

## Parkinsonismo inducido por telmisartán: Reporte de caso

### Induced parkinsonism for telmisartan: case report

Luis José Fernández Yépez (1), Luis Alfredo Blanco Castiblanco (2), Elías José Fernández Fernández (3), Erwin Javier Fernandez Fernández (4)

#### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** el parkinsonismo es un síndrome clínico, caracterizado por temblor, rigidez y bradicinesia, debido a la alteración en el circuito dopaminérgico ganglio-basal, específicamente a nivel nigroestriatal. A continuación se presenta un caso de parkinsonismo inducido por telmisartán.

**PRESENTACIÓN DE CASO:** hombre de 78 años, con antecedentes de enfermedad de Parkinson de dos años de evolución, controlada con levodopa, pramipexol ER y amantadina, ingresa al servicio de urgencias por empeoramiento del parkinsonismo en las dos semanas previas a la consulta. Tenía antecedente de infarto cerebral en el territorio de la arteria cerebral posterior izquierda, hipertensión arterial crónica y diabetes mellitus tipo 2. Al examen neurológico presentaba bradicinesia y rigidez severa en las cuatro extremidades, con limitación significativa de la marcha, asociado a mioclonías. Se descartaron alteraciones infecciosas, metabólicas y lesiones agudas en la tomografía cerebral, por lo que se suspendió el telmisartán, posteriormente a lo cual los síntomas mejoraron.

**DISCUSIÓN:** el parkinsonismo secundario a fármacos constituye la primera causa de este síndrome, en varios modelos farmacológicos se describe la acción que estos ejercen sobre los receptores dopaminérgicos. Así, el parkinsonismo inducido por telmisartán se considera desencadenado por disrupción dopaminérgica secundaria al antagonismo de los receptores de la angiotensina II a nivel de la sustancia gris periacueductal.

**PALABRAS CLAVE:** bloqueadores del receptor tipo 1 de angiotensina II; hipertensión; telmisartán; trastornos parkinsonianos (DeCS).

#### SUMMARY

**INTRODUCTION:** Parkinsonism is a clinical syndrome characterized by tremor, rigidity, and bradykinesia due to alteration in the basal-ganglia dopaminergic circuit, specifically at the nigrostriatal level. The following is a case of parkinsonism induced by telmisartan.

**CASE PRESENTATION:** A 78-year-old man with a 2-year history of Parkinson's disease of controlled evolution with levodopa, pramipexole ER, amantadine was admitted to the emergency department due to worsening of parkinsonism in the two weeks prior to consultation. He had a history of cerebral infarction in the territory of the left posterior cerebral artery, chronic arterial hypertension, and type 2 diabetes mellitus. On neurological examination, he presented bradykinesia and severe stiffness in all four limbs with significant limitation of gait, associated with myoclonus. Infectious and metabolic alterations and acute lesions were ruled out in the brain tomography, so telmisartan was suspended, after which the symptoms improved.

**DISCUSSION:** Drug-induced parkinsonism is the first cause of this syndrome, and the action they exert on dopaminergic receptors has been described in several pharmacological models. Telmisartan-induced parkin-

(1) Neurólogo clínico, Clínica Salud Social y Neurosabanas, Sincelejo-Sucre, Colombia.

(2) Médico urgencias, Clínica Salud Social, Sincelejo-Sucre, Colombia.

(3) Médico, Neurosabanas, Sincelejo-Sucre, Colombia.

(4) Médico, Neurosabanas, Sincelejo-Sucre, Colombia.

sonism is considered triggered by dopaminergic disruption secondary to angiotensin II receptor antagonism at the periaqueductal gray substance level.

---

**KEYWORDS:** Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers; Hypertension; Telmisartan; Parkinsonian Disorders. (MeSH).

---

## INTRODUCCIÓN

Desde la descripción de la enfermedad de Parkinson en 1817, por James Parkinson, se han propuesto múltiples modelos y desencadenantes de dicha enfermedad (1), incluyendo el parkinsonismo inducido por fármacos que interfieren en la síntesis, el almacenamiento y el bloqueo dopaminérgico. En la actualidad está descrita la fisiopatología de la enfermedad, la cual, en contraste con los múltiples mecanismos de acción farmacológica, explica la interacción de estos a nivel nigroestriado y de la sustancia gris periacueductal, sitio de aislamiento de la enzima convertidora de angiotensina.

El parkinsonismo inducido por fármacos es un síndrome clínico, caracterizado por temblor, rigidez y bradicinesia simétrica en los movimientos, los cuales tienen sustrato a nivel gangliobasal, específicamente a nivel nigroestriado y receptores dopa D1-D2 (2). Los fármacos representan el 10-54% de los casos de parkinsonismo, según la población estudiada, y se estima que representan el 4% de los pacientes atendidos en consulta ambulatoria de neurología (3).

