

Tratamiento de la Diskinesia Tardia¹

Maria Anahi Brizuela

Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica, Año XVII, Vol. 15, N° 1, septiembre de 2008, págs. 50 a 81.

“Si el médico busca modificar, de la forma lo más electiva posible, ciertos [...] síntomas-blancos, hay que conocer bien el hecho que el medicamento neuroléptico modifica, de hecho y al mismo tiempo, el comportamiento del enfermo en su conjunto, el campo de la conciencia y la comunicación del enfermo con su entorno social. Dicho de otro modo, modificamos también de esta forma, todo el modo de “ser en el mundo” del enfermo. Modificando sus síntomas mórbidos e indeseables, modificamos igualmente su personalidad entera, modificando su humor, reduciendo su eficiencia intelectual, su actividad psicomotriz, su potencia sexual. Pero además - y ésto es lo esencial - lo privamos del único compromiso que había imaginado - y que tornaba su existencia vivible - entre sus pulsiones liberadas y la realidad social que lo rodea. Es decir, que lo privamos de los síntomas a los cuales el paciente se aferra con todas sus fuerzas, y que al mismo tiempo, se han transformado en nuestros “blancos”, sobre los cuales tiramos, no sin menos fuerza, a golpes de neurolépticos. En esas condiciones, debemos preguntarnos que se vuelve el paciente desposeído de su delirio e inevitablemente sacudido por una “falta”. [...] El

empleo de neurolépticos no permite nunca, por lo tanto, dejar de lado la relación psicoterápica que debe acompañar toda terapéutica biológica en psiquiatría”.

Henri Ey⁽¹⁷⁾.

El interés por este tema surgió a partir de un estudio retrospectivo realizado en una Institución Geriátrica en referencia al uso de NL y la posible existencia de Trastornos del movimiento en la tercera edad. El trabajo fue presentado en un Poster en la muestra realizada en la AMA para la materia Investigación Científica dictada por el Prof. Dr. Alvarez Bermúdez en la Maestría de Neuropsicofarmacología Clínica. Se muestra un resumen del trabajo realizado que luego llevó a la temática de esta Tesina: Tratamiento de la Diskinesia Tardía.

En la pagina 81 se observa el Poster realizado y presentado en la AMA.

DT y Tercera edad. Herederos de un tratamiento.

Resumen

La aparición de los NL revolucionó el tratamiento de las enfermedades mentales. Sin embargo la aparición de temblor, rigidez, bradikinesia, diskinesias espontáneas ensombreció el panorama de su uso. A través del presente trabajo y utilizando una población

¹ Maestría en Neuropsicofarmacología Clínica. Instituto Universitario de Ciencias de la Salud. Fundación H. A. Barceló. Facultad de Medicina. Director: Prof. Dr. Alberto Monchablon Espinoza. Padrino: Prof. Dr. Alberto Monchablon Espinoza. Año: 2006

anciana en un estudio retrospectivo se delimitan los campos de aparición de DT. Se evalúa asimismo en un caso de DT la eficacia del Tocoferol en la disminución de algunos síntomas.

Palabras claves

Diskinesia Tardía. Transmisión dopaminérgica. Síntomas extrapiramidales- Antipsicóticos

Introducción

El estudio de la DT en una población de ancianos nos muestra por una parte su rápida aparición en pacientes que nunca habían sido expuestos al tratamiento con NL y otra subpoblación de pacientes que por sus antecedentes tuvieron contacto permanente con neurolépticos desde la adolescencia y ya en la tercera edad presentan fenómenos diskinéticos acentuados.

Dentro del estudio poblacional comenzado y asentado el uso de AP atípicos en la tercera edad no se registraron fenómenos diskinéticos.

Alguna bibliografía aconseja la indicación de Vitamina E en los pacientes con DT. Dada la baja incidencia de efectos colaterales sería una medicación de elección en pacientes ancianos.

En este trabajo se intenta demostrar la mejoría clínica de la DT tomando parámetros fácilmente valorables.

Material y métodos

Pacientes

Se describe un caso de DT en una mujer de 76 años con historia de medicación con

NL y de un hombre con historia de síndrome delirante a quien el cambio de un neuroléptico típico por Risperidona mejoró en mucho su sintomatología diskinetica.

Método

Este estudio es no intervencional, de tipo observacional, los pacientes recibieron los cuidados habituales según la prácticas universalmente aceptadas ya que su objetivo fue evaluar a los pacientes en su ámbito natural.

El periodo de valuación fue de nueve meses. Las evaluaciones fueron realizadas a los tres, seis y nueve meses y al año. Se utilizó la Escala AIMS para movimientos involuntarios.

Al inicio y según correspondiera se registraron datos demográficos de edad, sexo. Se exploró la historia de psicosis, y drogas/alcohol, patologías neurológicas concomitantes.

Se registraron los eventos adversos, en especial efectos extrapiramidales y DT.

Se asentaron todos los medicamentos recibidos, psiquiátricos y clínicos.

Se evaluó en ambos casos la repercusión en las actividades de la vida diaria y el reconocimiento en ambos de las dificultades o alteraciones motrices.

Conclusiones

La población geriátrica estudiada tiene una prevalencia de 20 % por DT. Esto sería inevitable por el antecedente de uso de NL típicos en la historia de pacientes cuya patología, no atribuible a la senilidad, comenzó antes del uso de NL atípicos.

La suma de otras patologías neurológicas y clínicas hace a esta población vulnerable por

lo que debería usarse medicación paliativa con escasos efectos colaterales.

El uso de anticolinérgicos no está recomendado.

El uso de Vitamina E resultó alentador por su eficacia en mayores tomando como criterio el no-agravamiento de las patologías subyacentes.

El uso de NL atípicos no demostró en primera instancia la aparición de ningún caso de DT.

Definición

El término “tardía” o diskinesia tardía fue introducido en 1964 y se refiere a una enfermedad iatrogénica asociada al uso de drogas neurolépticas. (American College of Neuropsychopharmacology FDA Task Force 1973, Fann and Lake 1976).

La diskinesia tardía (DT) es una enfermedad que causa movimientos anormales repetitivos incontrolables después del empleo a largo plazo de medicamentos antipsicóticos usados para tratar la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos relacionados. El término “tardía” se emplea porque el padecimiento aparece después de un uso prolongado de estos medicamentos, que incluyen clorpromazina, tioridazina y trifluoperazine. Diskinesia significa “movimiento anormal”.

Se la define con más precisión delimitando el tiempo de instauración: “...Estas DDTT se definen como la presencia de al menos un movimiento anormal de intensidad media o dos movimientos de intensidad ligera después de la administración de un tratamiento neuroléptico durante un período de 3 meses como mínimo en ausencia de cualquier otra razón para explicar estos movimientos anormales.”⁽²⁰⁾

Este movimiento anormal tendría el carácter de una estereotipia motora, es decir consiste “... en una o varias secuencias de movimiento de carácter reiterativo, que no configura un programa de acción específico...”. Esta singular modalidad de movimiento anormal está presente en trastornos psiquiátricos y neurológicos. Puede ser secundaria a fármacos antipsicóticos (diskinesia tardía) o al uso abusivo de sustancias psicoestimulantes como la cocaína o amfetamina (punding).

Cuando se trata de la reiteración insistente de pensamientos, acompañada de una viscosidad en el desplazamiento atencional y rigidez ideativa, se constituye la forma clínica cognitiva, que puede o no acompañar a la motora. Esta perseveración cognitiva es un signo deficitario o negativo del propio cuadro clínico de la esquizofrenia. Sin embargo el uso al largo plazo de agentes antipsicóticos típicos puede generar el síndrome deficitario por neurolépticos que incrementa el fenómeno de la perseverancia cognitiva y causa un déficit motor simultáneo⁽⁷⁾.

Monchablon en una exhaustiva revisión de los movimientos anormales significativos en Psiquiatría acerca la especialidad a la neurología y define a las Diskinesias tardías (DT) como: “la complicación crónica por el uso prolongado de neurolépticos. Sabemos que con la administración de los denominados antipsicóticos típicos, crónicamente administrados (al menos 2 años), la posibilidad de producir síntomas disquinéticos tardíos es el 20-30%. Es una secuela motora coreica predominantemente buco-lingual. Por ello todo paciente así tratado debe ser examinado mensualmente buscando:

1) pedirle que abra la boca sin sacar la lengua y tratar de ver el signo de la vermiculación o temblor lingual (como si hubiese lombrices dentro de la misma). 2) pedirle que

protruya la lengua y la deje quieta, si tiembla manifiestamente es otro signo sospechoso. Pero no olvidemos que el temblor fino distal se observa regularmente en estos pacientes, trastorno que también se extiende a la lengua protruida. Estos pueden considerarse datos precoces e incipientes de DT. Acá deberá plantearse un cambio en el tratamiento. A veces cuando se suspende la medicación neuroléptica puede suceder que empeore el síntoma, esto por una parte corrobora el diagnóstico y debe obligar al tratamiento de este problema. Una vez instalada la DT, que como sabemos también la puede producir el consumo crónico de AD tricíclicos, exagerado a veces por una prótesis dental mal adaptada y por sequedad bucal crónica. Cuando no ha habido consumo alguno de psicofármacos debe derivarse a Neurología para evaluar otras coreas bucolinguales. El hecho más destacable es no confundir la DT bucolingual con: iteraciones motoras, paracinesias ni extravagancias motoras todas del círculo psiquiátrico y catatónico. Esto ha llevado a creer que una estereotipía de actitud, o un manierismo motor catatónico, o una extravagancia motora hebefrénica sean DT. Y viceversa, síntomas como el bléfaroespasmio, muecas faciales, desviación tónica de la mandíbula, bruxismos, tortícolis espasmódico y numerosas combinaciones, creer que son esquizofrenias catatónicas, cuando son en realidad DT. El tratamiento es la suspensión gradual del medicamento involucrado y su reemplazo por antipsicóticos atípicos, CBZ, ácido valproico, Vitamina E, BDZ, etcétera⁽²³⁾.

Algunas definiciones sobre movimientos involuntarios

Movimientos anormales

Los movimientos anormales pueden ser de dos variedades principales: a) Hipokinéticos (disminución anormal en los movimientos); y b) Diskinéticos o Hiperkinéticos (aumento anormal en los movimientos). Las alteraciones en los movimientos pueden tener un origen orgánico (o estructural), o un origen funcional (o psicogénico), es decir, puramente psiquiátrico.

Resulta a menudo difícil definir un límite preciso entre estas dos situaciones, por lo que deben tenerse presentes los diagnósticos diferenciales, las características clínicas (frecuencia, amplitud, factores precipitantes, etcétera), y los hallazgos en diversos métodos diagnósticos (electroencefalograma, topografía computada, resonancia magnética nuclear, etcétera), para definir el tratamiento indicado, ya que en ocasiones estos son excluyentes (por ejemplo el uso de neurolépticos en un paciente excitado con Parkinson con diskinesia asociada a L-Dopa: Diskinesia tardía). Por otro lado, muchas veces un mismo paciente puede presentar movimientos anormales con definido origen estructural, asociado con movimientos anormales de origen funcional.

