, Caron MG. Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology*. 1996; 35(11):1503–19.
9. Calderón Álvarez-Tostado José L, Bolaños-Jiménez Rodrigo, Carrillo-Ruiz José D, Rivera-Silva Gerardo. Interpretación neuroanatómica de los principales síntomas motores y no-motores de la enfermedad de Parkinson. *Revista Mexicana de Neurociencias*. 2010; 218–25.
10. Bahena-Trujillo R, Flores G, Arias-Montaña JA. Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Revista Biomédica*. 2000; 11(1):39–60.
11. Shin HW, Chung SJ. Drug-Induced Parkinsonism. *Journal of Clinical Neurology*. 2012; 8(1):15.
12. Ossowska K. Neuronal basis of neuroleptic-induced extrapyramidal side effects. *Pol J Pharmacol*. 2002; 54(4):299–312.
13. Farde L, Wiesel FA, Nordstrom AL, Sedvall G. D1- and D2-dopamine receptor occupancy during treatment with conventional and atypical neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989; 99(S1):S28–31.
14. Scherfler C, Schwarz J, Antonini A, Grosset D, Valldeoriola F, Marek K, et al. Role of DAT-SPECT in the diagnostic work up of Parkinsonism. *Movement Disorders*. 2007; 22(9):1229–38.
15. Gershanik OS. Drug-Induced Parkinsonism in the Aged. *Drugs Aging*. 1994; 5(2):127–32.
16. Cima. Ficha técnica cleboril 100 microgramos/ml solución oral.
17. Cima. Ficha técnica metoclopramida Kern Pharma 1 mg/ml solución oral egf.
18. Chouza C, Scaramelli A, Caamaño JL, De Medina O, Aljanati R, Romero S. Parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia, and depression induced by flunarizine. *Lancet*. 1986; 2–4.
19. Serrano A, Menendez J, Casarejos M, Solano R, Gallego E, Sanchez M, et al. Effects of cinnarizine, a calcium antagonist that produces human parkinsonism, in parkin knock out mice. *Neuropharmacology*. 2005; 49(2):208–19.
20. Druschky K, Bleich S, Grohmann R, Engel RR, Toto S, Neyazi A, et al. Severe parkinsonism under treatment with antipsychotic drugs. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020; 270(1):35–47.
21. Mehta SH, Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced Movement Disorders. *Neurol Clin*. 2015; 33(1):153–74.
22. Brigo F, Erro R, Marangi A, Bhatia K, Tinazzi M. Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: An update on non-motor symptoms and investigations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20(8):808–14.

23. Kim JS, Oh YS, Kim YI, Yang DW, Chung YA, You IR, et al. Combined use of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy and dopamine transporter (DAT) positron emission tomography (PET) predicts prognosis in drug-induced Parkinsonism (DIP): A 2-year follow-up study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013; 56(1):124–8.
24. Feldman M, Marmol S, Margolesky J. Updated Perspectives on the Management of Drug-Induced Parkinsonism (DIP): Insights from the Clinic. *Ther Clin Risk Manag.* 2022; 18:1129–42.
25. López-Sendón JL, Mena MA, de Yébenes JG. Drug-Induced Parkinsonism in the Elderly. *Drugs Aging.* 2012; 29(2):105–18.
26. Caligiuri MP, Jeste DV, Lacro JP. Antipsychotic-Induced Movement Disorders in the Elderly. *Drugs Aging.* 2000; 17(5):363–84.
27. Muscettola G, Barbato G, Pampallona S, Casiello M, Bollini P. Extrapyramidal Syndromes in Neuroleptic-Treated Patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1999; 19(3):203–8.
28. Myrianthopoulos Nc, Kurland Aa, Kurland Lt. Hereditary Predisposition in Drug-Induced Parkinsonism. *Arch Neurol.* 1962; 6(1):5–9.
29. Shiroma PR, Geda YE, Mrazek DA. Pharmacogenomic implications of variants of monoaminergic-related genes in geriatric psychiatry. *Pharmacogenomics.* 2010; 11(9):1305–30.
30. Liotta M, Bell H, Vu AT, Stillman M. Drug-Induced Parkinsonism: Too Many Cooks in the Kitchen. 2023.
31. Chahid Y, Sheikh ZH, Mitropoulos M, Booij J. A systematic review of the potential effects of medications and drugs of abuse on dopamine transporter imaging using [123 I]I-FP-CIT SPECT in routine practice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023; 50:1974–87.
32. Saltz BL, Robinson DG, Woerner MG. Recognizing and managing antipsychotic drug treatment side effects in the elderly. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2004; 6(Suppl 2):14–9.
33. Saltz BL, Woerner MG, Robinson DG, Kane JM. Side effects of antipsychotic drugs. *Postgrad Med.* 2000; 107(2):169–78.
34. Kim J, Byun H. Non-motor cognitive-perceptual dysfunction associated with drug-induced parkinsonism. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental.* 2009; 24(2):129–33.
35. Puñal Riobóo J, Varela Lema L, Serena Puig A, Ruano-Ravina A. Effectiveness of 123I-ioflupane (DaTSCAN) in the diagnosis of Parkinsonian syndromes. A systematic review. *Rev Esp Med Nucl.* 2007; 26(6):375–84.
36. Felicio AC, Shih MC, Godeiro-Junior C, Andrade LAF, Bressan RA, Ferraz HB. Molecular imaging studies in Parkinson disease: reducing diagnostic uncertainty. *Neurologist.* 2009 ; 15(1):6–16.