## Presentación del caso

Hombre de 78 años, con antecedentes de enfermedad Parkinson de dos años de evolución, que mantiene control sintomático con levodopa/carbidopa tabletas 250/25 mg cada cuatro horas, pramipexol ER tabletas 4,5 mg cada veinticuatro horas, amantadina capsulas 100 mg vía oral cada veinticuatro horas, además de manejo antidepressivo con escitalopram 20 mg vía oral cada veinticuatro horas. Además, presenta diabetes mellitus tipo 2 en manejo con insulino terapia basal, y recientemente fue diagnosticado con hipertensión arterial, por lo que hace 15 días inició tratamiento con telmisartán 40 mg vía oral cada veinticuatro horas. Tiene antecedentes de isquemia de arteria cerebral posterior izquierda hace cuatro años. Ingresa al servicio de urgencias por empeoramiento del parkinsonismo en las dos semanas previas; al examen neurológico se encuentran mioclonías, disartria hipocinética moderada, bradicinesia y rigidez simétrica severa en las cuatro extremidades, lo que limita su marcha. Dentro de las impresiones diagnósticas se considera nuevo evento vascular isquémico cerebral vs. parkinsonismo inducido por fármacos; previamente se

descartaron etiologías infecciosas, metabólicas o hidroelectrolíticas. La tomografía cerebral simple evidencia cambios de encefalomalacia occipital izquierda, leucoaraiosis periventricular y atrofia cortico-subcortical propia de la edad, sin lesiones isquémicas agudas. Se considera mantener la medicación sin cambios para sus comorbilidades, pero los síntomas parkinsonianos persisten; se exacerbaban cerca del horario de administración de telmisartán. Ante la sospecha del ARA II como probable causa de empeoramiento del parkinsonismo, se suspende, se inicia amlodipino 5 mg cada doce horas, con resolución de los síntomas.

## DISCUSIÓN

El sistema renina-angiotensina (SRA) clásicamente se ha descrito como un sistema hormonal que regula la presión sanguínea, el volumen extracelular corporal y el balance de sodio y potasio (4). Con el tiempo se han puesto en evidencia variaciones de esta teoría; hoy se ha relacionado con múltiples funciones incluso neuroreguladoras, demostradas en su impacto sobre el envejecimiento y la neurodegeneración.

La clasificación de Martí-Massó divide los fármacos según su capacidad para inducir o agravar parkinsonismo (5) y los identifica por grupos. Un primer grupo está constituido por fármacos que regularmente producen parkinsonismo en la mayoría de los pacientes, de forma invariable, y agravan los síntomas motores de pacientes con enfermedad de Parkinson. Un segundo grupo incluye a los fármacos que solo producen parkinsonismo en un pequeño número de individuos susceptibles, entre los que se describen los IECA y ARA II. Y un tercer grupo lo componen aquellos fármacos que han demostrado un agravamiento en los pacientes con enfermedad de Parkinson y que estaban recibiendo tratamiento con levodopa (6). Adicionalmente, se han observado diferentes componentes del SRA en varias regiones del cerebro como los ganglios basales y, particularmente, el sistema nigroestriatal dopaminérgico (7).

Se han identificado receptores AT1 y AT2 en neuronas dopaminérgicas y células gliales en cultivos celulares primarios de la sustancia nigra y varias líneas celulares neuronales gliales (8). En contraste, la regulación ascendente anormal de la angiotensina II local induce especies reactivas de oxígeno y media la inflamación a través de su receptor AT1, que es

un activador principal del complejo NADPH-oxidasa (9).

Diferentes estudios han demostrado el papel del SRA cerebral en la degeneración de las neuronas dopaminérgicas y la enfermedad de Parkinson. Por otro lado, la disregulación entre el aumento proporcional en los receptores AT1 (proinflamatorios) y la disminución de la actividad proantiinflamatoria de los receptores AT2, asociados a la edad, puede conducir al aumento de los derivados de óxido nítrico, y por ende la susceptibilidad de las células dopaminérgicas a la degeneración (10).

Es contundente el terreno a favor del uso de ARA II para detener la progresión de algunas enfermedades neurodegenerativas (10;11); sin embargo, en el contexto del caso descrito de parkinsonismo inducido por telmisartán en adulto mayor, se plantea que el bloqueo del receptor AT1 por parte del antihipertensivo y la nula respuesta antiinflamatoria mediada por el receptor AT2 condicionaron el bloqueo dopaminérgico y la degeneración parcial transitoria del sistema nigroestriado, lo que fue causa de los fenómenos descritos; estos últimos desaparecieron tras la supresión de la noxa.