Sólo se comentaran aspectos básicos de las características de los desórdenes de movimiento de origen psicogénico en virtud de la gran difusión de la red (Internet) para evitar posible uso indiscriminado de estos conocimientos para conseguir beneficios secundarios de parte de algún particular.

Diskinesias: Los desórdenes del movimiento Diskinéticos se clasifican según las características semiológicas en diferentes categorías como distonías, corea, atetosis,

hemibalismo, hiperekplexia, tics, estereotipias, mioclonías, espasmos y temblores. Se deben valorar en primer término si los movimientos son involuntarios, voluntarios o desencadenados por movimientos voluntarios. Luego se debe reconocer las diversas características que definen al movimiento. Para esto, se ha establecido niveles jerárquicos de reconocimiento de las diferentes desordenes diskineéticos. Estos niveles son tres y se organizan de manera tal de establecer las características de los mismos:

Primer Nivel:

- 1.-Rítmicos vs. Arrítmicos
- 2.-Sostenido vs. no- sostenido
- 3.-Paroxístico vs. Contiguos vs. Continuos
- 4.- Sueño vs. Vigilia.

Segundo Nivel:

- 1.- En reposo vs. con acción.

Tercer Nivel:

- 1.- Velocidad: Lento vs. Rápido
- 2.- Amplitud: Balístico vs. no-Balísticos
- 3.- Potencia: Gran potencia (dolorosa) vs. fácil de dominar
- 4.- Supresibilidad
- 5.- Vocalización
- 6.- Auto-mutilación
- 7.- Movimientos complejos
- 8.- Combinación de diferentes variedades de movimientos

Una vez que se determinó la categoría del/ los movimiento/s debe estudiarse la etiología que lo produce, teniendo en cuenta las características etarias (sexo, edad) y evolutivas del proceso para finalmente dar el tratamiento adecuado.

Distonías: Movimiento anormal, sinuoso, repetitivo, con co-contracción de músculos agonistas y antagonistas, que progresa hasta un pico en el cual el movimiento tiende a ser sostenido adoptando posturas anormales. Arrítmico / sostenido / paroxísticos, continuos

-posturas distónicas- / en reposo o acción - define el tipo de distonía- / de velocidad variable / de gran potencia / moderada supresibilidad / vocalizaciones -distonías craneales.

Corea (del griego danzar) movimiento involuntario, abrupto, rápido y aleatorio; sin propósito que afecta fundamentalmente de manera distal a los miembros Arrítmico / no-sostenido / en reposo y continua con movimiento / alta velocidad / gran amplitud (menor que los movimientos balísticos) / gran potencia / moderada supresibilidad/ Vocalizaciones (Corea de Huntington) / combinación de variedad de movimientos (corea de Huntington).

Atetosis (del griego cambiante) movimiento involuntario muy lento y sinuoso, continuo y con imposibilidad de mantener una postura fija. Generalmente distal aunque puede ser proximal comprometiendo lengua, cuello y cara. Puede combinarse con movimientos distónicos. Arrítmico / no-sostenido / continuos / en reposo y continua con acción / baja velocidad / baja amplitud / moderada potencia / moderada supresibilidad.

Balismo: movimiento involuntario de gran amplitud, violento y proximal; frecuentemente unilateral (hemibalismo), en raras ocasiones bilateral (bibalismo). Arrítmico / no-sostenido / continuo / en reposo y continua con acción / alta velocidad / gran amplitud / gran potencia / baja supresibilidad.

Hiperekplexia: Reacción motora de sobresalto exagerada como respuesta a un estímulo inesperado. La respuesta motora puede ser corta o prolongada con un acto motor complejo. Es común que se produzcan caídas. Es poco frecuente y puede tener presentación familiar o esporádica.

Tics: Pueden ser tics motores, tics fonatorios (frecuentes en el Síndrome de Gilles

de la Tourette) o una combinación de ambos. Generalmente paroxísticos, excepto en casos severo que son continuos, y repetitivos. Los tics pueden ser simples (debe hacerse diagnóstico diferencial de mioclonus o sacudidas coreicas) o complejos. Habitualmente son precedidos por síntomas sensitivos de disconfort que se aplaca con el movimiento. Los tics varían en severidad con la evolución, presentando remisiones y exacerbaciones.

Arrítmicos / sostenidos / paroxísticos (continuos) / en reposo y continua con acción / velocidad variable / variable amplitud / moderada potencia / moderada supresibilidad / vocalizaciones (simples o complejas) / movimientos complejos.

Estereotipias: Movimientos repetitivos continuos e idénticos, simples o complejos. Arrítmicos / no-sostenido / continuos / en reposo / velocidad moderada a alta / amplitud moderada / baja supresibilidad / movimientos complejos / combinación de variedad de movimientos.

Mioclonus; movimientos involuntarios, súbitos, rápidos producido por contracción muscular (mioclonus positivo) o por inhibición motora (mioclonus negativo: por ejemplo asterixis). Es sincrónico cuando afecta diferentes partes del cuerpo. No desaparece con el sueño. Rítmico (puede ser arrítmico) / no-sostenido / continuo / de acción (mioclonus de acción) o en reposo y continua con acción (mioclonus de reposo) / alta velocidad / baja supresibilidad.

Hemiespaso Facial: contracción continua de hemicara superior e inferior asociado a periodos de reposo.

Bases neurobiológicas de la DT

Los ganglios de la base son estructuras cruciales en el control y la modulación de los

movimientos y son los que estarían involucrados en los movimientos patológicos, tanto los que son inducidos por fármacos como los que no. Dentro de los circuitos córtico-tálamo estriados-tálamo- corticales el motor es el encargado de procesar y modular la información proveniente de las cortezas motoras, aunque ejerce su acción en forma coordinada con otros circuitos no motores, por lo tanto una alteración en estos circuitos puede afectar la motilidad⁽¹⁾.

Para Medina⁽¹⁰⁾ la hipótesis dominante involucra una hipersensibilidad dopaminérgica secundaria al bloqueo D2 crónico por aumento del número y afinidad de los receptores.

Otra hipótesis supone una insuficiencia gabaérgica y una tercera plantea que las Diskinesias tardías son el resultado de lesiones estructurales directamente causadas por el uso crónico de fármacos bloqueantes de los receptores D2 debido a que el aumento del turn-over de dopamina daría lugar a la síntesis de peróxido de hidrógeno y radicales libres.

Fisiopatología

Se han elaborado distintas teorías etiopatogénicas:

1) La fisiopatología del proceso podría residir en una hipersensibilidad funcional dopaminérgica a nivel de los receptores postsinápticos, que son activadas por la dopamina liberada por las neuronas nigro-estriadas. La existencia de un mayor número de receptores D2 y de una mayor densidad dopaminérgica observada en sujetos que han sufrido disquinesia tardía, apoya la hipótesis de la hipersensibilidad.

2) Dentro de la línea gabaérgica hay dos hipótesis:

a) Los neurolépticos destruirían las neuronas gabaérgicas en el estriado, lo que interrumpiría la inhibición por feedback.

b) Habría una reducción en la actividad de las neuronas gabaérgicas en la sustancia nigra que inhiben los movimientos involuntarios por medio de sus conexiones con el tálamo, el colículo superior y la formación reticular, debida a los neurolépticos.

3) Otra teoría vincula este trastorno con la liberación de radicales libres tóxicos, debida a la administración prolongada de neurolépticos: éstos causarían la disquinesia tardía al desestabilizar las membranas neuronales.

4) Otra hipótesis indica que los neurolépticos causarían un aumento en los mecanismos de conducción del potasio, activados por el calcio, en ciertas neuronas asociativas de estímulos sensoriales. De este modo el paciente reduciría su susceptibilidad a los estímulos ambientales.

5) Una de las hipótesis más antiguas relacionaba la disquinesia tardía con un aumento desmedido en la actividad de las neuronas noradrenérgicas.

6) Los mecanismos inmunes han sido involucrados en la etiopatogenia de este proceso, apoyándose en que por ejemplo la clorpromazina induce anticuerpos antinucleares e inmunoglobulina M policlonal sérica. Estas alteraciones inmunes se asocian con varios trastornos motores, por ejemplo la corea de Sydenham. La vulnerabilidad a la aparición de los movimientos involuntarios tiene un gran componente orgánico. Como se ve por la presentación de mayor incidencia de trastornos cognitivos y de los síntomas negativos de la esquizofrenia en pacientes que presentan disquinesia tardía. Esta asociación es más importante en presencia de disquinesias bucolinguomasticatorias. Se ha visto una asociación entre la disquinesia tardía y la severidad del trastorno cognitivo, síntomas negativos y la liberación de reflejos primitivos

en pacientes psicóticos. Así, se asociaría con la disfunción cerebral orgánica.

Ciertos neurolépticos tienen actividad bloqueante cálcica que se asocia a trastornos en la neurotransmisión sináptica. La desregulación cálcica se asocia con procesos degenerativos neuronales. En pacientes con disquinesia tardía, los niveles séricos de calcio se encontraron por debajo de los niveles normales, a diferencia del grupo sin disquinesia tardía. Estos trastornos cálcicos han sido asociados con trastornos de la vitamina D⁽¹¹⁾.

Oscar Bullosa señala que "... en el TOC no hay inhibición adecuada del tálamo. Una de las principales funciones de los ganglios basales es filtrar las entradas motoras y sensoriales y cognitivas para configurar así las percepciones. Los ganglios basales estarían íntimamente involucrados; a nivel del estriado el caudado estaría involucrado en el TOC y el putamen con síndrome de Gilles de la Tourette.

Por la disfunción del estriado pueden aparecer pensamientos e impulsos generadores de obsesiones e compulsiones, debido a la falta de control del sistema córtico-estriado. Consignemos además que los volúmenes estriatales correlacionan inversamente con la severidad de los síntomas TOC pero no con la duración de los síntomas de la enfermedad..."⁽³⁶⁾ por lo tanto se aproxima a patologías con síntomas repetitivos y compulsivos de la motricidad y el pensamiento.

Importancia de la conexión nigro-estriosomal-corteza cingulada

Con el uso crónico de psicoestimulantes o con el tratamiento crónico con L-Dopa en la enfermedad de Parkinson en forma intermitente, se puede producir plasticidad neuronal, con cambios en la expresión genómica, sobre todo en la vía directa de salida del estriado. El aumento en la producción de IEG (inmediate-

early genes) para la codificación de los factores de transcripción de la familia Fos-Fra no se verifica en igual proporción en los dos compartimentos del estriado, compuesto por los estriosomas y la matriz.

La activación genómica es generalmente mayor en el compartimento estriosomal. El cambio en dicho compartimento se realiza a expensas de un menor cambio en el matriosomal. La mayor plasticidad verificada en los estriosomas por sobre la matriz, es predictor del desarrollo de estereotipias. Esto se debe a la conexión con la sustancia nigra pars compacta (SNc) y que constituye el camino nigro-estriosomal. La dopamina proveniente de la SNc influirá sobre las neuronas gabaérgicas estriosomales. A su vez las neuronas estriosomales constituyen el link con el sistema límbico, jerarquizándose la participación de la corteza cingulada anterior⁽³³⁾. Es así como al estar vinculada con la gratificación o reward la dopamina genera memorias que promoverán la repetición⁽⁶⁰⁾.