37. Rodnitzky RL. Drug-induced movement disorders in children and adolescents. *Expert Opin Drug Saf.* 2005; 4(1):91–102.
38. Booth TC, Nathan M, Waldman AD, Quigley AM, Schapira AH, Buscombe J. The Role of Functional Dopamine-Transporter SPECT Imaging in Parkinsonian Syndromes, Part 2. *American Journal of Neuroradiology.* 2015; 36(2):236–44.
39. Knol W, Keijsers CJPW, Jansen PAF, van Marum RJ. Systematic evaluation of rating scales for drug-induced parkinsonism and recommendations for future research. *J Clin Psychopharmacol.* 2010; 30(1):57–63.
40. Teive HAG, Troiano AR, Germiniani FMB, Werneck LC. Flunarizine and cinnarizine-induced parkinsonism: a historical and clinical analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2004; 10(4):243–5.
41. Hutton BF. The origins of SPECT and SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41(S1):3–16.

42. Vlaar AMM, de Nijs T, Kessels AGH, Vreeling FW, Winogrodzka A, Mess WH, et al. Diagnostic value of 123 I-Ioflupane and 123 I-Iodobenzamide SPECT scans in 248 patients with parkinsonian syndromes. *Eur Neurol.* 2008; 59(5):258–66.
43. Gaig C, Martí MJ, Tolosa E, Valldeoriola F, Paredes P, Lomeña FJ, et al. 123I-Ioflupane SPECT in the diagnosis of suspected psychogenic Parkinsonism. *Movement Disorders.* 2006; 21(11):1994–8.
44. Benaderette S, Fregonara PZ, Apartis E, Nguyen C, Trocetto J, Remy P, et al. Psychogenic parkinsonism: A combination of clinical, electrophysiological, and [¹²³I]-FP-CIT SPECT scan explorations improves diagnostic accuracy. *Movement Disorders.* 2006; 21(3):310–7.
45. Easterford K, Clough P, Kellett M, Fallon K, Duncan S. Reversible parkinsonism with normal β-CIT-SPECT in patients exposed to sodium valproate. *Neurology.* 2004; 62(8):1435–7.
46. Huang CC, Yen TC, Shih TS, Chang HY, Chu NS. Dopamine transporter binding study in differentiating carbon disulfide induced parkinsonism from idiopathic parkinsonism. *Neurotoxicology.* 2004; 25(3):341–7.
47. Racette BA, Antenor JA, McGee-Minnich L, Moerlein SM, Videen TO, Kotagal V, et al. [18F] F-DOPA PET and clinical features in parkinsonism due to manganism. *Mov Disord.* 2005; 20(4):492–6.
48. Lorberboym M, Djaldetti R, Melamed E, Sadeh M, Lampl Y. 123I-FP-CIT SPECT imaging of dopamine transporters in patients with cerebrovascular disease and clinical diagnosis of vascular parkinsonism. *J Nucl Med.* 2004; 45(10):1688–93.
49. Hawley C, Fineberg N, Roberts A, Baldwin D, Sahadevan A, Sharman V. The use of the Simpson Angus Scale for the assessment of movement disorder: A training guide. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2003; 7(4):349–2257.
50. Calvo-Gómez J, SPR, JGLE, & TMC. Validación de una escala para evaluación de síntomas colaterales extrapiramidales de Simpson-Angus. *Revista de Salud Pública.* 2006; 8:74–87.
51. Kim J, Jung HY, Kang UG, Jeong SH, Ahn YM, Byun H, et al. Metric characteristics of the drug-induced extrapyramidal symptoms scale (DIEPSS): A practical combined rating scale for drug-induced movement disorders. *Movement Disorders.* 2002; 17(6):1354–9.
52. Höllerhage M. Secondary parkinsonism due to drugs, vascular lesions, tumors, trauma, and other insults. *Int Rev Neurobiol.* 2019; 149:377–418.
53. Levin O. S, Chimagomedova A. S, Skripkina N. A, Lyashenko E. A, Babkina O. V. Nonmotor Symptoms in Vascular and Other Secondary Parkinsonism. *International review of neurobiology.* 2017; 134, 1303–1334.
54. Rissardo JP, Vora N, Mathew B, Kashyap V, Muhammad S, Fornari Caprara AL. Overview of movement disorders secondary to drugs. *Clin pract.* 2023; 13(4):959–76.
55. Morley JF, Duda JE. Use of hyposmia and other non-motor symptoms to distinguish between drug-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2014; 4(2):169–73.
56. Burkhard PR. Acute and subacute drug-induced movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014; 20 Suppl 1:S108-12.
57. Estevez-Fraga C, Zeun P, López-Sendón Moreno JL. Current methods for the treatment and prevention of drug-induced parkinsonism and tardive dyskinesia in the elderly. *Drugs Aging.* 2018; 35(11):959–71.
58. Goswami U, Dutta S, Kuruvilla K, Papp E, Perenyi A. Electroconvulsive therapy in neuroleptic-induced parkinsonism. *Biol Psychiatry.* 1989; 26(3):234–8.
59. Ward KM, Citrome L. Antipsychotic-related movement disorders: drug-induced parkinsonism vs. Tardive dyskinesia—key differences in pathophysiology and clinical management. *Neurol Ther.* 2018; 7(2):233–48.
60. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol.* 2021; 74(9): 790-9.