## CONCLUSIÓN

El parkinsonismo inducido por fármacos se reconoció por primera vez a inicios de la década de 1950 como una complicación común de la terapia neuroléptica (12). A menudo es reversible tras la retirada del fármaco causante, pero su curso clínico, sin embargo, no se comprende bien, ya que la mayoría de los casos son causados por medicamentos recetados por departamentos ajenos a neurología (13).

El telmisartán es uno de los bloqueadores AT1 más efectivos en cruzar la barrera hematoencefálica, a dosis que no afectan la tensión arterial sistémica, pero sí puede inducir efectos sobre el SRA cerebral *in vivo*, tanto antiinflamatorios como proinflamatorios (14), condicionando al mismo tiempo la posibilidad de desencadenar parkinsonismo o incluso ser neuroprotector en enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Saavedra-Moreno JS, Millán PA, Buriticá-Henao OF. Introducción, epidemiología y diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. *Acta Neurol Colomb*. 2019;35(3 Supl. 1):2-10. <http://dx.doi.org/10.22379/24224022244>.
2. Tisch S, Silberstein P, Limousin-Dowsey P, Jahanshahi M. The basal ganglia: anatomy, physiology, and pharmacology. *Psychiatr Clin North Am*. 2004;27(4):757-99. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2004.06.004>
3. Muscettola G, Barbato G, Pampallona S, Casiello M, Bollini P. Extrapyramidal syndromes in neuroleptic-treated patients: prevalence, risk factors, and associated with tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(3):203-8. <http://dx.doi.org/10.1097/00004714-199906000-00002>
4. Muñoz-Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, González-Gómez LM, Vecchiola A, Fardella CE, et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system beyond blood pressure regulation: molecular and cellular mechanisms involved in end-organ damage during arterial hypertension. *Int J Mol Sci*. 2016;17(7):pii:E797. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms17070797>.
5. Marti-Massó JF, Poza JJ, López de Munain A. Drugs inducing or aggravating Parkinsonism: a review. *Therapie*. 1996;51(5):568-77.
6. García de Francisco A, García de Francisco S, Prieto Zancudo C. Parkinsonismo inducido por fármacos. *FMC*. 2002;9(4):283-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1134-2072\(02\)75585-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1134-2072(02)75585-0).
7. Labandeira-García JL, Rodríguez Perez AI, Garrido-Gil P, Rodríguez-Pallares J, Lanciego JL, Guerra MJ. Brain renin-angiotensin system and microglial polarization: implications for aging and neurodegeneration. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:129. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2017.00129>.
8. Rodríguez-Pallares J, Quiroz CR, Parga, JA, Guerra MJ, Labandeira-García JL, Angiotensin II increases differentiation of dopaminergic neurons from mesencephalic precursors via angiotensin type 2 receptors. *Eur J Neurosci*. 2004;20(6):1489-98. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03621.x>
9. Zalba, G, San José G, Moreno MU, Fortuño MA, Fortuño A, Beaumont FJ, et al. Oxidative stress in arterial hypertension: role of NAD(P)H oxidase. *Hypertension*. 2001;38(6):1395-9. <http://dx.doi.org/10.1161/hy1201.099611>
10. Rodríguez-Pérez AI, Sucunza D, Pedrosa MA, Garrido-Gil P, Kulisevsky J, Lanciego JL, et al. Angiotensin type 1 receptor antagonists protect against alpha-synuclein-induced neuroinflammation and dopaminergic neuron death. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):1063-81. <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-018-0646-z>.
11. Sekar S, Mani S, Barathidasan R, Manivasagam T, Thenmozhi A, Bhat A, et al. Telmisartan ameliorates astroglial and dopaminergic functions in a mouse model of chronic Parkinsonism. *Neurotox Res*. 2018;34:597-612.
12. Morabito BD, Paulison B. Drug-induced parkinsonism: A case report. *Ment Health Clin*. 2018;7(2):65-8. <http://dx.doi.org/10.9740/mhc.2017.03.065>.
13. Shiraiwa N, Tamaoka A, Ohkoshi N. Clinical features of drug-induced Parkinsonism. *Neurol Int*. 2018;10(4):7877. <http://dx.doi.org/10.4081/ni.2018.7877>.
14. Unger T. Inhibiting angiotensin receptors in the brain: possible therapeutic implications. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(5):449-51. <http://dx.doi.org/10.1185/030079903125001974>.