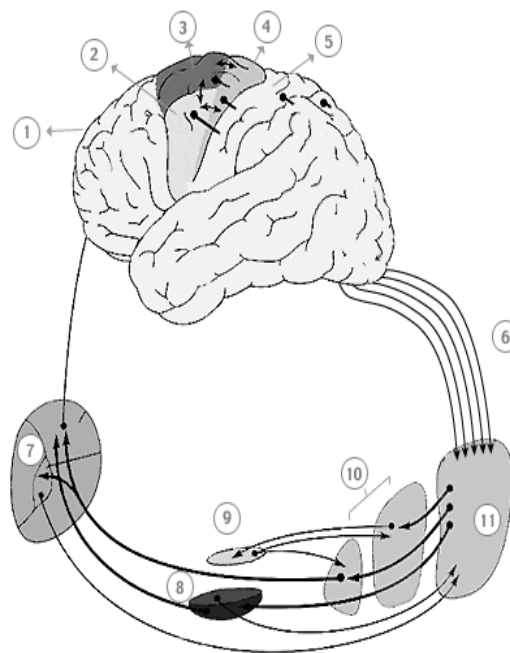
La estereotipia no constituye un movimiento completo o acción específica. Son repeticiones de fragmentos de movimientos específicos. Es necesario recordar que el compartimento matriosomal (M) del estriado, está conectado con la corteza motora, corteza sensorial y corteza asociativa y es el circuito más importante para la planificación, programación, secuenciación y ejecución motriz. Justamente el compromiso matriosomal por los fenómenos de sensibilización estriosomal, parece ser decisivo para la generación de estereotipias. A su vez, se recordará que la conexión cortical del compartimento estriosomal es con la corteza cingulada anterior, la corteza orbitofrontal y la corteza prefrontal medial.

En el caso del bloqueo dopaminérgico con antipsicóticos típicos en el largo plazo, se

pueden generar cambios genómicos en el camino indirecto y ser causales de diskinesia tardía, donde la estereotipia motora puede persistir a lo largo de la vida.

Por lo tanto, por los cambios moleculares descriptos para la producción de estereotipias, se establece un desbalance entre las conexiones cortico-estriato-tálamo-corticales y los distintos caminos de salida estriatal⁽⁵¹⁾, tanto para el directo como para el indirecto, reflejados por el uso de agonistas como por antagonistas dopaminérgicos respectivamente.

Dicho desbalance, permite verificar que en el SNC no se producen reacciones lineales, dada la multiplicación de efectos en cascada que se producen por las diferentes neuromodulaciones y la neuroplasticidad⁽⁷⁾.



1. Hemisferio cerebral, 2. Corteza premotora, 3. Área motora suplementaria, 4. Corteza motora, 5. Corteza somatosensorial, 6. Axones cortico-estriales, 7. Tálamo, 8. Substancia nigra, 9. Núcleo subtalámico, 10. Globus pallidus, 11. Putamen

Los ganglios basales comprenden el cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen), el núcleo subtalámico, el globus pallidus (segmentos interno y externo) y la sustancia nigra. Estos núcleos están organizados en un sistema que, al igual que el cerebelo, están comunicados con la corteza cerebral a través del tálamo. El sistema de los ganglios basales es inhibidor de la corteza cerebral.

La mayor parte de la información que reciben los ganglios basales se origina en la corteza cerebral y termina principalmente en el cuerpo estriado y en el núcleo subtalámico. La salida desde los ganglios basales se hace principalmente desde el globus pallidus (segmento interno) y de la sustancia nigra (parte reticulata) desde donde se origina vías que proyectan hacia el tálamo y hacia el tronco cerebral.

Tanto la vía córtico-estriatal como la córtico-subtalámica son excitatorias involucrando como neurotransmisor al glutamato.

En el cuerpo estriado existen tres tipos principales de neuronas:

- neuronas espinosas de tamaño medio: representan un 95% de las neuronas estriatales, son gabaérgicas y proyectan al globus pallidus y a la sustancia nigra.
- neuronas grandes no espinosas que son interneuronas colinérgicas.
- células espinosas de tamaño medio, que son somatostatinérgicas.

Las neuronas espinosas medianas reciben además de la inervación de la corteza, inervación excitatoria (probablemente glutamatérgica del tálamo), inervación colinérgica de las interneuronas no-espinosas grandes, inervación de las células espinosas de tamaño medio (somatostatinérgicas), inervación gabaérgica, de neuronas que liberan

sustancia P y encefalina, e inervación dopaminérgica desde la sustancia nigra.

De la parte reticulata de la sustancia nigra salen axones inhibitorios (GABA) hacia el tálamo.

Diagnóstico

“El ultrasonido transcraneal es una nueva técnica que permite imágenes del parénquima cerebral en forma bidimensional y escala de grises.

Los pacientes con enfermedad de Parkinson, y en menor grado, algunos tipos de distonías pueden detectarse con este medio con el propósito de demostrar los cambios que se producen en la sustancia negra. Estos resultados han conducido a la hipótesis que la hiperecogenicidad de la sustancia negra es un patrón estructural observable como marcador de vulnerabilidad para la enfermedad de Parkinson y síndromes relacionados (como los producidos por fármacos antipsicóticos)”⁽⁹⁾. Florenzano refiere que es de suma importancia la susceptibilidad existente en los enfermos que reciben NL típicos o atípicos por desordenes psiquiátricos mayores (por ejemplo esquizofrenia) en desarrollar síndromes motores extrapiramidales. En estos pacientes también hay alteración de la ecogenicidad de la sustancia nigra, incluso con antelación a la aparición de los síntomas, por lo que el ultrasonido Transcraneal pasa a ser un método de gran relevancia para su diagnóstico y seguimiento⁽⁹⁾.

El diagnóstico diferencial que puede poner a prueba al Psiquiatra en la Clínica diaria es la aparición de Distonías en pacientes medicados con neurolepticos. Eugenio Medina⁽¹⁰⁾ en su artículo remarca la diferencia entre Distonías Tardías y Diskinesias Tardías. Para subrayar esta separación rescata los siguientes criterios:

Diskinesia tardía	Distonía tardía
Movimientos coreoatetósicos bucolinguofaciales. Prevalencia: 20% Mujeres de mayor edad.	Movimientos distónicos. Prevalencia: 3% Varones jóvenes. Mayor menoscabo funcional. Mayor conciencia del Trastorno. Menor tiempo de exposición a los fármacos bloqueantes de receptores D2.
Empeoran invariablemente con Anticolinérgicos Mayor índice de remisión de casos. Es común la aparición de DT luego de la retirada de fármacos bloqueantes D2.	Algunos mejoran con Anticolinérgicos. Menor índice de remisión de casos. La aparición de los síntomas de distonía no es frecuente con la retirada de fármacos.
La reaparición de síntomas psicóticos con el abandono del fármaco es menos frecuente.	Es frecuente la reaparición de síntomas psicóticos con el abandono del fármaco.

Anormalidades cerebrales en pacientes nunca medicados

Daniel Sotelo cita autores que “subrayan significativas anomalías en la estructura y la función cerebral, principalmente en las regiones temporal medial, prefrontal y talámica y en los ganglios de la base. Además, agrega que muchos años antes de que pudiera incluso imaginarse el nivel de complejidad de los estudios actuales, las anomalías en la estructura cerebral de los pacientes esquizofrénicos ya había sido descrita. En 1809 Haslam y también Hecker reportaron el agrandamiento de los ventrículos laterales de estos pacientes. De esta manera tantos “nuevos” estudios (utilizando TAC y RNM) confirmarían aquello descrito en las citadas “viejas” demostraciones.

Estos hallazgos serían coincidentes con muchos otros estudios e indicarían que: “la

esquizofrenia es una enfermedad cerebral en el mismo sentido que la enfermedad de Parkinson, y la esclerosis múltiple lo son, y que las anomalías cerebrales en la Esquizofrenia son inherentes a la enfermedad y no relacionadas a la medicación”⁽¹⁾.

El mismo autor, tomando expresiones de Goldar dice que: “Algunos hebefrénicos caminan con largos pasos y amplios desplazamientos de los brazos, mientras otros se trasladan con rápidos y cortos pasos, manteniendo los brazos extendidos junto al tronco erguido (...) La manipulación de objetos tiene frecuentemente un perfil bizarro, aunque también posee la configuración de los síntomas propios del cuerpo estriado, y esto se advierte sobre todo en el acto de fumar. Muchos hebefrénicos llevan el cigarrillo a la boca por medio de exagerados o forzados movimientos de flexión y extensión de los codos, muñecas

y dedos, y estos movimientos pueden llamarse atetoides. No es raro, por otra parte, que la aspiración y la expulsión del humo tengan un “carácter extrapiramidal”⁽²⁾.

“Los movimientos coreoatetoides de los miembros e involuntarios de la región bucal pueden deberse a DT, pero antes del advenimiento de los antipsicóticos se observaban en la esquizofrenia. El 10-25% de los esquizofrénicos exhibe anomalías motoras no vinculadas con la medicación, continúa Sotelo⁽¹⁾.

Y es aquí donde recuerdo el signo del “Hocico” descrito por los clásicos.

Definición del DSM IV

Trastornos motores inducidos por medicamentos

Se incluyen los siguientes trastornos motores inducidos por medicamentos debido a su frecuente importancia en: 1) el tratamiento de los trastornos mentales o de las enfermedades médicas y 2) el diagnóstico diferencial con trastornos del Eje I (por ejemplo, trastorno de ansiedad versus acatisia provocada por neurolepticos, catatonía versus síndrome neuroleptico maligno). Aunque estos trastornos se califican como inducidos por medicamentos, es difícil establecer cuál es la relación causal entre la administración del medicamento y la aparición del trastorno motor, especialmente porque estos trastornos también aparecen en ausencia de medicación (...). Aunque los nuevos fármacos antipsicóticos presentan una menor probabilidad de producir trastornos motores inducidos por medicamentos, estos síndromes continúan apareciendo.

El término neuroleptico es utilizado para referirse a medicamentos con propiedades antagonistas sobre el receptor dopaminérgico. Incluyen: los antipsicóticos “típicos”, los nuevos agentes antipsicóticos “atípicos”, algunos fármacos que bloquean el receptor dopaminérgico utilizados en el tratamiento de síntomas como náuseas y gastroparesia (por ejemplo, procloperazina, prometacina, metoclopramida) y la amoxapina, que está considerado un antidepresivo.

Los trastornos motores inducidos por medicamentos deben codificarse en el Eje I.

G24.0 Discinesia tardía inducida por neurolepticos [333.82]

Movimientos involuntarios de tipo coreiforme, atetoide o rítmicos (que duran varias semanas) de la lengua, la mandíbula o las extremidades, que aparecen asociados al consumo de NL durante varios meses (puede ser durante un corto período de tiempo en los ancianos)⁽³⁾.

Anticolinérgicos

Los trastornos espontáneos del movimiento podrían ser equivocadamente tratados al ser considerados efectos secundarios de los antipsicóticos. Esto podría llevar a un empeoramiento de la enfermedad ya que los anticolinérgicos, que se utilizan con fines terapéuticos en ciertos efectos extrapiramidales, se relacionan con la producción de deterioro cognitivo y la aparición de delirios, a lo que se suma la dificultad de tener que distinguir, una vez más, si éstos síntomas son primarios de la enfermedad o secundarios de la medicación. Más aún, numerosas investigaciones han demostrado que el tratamiento prolongado con Anticolinérgicos en estos pacientes se asocia a lo que, en estos casos, conformaría un verdadero círculo

vicioso: la mayor predisposición a la aparición de DT^(1,4,5,6,7,8).

Los síntomas extrapiramidales

Son muy frecuentes en los pacientes tratados con antipsicóticos, sobre todo con aquellos llamados de alta potencia, o sea que requieren de bajas dosis para lograr mayor bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2. Algunos de los síntomas extrapiramidales son las distonías agudas, el parkinsonismo, las Diskinesias y las distonías tardías. La Diskinesia tardía puede contener todos o cualquiera de los numerosos movimientos anormales (movimientos de la boca y la lengua, principalmente y también de los miembros). Sin embargo estos últimos han sido ampliamente descritos en pacientes quienes nunca han recibido medicación antipsicótica⁽¹⁾.

Se relaciona en forma exclusiva a la administración de antipsicóticos por periodos prolongados. Según Kaplan es una complicación tardía en pacientes que nunca habían recibido medicación a la que se asocia esta. En general en distintas series, la proporción de pacientes que nunca han recibido medicación antipsicótica y que reúnen los criterios de Diskinesia tardía varía entre el 4 y el 11%. Así los trastornos motores, particularmente al Diskinesia orofacial, parece ser parte de la presentación clínica de la esquizofrenia, sugiriendo que puede ser intrínseco a la fisiopatología de esa condición.

La diskinesia tardía es un síndrome caracterizado por movimientos involuntarios estereotipados de tipo coreo-atetósicos que afectan a diversos grupos musculares, ocasionado por el uso de neurolépticos en forma crónica. Los más comunes son los movimientos de la lengua, el inflamiento de los carrillos y el chupeteo de los labios (síndrome del conejo). Otras manifestaciones

incluyen: movimientos de los músculos masticatorios, y de la mímica, tortícolis, retrocolis, movimientos de torsión del tronco, pelvis y diskinesias respiratorias.

Este síndrome se observa después de un tratamiento neuroléptico prolongado, comenzando no antes de los 6 meses de tratamiento.

Los movimientos anormales desaparecen durante el sueño y son exacerbados por el estrés. El curso de la diskinesia tardía es variable, pero frecuentemente no es progresiva⁽¹¹⁾.

Incidencia-prevalencia

Se calcula que aproximadamente el 20% de los pacientes que reciben neurolépticos incisivos en forma crónica sufrirán diskinesia tardía; esta incidencia se eleva en pacientes con internaciones prolongadas; Casey (1987) y Kane (1985) dan un 15%, siendo sólo el 8% de los casos moderados o severos. Se presenta con mayor frecuencia en pacientes mayores de 50 años, mujeres, niños, pacientes con daño orgánico cerebral o con trastornos afectivos. Gerlach y Casey, en el año 1988 indicaron una prevalencia del total de las diskinesias en esquizofrenia del 5,9%. La diskinesia tardía verdadera sería del 13,9%. La prevalencia de la diskinesia tardía es por debajo del 20% para todos los grupos etarios, excepto en la 7ª década⁽¹⁵⁾.

Continúa debatiéndose si la aparición de la diskinesia tardía en pacientes esquizofrénicos es precipitada o promovida por los neurolépticos o si se relaciona con el proceso de la enfermedad esquizofrénica. Kraepelin y Bleuler destacan la presencia de movimientos involuntarios anormales similares a los que aparecen en la diskinesia tardía antes del uso de los neurolépticos⁽¹¹⁾.

Para otros autores, como Llorca “Las estimaciones sobre la prevalencia de las DDT varían entre el 0,5 y el 62% ([27], Egan y cols.,1997), con una prevalencia media del 30%, debiéndose esta desviación significativa a las variaciones en los criterios diagnósticos utilizados, la metodología usada en los diversos estudios, la duración de la exposición a los neurolépticos en los pacientes observados, la edad de las poblaciones estudiadas y la comorbilidad potencial con una enfermedad neurológica...”⁽²⁰⁾.

En estudios de poblaciones psiquiátricas institucionalizadas Villalobos y otros la prevalencia general de DT fue del 54%. Manteniendo la superioridad del porcentaje en mujeres y aumentó en los grupos de mayor edad y con tratamientos prolongados. Las mujeres presentaron discapacidad más severa que los varones. La edad avanzada y años de tratamiento con neurolépticos, se asociaron con una discapacidad menos severa. Se encontró un riesgo significativo de sufrir DT y discapacidad moderada por movimientos anormales, 1,06 veces más frecuente por cada año de tratamiento, y de total dependencia para ABVD(actividades de la vida diaria), 10,07 veces más frecuente en mujeres que en varones⁽¹⁹⁾.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo de este cuadro han variado a lo largo de las distintas investigaciones. En la actualidad hay consenso acerca de los siguientes elementos: edad avanzada y sexo femenino. Con menor grado de aceptación: trastornos afectivos y pseudo-parkinsonismo causado por neurolépticos. Dos factores que han perdido parte de su vigencia son: las altas dosis de antipsicóticos y la duración prolongada del tratamiento⁽¹¹⁾.

Edad

La edad avanzada es el factor de riesgo con capacidad de predicción más consistente. Smith y Baldessarini (1980) encontraron una fuerte relación entre edad y prevalencia y severidad de los síntomas de DT. Además ellos encontraron que la DT descrita en pacientes menores de 60 años tendía a remitir espontáneamente con tres veces más frecuencia. Gureje (1988) pudo confirmar que había una relación del tipo de DT en su ubicación orofacial o troncal. Los pacientes más años mostraban más síntomas orofaciales en tanto que los más jóvenes más síntomas troncales. Estudios más recientes confirman la relación edad riesgo de DT. Woerner y colaboradores (1998) reportó que los rangos acumulados de DT para pacientes > de 55 años eran 25%, 34%, y 53% después de 1, 2, y 3 años respectivamente⁽¹⁵⁾.

Duración del Tratamiento Neuroléptico

Alrededor de tres meses de tratamiento se han reportado como antecedentes de la DT cuando los pacientes son gerontes (Sweet et al 1995). Dos estudios que examinaron este punto han concluido que un tratamiento de una duración mayor que 5 (Chouinard y col. 1988) o 6 (Morgenstern 1987) años es un factor de riesgo de ocurrencia de DT. Sin embargo este riesgo se torna confuso por la edad. Sweet y col (1995) examinaron 386 pacientes gerontopsiquiátricos (promedio = 75 yo, 60-100 yo) para evidenciar Diskinesia Tardía. De estos, 234 habían sido expuestos a neurolépticos. El rango proporción para los pacientes sin exposición a NL fue 10% (15/152). La proporción de Diskinesia Tardía para los expuestos fue en función a la duración del tratamiento NL. La prevalencia de Diskinesia Tardía fue 16% para pacientes con menos de tres meses de exposición, 29% para los de

tres a doce meses de exposición, 30% para 1 a 10 años, y 41% para más de 10 años de exposición. El riesgo de Diskinesia Tardía varía simultáneamente con la edad y la duración de la exposición al antipsicótico, por lo tanto no es posible determinar cuánto se incrementa el riesgo de Diskinesia Tardía over time es debido a cada uno de estos factores⁽¹⁵⁾.

Diabetes

Hay una evidencia en primera instancia de que la Diabetes puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de Diskinesia Tardía. Treinta y ocho pacientes diabéticos tratados con neurolepticos, fueron comparados con un grupo de no diabéticos que también recibían neurolepticos. La prevalencia de Diskinesia Tardía fue 79% en los pacientes del grupo con Diabetes y 53% en los del grupo control de no diabéticos. Además, el rango AIMS score fue 7.6 en el grupo de diabéticos y 5.2 en el grupo de no diabéticos. Ambas de estas diferencias fueron estadísticamente significativas (Ganzini et al 1991). Es de interés, el rango de DT en un grupo control de no psicóticos diabéticos que fue de 21%. Esto es considerablemente más alto que lo esperado (un rango de 10%) y sugiere que los pacientes con diabetes pueden tener un porcentaje espontáneo mayor de Diskinesias. Sin embargo, la diabetes sería independiente de los neurolepticos como un factor de riesgo para diskinesia⁽¹⁵⁾.

Diagnóstico

Se supone que la esquizofrenia podría asociarse con movimientos anormales y que los neurolepticos aceleran y exacerban este proceso.

Esto es especialmente cierto en los pacientes cuya enfermedad se caracteriza por una mayoría de síntomas negativos (torpeza afectiva, retraso social y emocional, retardo psicomotriz, descuido de si mismo, y mutismo).

Se ha observado que estos pacientes tienden a tener un peor pronóstico y son resistentes a la terapia farmacológica (Barnes 1987).

Reportes que involucran pacientes con **esquizofrenia** han sugerido que tanto una historia familiar de desordenes afectivos como la presencia de síntomas depresivos son marcadores para una probabilidad creciente de pacientes que desarrollen Diskinesia Tardía así como parkinsonismos medicamentosos. Sin embargo, los intentos de replicar estos hallazgos no han sido logrados (Barnes 1987).

Luego de seis años de exposición a las drogas neurolepticas, los pacientes, pacientes con enfermedad afectiva o esquizoafectiva demostraron un rango de 26% DT contrastando con 18% en pacientes esquizofrénicos. Puede ser que los neurolepticos cuando se combinan con los tratamientos para desordenes afectivos como TEC, litio, y antidepresivos tricíclicos podrían producir a mayor riesgo de desarrollar DT (Barnes 1987).

Estudios realizados en los años 60 encontraron que la Diskinesia Tardía era más prevalente en pacientes con **síndromes cerebrales orgánicos** que en esquizofrénicos (Barnes 1987). Actualmente, este hallazgo permanece verdadero. Yassa et al (1984), luego de valorar el riesgo de Diskinesia Tardía en más de 300 pacientes tratados con neurolepticos, encontraron que pacientes con síndrome cerebral orgánico (retardo mental con psicosis, alcoholismo, epilepsia con psicosis) demostraban un significativo aumento de la prevalencia prevalence rate de Diskinesia Tardía que lo que hacían los pacientes con esquizofrenia (Smith and Baldessarini 1980)⁽¹⁵⁾.

Clase de neuroleptico

De 13 estudios, ninguno indico mayor o menor ocurrencia de Diskinesia Tardía con

ningún neuroléptico o clase de neuroléptico (Tepper and Haas 1979). Cseransky et al (1981) reportaron una relación entre decaonato de flufenazina y la dosis total de neuroléptico. Los autores concluyeron que un Neuroléptico de larga duración inyectable podía traer más de Diskinesia Tardía que otros neurolépticos. Sin embargo, estudios previos sugieren que los neurolépticos fuertemente antagonistas D2 (haloperidol, flufenazina, flupentixol) conllevan un mayor riesgo de desarrollo de Diskinesia Tardía que los más débiles antagonistas D2 (clozapina, tioridazina) (Barnes 1987). Por lo menos en lo que respecta a la Clozapina (Small et al 1987, Lieberman et al 1991) y olanzapina (Tollefson et al 1997) esto parece ser verdad. Risperidona ha sido asociada con Diskinesia Tardía (Casey 1999)⁽¹⁵⁾.

Historia de reacciones extrapiramidales y agentes anticolinérgicos

Seis estudios señalan la relación de aparición temprana de Extrapiridalismos (disonía, acatisia, y/o pseudoparkinsonismo) y Diskinesia Tardía. Tres estudios no demostraron asociación, dos mostraron una relación, y uno no fue terminado (Tepper and Haas 1979). Además, el uso de agentes anticolinérgicos ha sido postulado como factor que incrementa la prevalencia en el desarrollo de Diskinesia Tardía. Sin embargo, tres estudios encontraron que los anticolinérgicos no estaban asociados con un aumento de la incidencia de Diskinesia Tardía (Tepper and Haas 1979). Entonces la pregunta que surge es si el factor de riesgo es la predisposición para Extrapiramidalismo temprano e o el tratamiento del extrapiramidalismo temprano con drogas anticolinérgicas. Kane et al (1988) luego de examinar esta pregunta han notado que los pacientes con parkinsonismo clínicamente significativo por uso de neurolépticos

tienen dos veces más riesgo de desarrollar Diskinesia Tardía que los pacientes sin ese antecedente. Obviamente la mayoría de estos pacientes están más expuestos a recibir anticolinérgicos. Esta observación conduce a la falsa conclusión de que la administración de anticolinérgicos aumenta el riesgo de desarrollar Diskinesia Tardía. Por tanto la predisposición para parkinsonismo inducido por drogas es el factor de riesgo y no el uso de anticolinérgicos⁽¹⁵⁾.

Dosis de Neurolépticos

Cuatro estudios revisados mostraron una relación positiva entre dosis y Diskinesia Tardía, mientras que siete fueron incapaces para confirmar una relación (Tepper and Haas 1979). Sin embargo, los neurolépticos siendo administrados al tiempo de la observación pueden enmascarar la Diskinesia Tardía, especialmente los antagonistas más fuertes de D₂ si la dosis ha sido incrementada recientemente (Branchey et al 1982).

“Vacaciones de drogas”

Se ha sugerido que la prevalencia DT puede disminuir con periodos libres de medicación o “vacaciones” (Crane 1973). Jus y cols. (1976) encontraron esto cierto para piperazina y fenotiazinas y butirofenonas pero no para otros tipos de neurolépticos. Un estudio de Jeste y col. (1979) en un pequeño número de pacientes sugirió que las vacaciones de medicación estaban asociadas a una persistencia de la diskinesia persistentes. Sin embargo, estos pacientes recibieron dosis máximas de neurolépticos y por largos periodos de tiempo, sobretodo en relación al grupo de comparación. Deberá recordarse cuando al discontinuar el neuroléptico inicial se observa una mejoría o un empeoramiento que luego es seguido posteriormente por una lenta mejoría.

Historia familiar

Yassa y Ananth (1981) sugieren que si un miembro de una familia desarrolla DT, es probable otros miembros que se expongan en forma crónica a tratamiento neuroléptico la desarrollarán.

Terapia electroconvulsiva

Cinco de seis estudios no encontraron asociación entre exposición previa a TEC y predisposición a DT (Tepper y Haas 1979).

Sexo

Doce de diecisiete estudios encontró una más alta proporción de DT en mujeres, mientras cinco no encontraron esta asociación. (Barnes 1987). Se debería notar en varias de las poblaciones estudiadas, las mujeres eran algo mayores que los hombres.

Glazer y cols. (1981) investigaron la relación entre los niveles de prolactina en plasma y la severidad de la diskinesia tardía. Mujeres posmenopáusicas con DT severa tenían niveles más altos de prolactina que mujeres con DT suave y hombres con o sin DT. Los autores especularon que la hiperprolactinemia persistente y bajos niveles de estrógenos por menopausia en un subgrupo de mujeres pueden agravar sus DT.

Tabaco

Tres diferentes grupos han demostrado que fumar incrementa el riesgo de DT (Kirch 1988). Se ha postulado que la nicotina disminuye el recambio de DA estriatal y disminuye la cantidad de catecolaminas que se metabolizan resultando en un aumento de radicales libres que pueden dañar las neuronas dopaminérgicas.

Factores predictivos

Un trabajo realizado sobre 10000 pacientes en EE.UU concluyó en 2006 que aunque la asociación de la disquinesia tardía y los síntomas extrapiramidales es significativa, los

síntomas extrapiramidales no identifican fuertemente a los individuos con un alto riesgo de disquinesia tardía⁽¹³⁾. Monchablon dice de la DT: "...Es la complicación crónica por el uso prolongado de antipsicóticos típicos (35 % de los pacientes tratados con antipsicóticos típicos durante dos años). Es una secuela motora coreica predominantemente buco-lingual. El tratamiento es muy difícil (clozapina, L-Dopa y carbidopa, buspirona, ácido valproico, clonazepan, vitamina E, etcétera). En principio se debe suspender el antipsicótico involucrado..." Remarca en su trabajo que: "...Lo esencial es la prevención. Examinar al paciente con la boca abierta y con la lengua adentro, una vermiculación precoz y temblorosa es un signo a tener presente. Debe evaluarse siempre, luego de superado el brote agudo y cuando la ingesta supere los 6 meses..."⁽²⁷⁾.

Escala de movimientos involuntarios anormales

(abnormal involuntary movement scale, aims)

Instrucciones. Antes o después de completar el examen, observe al paciente no interfiriendo el descanso (por ejemplo, en la sala de espera).

La silla para ser utilizada en este examen debería ser dura, firme, sin brazos.

1. Pregunte al paciente si tiene alguna cosa en su boca (como chicle o caramelo) y, si es así, que lo saque.

2. Pregunte por el estado *actual* de la dentadura del paciente. Pregunte si lleva dentadura postiza. Pregunte si los dientes o la dentadura molestan al paciente *ahora*.

3. Pregunte al paciente si nota algún movimiento en su boca, cara, manos o pies. Si es así, invite al paciente a describirlos y a indicar hasta qué grado *actualmente* molestan al paciente o interfiere con actividades.

4. Indique al paciente que se siente en la silla con las manos en las rodillas, las piernas ligeramente separadas y los pies apoyados en el suelo. (Mire todo el cuerpo para detectar movimientos del paciente en esta posición.)

5. Invite al paciente a sentarse con las manos colgando – si es hombre, entre sus piernas, si es mujer y lleva un vestido, que las deje suspendidas sobre sus rodillas. (Observe las manos y otras áreas del cuerpo.)

6. Invite al paciente a abrir su boca. (Observe la lengua en reposo dentro de la boca.) Hacer esto dos veces.

7. Invite al paciente a sacar su lengua. (Observe anomalías del movimiento de la lengua.) Hacer esto dos veces.

8. Invite al paciente a golpear el dedo gordo con cada dedo tan rápidamente como sea posible durante 10 a 15 segundos, primero con la mano derecha, después con la mano izquierda. (Observe los movimientos faciales y de las piernas.) [activado]

9. Flexione y extienda los brazos izquierdo y derecho del paciente, uno cada vez.

10. Invite al paciente a levantarse. (Observe el perfil del paciente. Observe todas las áreas corporales, incluso las caderas.)

11. Invite al paciente a extender los brazos hacia el frente, con las palmas hacia abajo. (Observe el tronco, piernas y boca.) [activado]

12. Indique al paciente que camine unos pocos pasos, gire y vuelva a la silla. (Observe las manos y la marcha.) Esto dos veces. [activado]

Para las puntuaciones del movimiento (las tres primeras categorías de abajo), evalúe la mayor gravedad observada. Se resta un punto

si los movimientos son vistos *solamente en activación*.

0. No

1. Mínimo/extremo normal

2. Leve

3. Moderado

4. Grave

NA. No valorable/no aplicable

Movimientos faciales y orales

1. Músculos de expresión facial. Ejemplo: movimientos de la frente, cejas, área periorbitaria, mejillas; incluye fruncir el ceño, parpadear, hacer muecas con la parte superior de la cara.

0 1 2 3 4 NA

2. Labios y área perioral. Ejemplo: fruncir, hacer muecas, hacer pucheros.

0 1 2 3 4 NA

3. Mandíbula. Ejemplo: comiendo, apretando, masticando, abrir la boca, movimiento lateral.

0 1 2 3 4 NA

4. Lengua. Puntúe solamente aumento en ambos movimientos dentro y fuera de la boca, no la incapacidad para mantener el movimiento.

0 1 2 3 4 NA

Movimientos de las extremidades

5. Superiores (brazos, muñecas, manos, dedos). Incluyendo movimientos coreicos (por ejemplo, rápido, objetivamente a propósito, irregular, espontáneo), movimientos atetoides (por ejemplo, lento, irregular, complejo, serpenteante). *No incluye temblor* (por ejemplo, repetitivo, regular, rítmico).

0 1 2 3 4 NA

6. Inferiores (piernas, rodillas, tobillos, dedos del pie). Ejemplo: movimiento lateral de rodilla, golpeando con el pie, dejando caer el talón, retorciendo el pie, inversión y eversión del pie.

0 1 2 3 4 NA

Movimientos del tronco

7. Cuello, hombros y caderas. Ej.: balanceo, torsión, retorciendo, giros pélvicos.

0 1 2 3 4 NA

Juicio global

8. Gravedad total de movimientos anormales.

0 1 2 3 4 NA

9. Incapacidad debida a movimientos anormales.

0 1 2 3 4 NA

10. Conciencia del paciente de movimientos anormales. Puntúe solamente el informe del paciente.

0. No conciencia

1. Conciencia, sin malestar

2. Conciencia, malestar leve

3. Conciencia, malestar moderado

4. Conciencia, malestar grave

Estado dental

11. Problemas actuales con dientes y/o prótesis. SÍ NO

12. ¿Está gastada la dentadura habitualmente? SÍ NO

Tratamiento

Los intentos de instaurar una terapéutica eficaz han dado resultados escasos, sobre todo en aquellos pacientes en los que persiste la disquinesia tardía, una vez retirados los neurolépticos, y en los que deben continuar el tratamiento debido a la persistencia de la sintomatología psicótica. Las alternativas terapéuticas que se han intentado para la mejoría de este trastorno son:

1) La reducción o suspensión de los neurolépticos; esta maniobra puede aumentar temporariamente la sintomatología durante 10 a 15 días. Este aumento sería causado por la liberación de receptores dopaminérgicos hipersensibles. La supresión de los

neurolépticos mejora la sintomatología en más del 50% de los pacientes.

Se ha comprobado que el uso de otras tácticas preventivas como el tratamiento intermitente con reinstauración de los neurolépticos en pacientes con cuadros agudos, alternando con la suspensión temporaria de los neurolépticos, la frecuencia de la disquinesia tardía disminuye mínimamente. También es de destacar que al emplear la menor dosis efectiva de neurolépticos hay una reducción significativa en la aparición de la disquinesia tardía. 2) El aumento en la dosis de neurolépticos disminuye la sintomatología en forma temporaria, pero con el paso del tiempo hay un aumento de otros efectos adversos y la disquinesia tardía tiende a reaparecer.

Una compilación de los resultados de estudios sobre la efectividad de los neurolépticos en la supresión de la disquinesia tardía muestra que aproximadamente el 66% de los pacientes experimentó una mejora de los síntomas en un 50% o más. Estas mejoras son mayores que las que se dan con otras drogas sedativas o con placebo.

Jeste, en un estudio de 1988, indica que los neurolépticos tienen probablemente una habilidad intrínseca para suprimir los síntomas de la disquinesia tardía, pero sus resultados están en discusión.

3) En años recientes ha habido un mayor interés en el uso de neurolépticos atípicos para el tratamiento de la disquinesia tardía. En estudios realizados en los Estados Unidos se observó que la clozapina tuvo un efecto beneficioso (más del 50% de reducción en la severidad de los síntomas) en aproximadamente el 43% de los pacientes con este trastorno.

Los pacientes más beneficiados con el cambio a neurolépticos atípicos, por ejemplo

clozapina, risperidona, remoxipride, tiaprida y sulpirida, son los que presentan formas severas o distónicas de este tratamiento. No se ha aclarado aún la existencia de un efecto directo específico. Los estudios con tiapride y sulpirida han dado resultados dispares; con efectos beneficiosos en dosis equivalentes a más de 600 mg/día de tiapride. Otros autores recomiendan dosis intermedias de Sulpirida (150 mg/día)⁽¹¹⁾.

Para Llorca la "... discinesia tardía es aún un problema de salud pública importante y la mejor prevención es la primaria.

Sin embargo, numerosos pacientes necesitan tratamiento regular a largo plazo, que debe ser eficaz y bien tolerado. Así, se dan en primera instancia los nuevos antipsicóticos, pues estas moléculas tienen en común:

- eficacia real sobre los síntomas psicóticos (tanto sobre los positivos como sobre los negativos);
- la capacidad para inducir pocos efectos extrapiramidales, incluso para disminuir los existentes;
- el bajo aumento en la tasa de prolactina comparado con los neurolépticos clásicos.

Por consiguiente, la mejor aceptación produce una mejoría significativa en las escalas de calidad de vida.

Al mismo tiempo, los diversos datos mencionados aquí implican que las tres moléculas –clozapina, risperidona y olanzapina- podrían tener la propiedad doble de inducir menos DT y de tratarla. Como algunos autores indican, los antipsicóticos tienen un lugar de elección en el tratamiento de la DT.

Sin embargo, no se deberían pasar por alto estos dos aspectos:

- la doble propiedad mencionada aquí está relacionada con las condiciones de uso de

estas moléculas y, más específicamente, depende de la dosis; hay también un riesgo en el caso de una reducción repentina o interrupción del tratamiento (clozapina, risperidona).

- hay otro aspecto, debido a los efectos secundarios de las mismas moléculas. Desde el punto de vista de la calidad de vida, las experiencias y los sentimientos de los pacientes bajo tratamiento no se pueden ignorar:

- riesgos de vértigo, sedación e hipotensión ortostática con algunas de estas moléculas;
- a menudo, ganancia de peso significativa con la clozapina y la olanzapina;
- la limitación de la vigilancia hematológica con la clozapina, con el aumento del riesgo de agranulocitosis.

Por tanto, en ningún momento podemos ignorar la noción de riesgo-beneficio; la vigilancia regular y la escucha a la experiencia subjetiva de los pacientes debe

estar en primer plano en la elección de una u otra terapia.

Estos antipsicóticos atípicos son prometedores sin duda, pero se necesita todavía conocer mejor su modo de acción y más estudios a largo plazo y observaciones

antes de llegar a una conclusión. Así, estas terapias podrían ser el primer estadio en una estrategia de supresión antes de utilizar otros tratamientos⁽²⁰⁾.

4) Se intentó la combinación de Levo-dopa con carbidopa; en algunos estudios se verificó que los pacientes presentaron mejorías sólo después de tres meses de tratamiento. Otro fármaco del grupo dopaminérgico que ha sido utilizado es la amantadina, obteniendo dispares resultados.

El empleo de estos fármacos se basa en la autoadaptación de los receptores. Se han usado dosis de hasta 6 g de L-dopa y hasta

600 mg de carbidopa en forma experimental, con buenos resultados.

5) Luego de varios estudios se llegó a la conclusión de que la suspensión de la medicación anticolinérgica trae aparejada una disminución de la sintomatología disquinética.

6) Un estudio con oxipertina, una agente que depleciona los neurotransmisores dopaminérgicos y noradrenérgicos, tuvo un éxito inicial, pero de corta duración.

7) La administración de diversas drogas gabaérgicas ha incluido experimentalmente baclofen, valproato sódico, muscimol, progarbide, THIP y varias BZDZ. De todas ellas, sólo el baclofen y las BZDZ presentaron algún efecto inespecífico debido a su acción sedativa, ansiolítica o relajante muscular. El clonazepam tuvo efectos más beneficiosos en pacientes con predominio de movimientos distónicos que en pacientes con predominio de los coreoatetoides. Sin embargo, estos efectos desaparecían después de los 6 meses de tratamiento continuado.

8) La vitamina E (a tocoferol) demostró ser efectiva en los estadios iniciales de la diskinesia tardía, o sea en los pacientes con diskinesia tardía de menos de 5 años de duración. Tal vez sería útil su uso de manera preventiva. La dosis recomendada en los Estados Unidos es de 1.200 UI/día, dividida en tres tomas durante diez semanas como mínimo. La mejoría obtenida no alcanzó resultados mayores al 50% en el AIMS (Escala de Movimientos Involuntarios Anormales). Los resultados obtenidos con la vitamina E apoyan la hipótesis etiológica de los radicales libres.

9) Se han realizado varios estudios utilizando bloqueantes de los canales de calcio en el tratamiento de la diskinesia tardía. Dichos estudios dieron como resultado una

eficacia que no superó el 50% en el AIMS. El más efectivo de este grupo es la nifedipina.

10) Las drogas adrenérgicas tales como el propranolol, la clonidina y el pindolol no han presentado mayores efectos beneficiosos en el tratamiento de este trastorno.

11) La bupiriona en dosis altas podría disminuir la severidad de la diskinesia tardía. Esta mejoría se vio también en el parkinsonismo y acatisia causadas por los neurolepticos. Esta acción no se asocia a sus efectos ansiolíticos. La droga actúa por un efecto mixto agonista-antagonista sobre el receptor dopaminérgico D2. Su acción ansiolítica se ejerce sobre los receptores serotoninérgicos. La hipótesis se apoya en una modulación de los receptores D2 por medio de un efecto agonista parcial. La dosis utilizada ha llegado a ser cuatro veces mayor que la usada para trastornos de ansiedad.

12) Otras medidas terapéuticas: se han empleado con escaso éxito drogas de diversa estructura química tales como la naloxona, el dinitrato de isosorbide, la tioridazina, la pimozida, la a metil-dopa, la reserpina, el litio, la fisostigmina y el citalopram. Bueno incluye la psicocirugía y el electroshock, con respuestas poco satisfactorias⁽¹¹⁾.

Terapia farmacológica

No hay un tratamiento único para la diskinesia tardía. Tanto discontinuando el antipsicótico que la provocó o cambiando a un antipsicótico atípico (con la posible excepción de risperidona) se puede aliviar los trastornos del movimiento.

Casi todas las estrategias farmacológicas de tratamiento están dirigidas a reducir la actividad dopaminérgica o a aumentar los efectos colinérgicos del SNC. Si la etiología de la DT se relaciona con el bloqueo crónico del sitio receptor dopaminérgico y la fisiopatología

remite a la hipersensibilidad por denervación, los agentes que interrumpan esta secuencia tendrían, teóricamente, que ser potencialmente beneficiosos. Muchas drogas se probaron en el tratamiento de la DT inducida por drogas. Por las diferencias de población de pacientes, de los diseños de se estudios, y de las dosis de los agentes estudiados, los resultados por agentes individuales son contradictorios. La mayoría de las drogas que se han usado intentando un tratamiento de la Diskinesia Tardía usando la hipótesis de la hipersensibilidad de la Dopamina como la racionalidad de su uso han sido ineficaces en el tratamiento de Diskinesia Tardía⁽¹⁵⁾. La Tabla I resume la farmacología diferencial de la DT.

Agentes depresores de las Aminas

Estos agentes por ejemplo, reserpina, tetrabenazina, actúan por bloqueo de la recaptación de la Dopamina, norepinefrina, y serotonina en las vesículas presinápticas, por tanto privando al cerebro de estas sustancias. Estudios con estos agentes han indicado disminución de DT pero los efectos colaterales han limitado su uso y los estudios son de corta duración.

Bloqueantes de la síntesis de Catecolaminas

Alfa-metildopa no ha demostrado un efecto benéfico sobre la DT.

Antagonistas de la Dopamina

Habitualmente, DT era tratada por aumento de la dosis de los neurolépticos. Esto en principio trata la fisiopatología de la DT pero puede agravar la patogénesis por una mayor denervación y subsecuente hipersensibilidad. Por tanto, los movimientos pueden disminuir y aún desaparecer al

principio pero luego reaparecen más tarde. Este modo de tratamiento con los neurolépticos típicos como las fenotiazinas y butirofenonas no es recomendable. Sin embargo, el uso de los atípicos p.ej. clozapina, puede ser útil en ciertas circunstancias en las que los pacientes con DT desfigurantes necesitan tratamiento neuroléptico alternativo. Simpson y cols.(1978) fueron los primeros investigadores en observar la potencial utilidad de la Clozapina en el tratamiento de 12 pacientes esquizofrénicos crónicos con DT. El primer estudio controlado que evaluó el valor de la Clozapina (Caine 1979) en el tratamiento de trastornos involuntarios anormales del (Huntington, Tourette y DT,n=12) encontró que sólo 2 pacientes no experimentaron ninguna mejoría. Small usó Clozapina para tratar 7 pacientes con DT severa en un estudio de 7 semanas de duración con una dosis promedio 269 mg/d y redujo el score AIMS de 18 a 4. liberman por su parte trató 30 pacientes con un resultado de 30 pacientes uqe redujeron un 50% su AIMS y 10 que remitieron completamente la DT.

Olanzapina, de acuerdo a diversos estudios, tiene un riesgo significativamente más bajo de provocar DT en relacion a los antipsicóticos típicos.

La clozapina y la olanzapina a diferencia de los típicos no enmascaran la DT y por el contrario producen efectos sustancialmente beneficiosos en la DT.

En una revisión publicada por **Verónica Larach Walters** confirma esto al decir que: "...En ese estudio se caracteriza la clozapina, porque no produce síntomas extrapiramidales agudos, no produce diskinesia tardía: no hay un soo reporte en la literatura donde aparezca un caso de diskinesia tardía que permita decir que la clozapina la indujo⁽³⁰⁾;

Distintos estudios muestran a la Risperidona como segura en relación a la DT en el tratamiento de ancianos "... En seguimiento mayor a un año también se ha observado baja o nula aparición de SEP, ausencia de alteraciones hematológicas, hipotensión leve que no obligó a suspender el risperidone, aumento de peso e hiperprolactinemia, cambios insignificantes en ECG, no habiendo registrado ningún caso de diskinesia tardía..."⁽³¹⁾.

La risperidona tiene un antagonismo combinado a los receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos.

Causa bloqueo parcial de los receptores D2 y bloqueo completo de los receptores 5HT2A.

Esta molécula parece tener pocos efectos extrapiramidales

Sin embargo, algunos autores han descrito la inducción de DT con risperidona⁽²⁰⁾.

Entre ellos se destaca el trabajo de Bruce Alexander quien consigna la historia de un paciente de 38 años con trastorno depresivo mayor presentó "rabbit síndrome". Este trastorno extrapiramidal poco frecuente se caracteriza por movimientos rítmicos de la boca y podría estar causado por antipsicóticos típicos y risperidona como consecuencia del bloqueo de los receptores D₂. El síndrome, cuyo mecanismo exacto es desconocido, respondió a tratamiento anticolinérgico en este paciente. Una revisión indicó que los casos más recientes han ocurrido como reacción al antipsicótico atípico risperidona. Cambiando el tratamiento a un atípico distinto a risperidona, como la Olanzapina 10 mg. / día, podría conducir a la supresión o eliminación de este síndrome⁽³⁴⁾.

En el otro extremo de la vida autores⁽³⁵⁾ realizaron estudios de DT en la niñez: La clásica forma de diskinesia tardía con

movimientos orobucolinguales se ha descrito en forma infrecuente en niños siendo la regla su completa resolución al suspender la terapia, lo que lamentablemente no sucede siempre con los adultos, en quienes es algo más frecuente la forma distónica. En niños la diskinesia tardía frecuentemente toma la forma de diskinesia por suspensión, expresándose por un corea generalizado que puede durar 6-8 semanas y que aparece en forma precoz al retirar bruscamente los neurolepticos. Por eso es importante la disminución gradual de estas drogas, lo que siempre debe intentarse para observar si se ha producido una remisión espontánea de los tics.

Tratamiento a corto plazo con clozapina de síntomas extrapiramidal

Diversos estudios realizados a pacientes que presentaban resistencia a antipsicóticos atípicos y que presentaban DT, SEP y acatisia crónica y que fueron rotados a Clozapina demostraron una mejoría en la escala PANNS se demostró una fuerte relación inversamente proporcional entre la dosis de Clozapina y la Escala AIMS, Simpson Angus y BAS. Es decir cuanto más alta la dosis de Clozapina se asoció con menos síntomas extrapiramidales.

Antagonistas de la Dopamina

Habitualmente la DT era tratada por aumento de la dosis de los NL. Esto inicialmente trata la fisiopatología de la DT pero puede agravar la patogénesis por mayor denervación y subsecuente hipersensibilidad. Por tanto, los movimientos pueden disminuir y aun desaparecer al principio pero luego reaparecen más tarde. Este modo de tratamiento que se usó en ciertas circunstancias en algunos pacientes que tenían DT desfigurantes y que necesitarían tratamiento neuroleptico alternativo con NL

típicos como las fenotiazinas y butirofenonas no es recomendable porque resulta en un infinito ciclo de escalada de la dosis. El uso de atípicos como la clozapina puede ser útil. Simpson y cols. (1978) fueron los primeros investigadores en observar la potencial utilidad de la Clozapina en el tratamiento de 12 pacientes esquizofrénicos crónicos con DT. El primer estudio controlado (Caine y otros 1979) que evaluó la utilidad de la Clozapina en el tratamiento de los trastornos del movimiento anormales involuntarios (Huntington, Tourette y DT, (n = 12) encontraron que sólo 2 pacientes con Huntington no experimentaron beneficio con clozapina. Small y otros (1987) usaron clozapina para tratar 7 pacientes con DT severa. En 7 semanas de tratamiento con clozapina con una dosis final de 269 mg diarios redujo los puntajes AIMS de 18 a 4. Liberman y otros (1991) trataron 30 pacientes con DT severa con una dosis promedio de 486 mg diarios de Clozapina por 36 meses. 16 de los 30 pacientes experimentaron más de 50% de disminución en sus síntomas de (Simpson Diskinesia escala) mientras 10 tienen una completa remisión de la DT luego de un seguimiento de 100 semanas. Como se muestra en la fig.2, se presenta que cambiando de NL típico a atípico, como Clozapina, a un paciente esquizofrénico solo parcialmente afectará el índice de remisión espontánea.

Si el NL es discontinuado en forma total, el índice de remisión se estima que está en el 60% a los 2-3 años de seguimiento. Sin embargo, la clozapina acelera en realidad el porcentaje de remisión en contrario a lo que sucede con el índice si el paciente permanece con un típico como la Clorpromazina la que incrementará el índice de DT. El tratamiento con Clozapina no enmascara la DT como lo dice los hallazgos de Lieberman (1991). Los

síntomas de DT no reaparecen por encima del período de seguimiento. Los hallazgos más impresionantes que sugirieron un efecto terapéutico de la Clozapina sobre la DT fueron los de Gerbino (1980). 24 pacientes con DT fueron tratados con clozapina en un ensayo abierto por un tiempo mínimo de 4 semanas. Ellos luego siguieron a 17 pacientes por un año manteniendo la clozapina.- El promedio de dosis en la fase aguda del estudio fue de 650 mg diarios. Los 24 pacientes experimentaron por lo menos una mejoría del 50% de disminución de sus puntajes de AIMS. En la parte de seguimiento del estudio, ninguno de los 17 pacientes experimentó una recurrencia de la DT cuando se suspendió la clozapina. Tolefson (1997) analizó el seguimiento de tres estudios fase III de olanzapina. Los pacientes eran tratados con olanzapina (n= 707, ≤ 20 mg diarios, median= 237 días) o haloperidol (n= 197, ≤ 20 mg /d, median= 203 días). De acuerdo a los registros de AIMS, 16 (2.3%) pacientes tratados con olanzapina y 15 (7,6%) pacientes tratados con haloperidol tuvieron DT(p<0.001). La olanzapina tiene un significativo menor riesgo de DT que el haloperidol. Así Clozapina y olanzapina a diferencia de los neurolépticos típicos, sin enmascarar la DT, en cambio produce un sostenido efecto benéfico en la DT.

Tratamiento a corto plazo de SEP con Clozapina

Veinte pacientes esquizofrénicos crónicos con DT resistentes a NL (definidos como con fracaso de la respuesta al tratamiento con 3 agentes NL de diferentes clases durante seis semanas de tratamiento para cada uno y sin episodios de remisión sintomática durante los 5 últimos años), parkinsonismo y acatisia crónica fueron incluidos en un estudio de 18 semanas con Clozapina, la edad promedio era

43.1 (+-) 7.1 años, con una duración promedio de la enfermedad de 17 (+-) 8.7 años y un nro. de hospitalizaciones de 4.5(+-) 3.6. (Spivak 1997). La DT fue medida de acuerdo a la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS), el parkinsonismo fue medido por la Escala clasificadora de Efectos colaterales extrapiramidales y acatisia de Simpson-Angus acorde a la Escala de Barnes para acatisia inducida por Drogas (BAS). Estas Escalas y la PANNS, HAMD y HAM-A se aplicaron semanalmente. La línea de base para PANNS fue 114.9 (+-) 24.2. El promedio de dosis de Clozapina en la semana 18 fue 208.7 (+-) 176.6 mg/ día. En la semana 18, los porcentajes de mejoría fueron del 74% para DT, 69 % para parkinsonismo y 78% para acatisia. ($p < 0.0001$). Una significativa reducción de DT y parkinsonismo se logró en la semana 6. En la semana 18 el PANSS había decrecido por 32%, la subescala positiva decreció por 36% y la negativa a 27%. La mejoría final en el HAM D y HAM-A fue 57% y 48% respectivamente. Se vio una fuerte correlación inversa entre la dosis de Clozapina y la AIMS, Simpson Angus y BAS. Las dosis más altas de Clozapina se asociaron con menos síntomas extrapiramidales.

Bloqueadores de la liberación de catecolaminas

El Litio interfiere con la liberación presináptica de monoaminas así como tiene otras acciones en el SNC. Dos estudios comunicaron pequeñas mejoras en DT con Litio mientras otros dos reportaron que no había ni mejoría ni empeoramiento.

Agentes colinérgicos

Hay un reconocido balance entre dopamina y acetilcolina en el estriado. Si la DT se relaciona con un aumento relativo del efecto dopaminérgico, luego elevando el efecto colinérgico se podría restablecer la previa

homeostasis, en un nuevo nivel. Con esta teoría en mente, muchos agonistas colinérgicos se administraron a pacientes con DT.

Clorine colina y fosfatidilcolina (lecitina), que pueden darse en forma oral y son precursores de la acetilcolina, han sido reportados como útiles en estudios de corto alcance. La Lecitina puede ser preferida a la colina porque tiene pocos efectos colaterales.

GABA Agonistas

Basándose en evidencias de estudios preclínicos que muestran que el GABA, un NT del SNC, podría ejercer una influencia inhibitoria sobre la vía de las neuronas dopaminérgicas nigroestriales, se realizaron varios intentos de y tratar la Diskinesia tardía con drogas que pudieran potenciar mecanismos Gabaérgicos centrales. Thaker (1990) en estudio doble ciego con placebo control encontraron que el Clonazepam entre 2 y 4.5mg/d por 4 semanas era más efectivo que el placebo en el tratamiento de DT. La DT decreció en severidad con un promedio de 37 %. Los pacientes con distonías primarias más que las coreoatetosis respondieron mejor. Aunque la tolerancia desarrollada a largo tiempo de uso de las drogas luego de nueve meses, requirió un descanso de dos semanas y se restauró el efecto anti Diskinesia.

Sabiendo que la inhibición neuronal GABA produce movimientos hiperkinéticos es lógico pensar que un Agonista GABA como el Clonazepam podría disminuir los movimientos Hiperkinéticos.

Ansiolíticos

La buspirona es otro ansiolítico que se ha estudiado como una opción de tratamiento de la DT. En un estudio abierto, Lori (1993) encontró que en 8 pacientes en quienes habían usado buspirona en dosis de más de 180 mg/ día por 12 semanas se produjo un descenso de 4.4 de la línea de base en los puntajes AIMS

($p < 0.001$). Los pacientes comenzaron con 10 mg día y fueron aumentando la dosis de 10mg cada tres días según la tolerancia. A dosis máxima se produjeron efectos colaterales que fueron mareos, náuseas, insomnio y diarrea.

Se piensa que el efecto de la buspirona usa dos mecanismos serotoninérgicos y dopaminérgicos. Además de ejercer efectos ansiolíticos como agonista parcial del receptor 5HT_{1A}, la buspirona también ejerce efectos mixtos agonistas y antagonistas sobre los receptores D₂. En ratas la buspirona revierte la subsensibilidad del receptor DA inducida por la administración crónica de NL, y puede que este efecto se produzca también en los humanos debido a los efectos como agonista parcial del receptor D₂.

Anticolinérgicos

En un estudio que incluyó 10 pacientes con DT por más de 6 meses de duración la benzotropina iv incrementó los movimientos diskineéticos en 7 pacientes y redujo los mismos en los tres restantes.

Vitamina E

Doce estudios han examinado la efectividad del tratamiento con Vitamina E en la DT. Nueve de los doce estudios reportaron que la vitamina E era más efectiva que el placebo. Cambios en el score AIMS del 18% al -47 % para la Vitamina E versus 20% a -31 % en el grupo placebo. Se presenta un resumen de los trabajos: Lohr en un estudio cruzado doble ciego controlado, evaluó la eficacia de la Vitamina E en el tratamiento de la DT. Quince pacientes con DT persistente fueron tratados con Vitamina E (1ra. Semana = 400 IU/ d, semana 2 = 400iU bid, semanas 3 y 4 = 400 iU tid). La reducción más importante en el puntaje AIMS con Vitamina E fue de 43%, con siete pacientes es decir el 47% de la población mostrando más de 50% de reducción de síntomas para DT.

Elkashef(1990) intentó replicar los resultados usando los mismos protocolos. A pesar de que los resultados fueron importantes estadísticamente, ellos fueron menos impresionantes que los de Lohr con una disminución en los puntajes AIMS de 21 % (de 8.56 a 6.75) entre el placebo y la vitamina E. Cinco de los ocho pacientes estudiados merecieron a priori la definición de “buena respuesta” a la Vitamina E, un 30 % de descenso en el puntaje AIMS. Shriqui comparó la Vitamina E a dosis de 100 UI / día con placebo en un estudio de seis semanas doble ciego cruzado al azar de 27 pacientes con DT. La Vit E no mostró diferencia con el placebo en el tratamiento de la DT. Ambos tratamientos produjeron un score AIMS similar a las seis semanas de tratamiento. variaciones similares en AIMS puntajes luego de seis semanas de tratamiento. Un estudio reciente administró más de 1600 UI /día de vitamina E por seis semanas. En los 18 pacientes con valores significativos de vitamina E, no hubieron diferencias significativas entre los puntajes AIMS luego de recibir Vitamina E y los puntajes AIMS luego de recibir placebo. Sin embargo, nueve pacientes que tenían DT por menos de 5 años bajaron los puntajes de AIMS luego de recibir Vitamina E. De esta manera vitamina E tenía un menor beneficio en los puntajes de un grupo seleccionado de pacientes que habían tenido DT por 5 años o menos. En un estudio al azar doble ciego controlado Adler (1993) trataron 28 pacientes con DT con placebo y Vitamina E 1600 UI/ día por 8 a 12 semanas. De acuerdo a los puntajes

AIMS, fueron significativos los resultados favorables para la Vitamina E (32.5% contra (-3.0%) del placebo. Un seguimiento posterior de 36 semanas con Vitamina E 1600 UI / día, seguidos por 12 semanas de placebo encuentra que si bien el tratamiento con

vitamina E redujo los puntajes AIMS alrededor de un 21%, la sustitución por placebo resultó en que los puntajes volvieran a la línea de base.

Lohrusando (1996) un estudio doble ciego paralelo con placebo con pacientes al azar con 35 pacientes (29 esquizofrenias) y vitamina E 800 UI o placebo durante 2 meses. El descenso más significativo fue del 4% en el score AIMS con Vitamina E en contraste con el descenso del 1% con placebo. Cuando los pacientes fueron divididos de acuerdo a la duración del tratamiento de la DT, los pacientes con DT de menos de 5 años de duración tenían un 35% de disminución en el AIMS. En contraste pacientes con DT por más de 5 años sólo mejoraban el score en un 11%. ($p < 0.02$).

El más reciente y más grande control seguimiento de Vitamina E para DT involucró a 158 pacientes de nueve centros (Adler 1999) Los pacientes eran agrupados al azar en doble ciego y tratados con Vitamina E 1600UI diarias o placebo por un año. Ningún efecto significativo se observó con la Vitamina E. Los autores sugirieron que la diferencia de resultados se debía al tipo de paciente incluido en los estudios anteriores. Además los autores citaron una tendencia en la prescripción de practicas contra el uso de antipsicóticos atípicos y dosis más bajas de típicos, los cuales podrían haber minimizado el potencial beneficio de la Vitamina E.

Hay dudas significativas en relación a la eficacia de la Vitamina E en el tratamiento de DT.

Sin embargo, la relativa seguridad de este agente acrecienta el favor de los clínicos a usarlo en ensayos. Un adecuado ensayo de Vitamina tendría que consistir en 1600 UI/ por día por tres meses. Es importante que el clínico suspenda la terapia con Vitamina E si no observa mejoría. El monitoreo de AIMS score en la línea de base y las subsiguientes visitas

pueden ayudar al clínico en determinar la eficacia.

Los efectos positivos de la Vitamina E en DT son pensados como relacionados al efecto de la Vitamina E como lípido antioxidante. De acuerdo con esta teoría, los radicales libres (especies químicas altamente reactivas con un electrón impar más alejado) causan daños tisulares llevando a una lesión que llevara a la DT. Como un antioxidante, la vitamina E funciona como un radical libre que previene el daño estructural.

La eficacia profiláctica de la Vitamina E en la prevención de la DT fue especulada pero no probada en ensayos controlados.

Reversibilidad de la DT

La vieja literatura podría llevarnos a la conclusión de que en la mayoría de los pacientes con DT el síndrome es permanente e irreversible. Sin embargo, esto no es necesariamente el caso. Cuanto más tempranamente la DT se diagnostica y los NL se discontinúan, mejor es el pronóstico para la reversión del trastorno. Así, no son sorprendentes los reportes de que en adultos jóvenes la DT desaparece en unas semanas después del retiro de la droga.

Aunque el primer reporte de DT por Uhrbrand the Faurbye (1960) describió a la DT como irreversible, ésta sólo persistió en 11 de 17 (65%) de los pacientes y ellos solamente fueron seguidos por entre 4 a 22 meses luego de abandonar la droga. Hay actualmente una comunicación que describe un caso de un paciente cuya DT revirtió sola 14 años después de dejar la droga NL. Itoh (1981) identificó 19 pacientes con DT aparentemente irreversible y siguió a estos individuos por 5 años. Ellos observaron un lento alivio de la DT en la mayoría de los

pacientes y en ningún paciente observaron empeoramiento. Significativamente todos los pacientes menores de 60 años mostraron mejoría. En los estadios iniciales del retiro de los AP varios cursos clínicos pueden esperarse, por ejemplo, mejoría, empeoramiento, ningún cambio, pero luego una lenta y gradual reducción de la sintomatología se observó en muchos casos. Los estudios que han examinado el problema de si la DT es reversible o no demuestran diferentes hallazgos dependiendo de la longitud del seguimiento. Si la evaluación tuvo lugar 2 a 5 años después de la discontinuación del tratamiento de los NL, 50 a 90 % de los pacientes mejoró un 50% en el AIMS. En conclusión, es aceptado actualmente que los síntomas de DT pueden desaparecer o mejorar grandemente en aproximadamente el 60% de los pacientes durante el curso de 2-3 años, esto reduce el grupo de las DT irreversibles a la cantidad de diskinesias espontáneas (Driesens 1988).

En un estudio de resultados de 10 años de duración, Gardos (1994) encontró la mayoritaria prevalencia de DT no cambiaba significativamente en 63 pacientes usando neurolépticos durante el periodo de estudio. En la línea de base la prevalencia de DT fue de 30.2%, a los 5 años era de 36.5% y a los 10 años de seguimiento era de 31.7%. Es de interés que de los 44 pacientes que comenzaron el estudio sin DT, 72.2% mostraron un de crecimiento en los puntajes AIMS a los 10 años, y 27.3% desarrollaron DT con puntajes promedio AIMS similar a aquellos pacientes con DT crónica en los últimos 10 años. También de los 19 pacientes que en la línea de base tenían DT, 42.1% continuó con DT a los 10 años, mientras 57.9% tuvo una remisión de su sintomatología DT. La DT no se encontró como relacionada

en forma significativa con el tratamiento NL o con la edad. Los autores de este estudio concluyeron que existen evidencias del largo periodo de estabilidad de la DT y de la factibilidad de mantener el tratamiento NL a los pacientes psicóticos crónicos con DT.

Prevención de la Diskinesia Tardía

Gerlach y Casey (1988) recomiendan la siguiente guía para minimizar el riesgo de DT.

1. Restringir el uso de neurolépticos al tratamiento de psicosis agudas. No tratar desordenes del sueño y ansiedad con antipsicóticos.

2. Ser especialmente cuidadoso en el uso de antipsicóticos en pacientes añosos.

3. El efecto antidopamina puede ser limitado por el uso de las dosis mínimas de Antipsicóticos administrada por el más corto periodo de tratamiento con el mayor intervalo entre las dosis.

4. Usar un neuroléptico con baja actividad anti-DA, por ejemplo clozapina y olanzapina. Usar benzodiazepinas, carbamazepina, litio, o propranolol como agentes adjuntos para permitir que el antipsicótico pueda ser reducido al nivel mínimo posible.

5. No hay evidencia que los neurolépticos de depósito produzcan un riesgo mayor de TD que oral neurolépticos. Sin embargo, estar seguro de disminuir la dosis total.

6. Síndrome Extrapiramidal agudo debe ser evitado. Tener en mente que los agentes anticolinérgicos no aumenta el riesgo de DT.

7. "Vacaciones de drogas" deberían ser evitados ya que no hacen decrecer y posiblemente hasta aumenten el riesgo de DT.

8. Agonistas Colinérgicos (deanol, fisostigmina, colina, lecitina), GABA agonistas, agonistas dopaminérgicos post-sinápticos, péptidos, litio, y papaverina no tienen efectos en el tratamiento de DT.

La farmacología diferencial de la diskinesia tardía

Agentes que suprimen la DT	Agentes específicos
Antagonistas DA	Butirofenona, clozapina, metoclopramida (Karp 1983) (mecanismo incierto), fenotiazinas, bromocriptina.
Dopamina D2 Agonistas	Buspirona
Agentes depresores de las Aminas	Reserpina, tetra benzina
Bloqueadores de la síntesis de catecolamina	Alfa-metil dopa, Alfa-metiltirosina (AMPT)
Bloqueantes de la liberación de catecolaminas	Litio
Agentes colinérgicos	Tarsy, Klawans) tomado por Deanol (mecanismo incierto), fisostigmina, colina
GABA agonistas	encuentra disidencias entre Progabide (Bartholini 1983), valproico ac. (mecanismo incierto), iazepam, clonazepam
Agentes Anticolinérgicos (Moore and Bowers 1980)	Benzotropina, trihexi fenidilo
Agentes con variable, negligible, o inciertos efectos	Alfa-metil dopa, Amantadina, Anticolinergicos Antiparkinsonianos, Apomorfinae, Barbituricos, Benzodiazepinas, Metoprolol, Penicillamina, Fisostigmina, Piridoxina (B6), Triptofano, tocoferol (Vitamina E)
Agentes que empeoran la diskinesia tardía	Agentes antiparkinsonianos (benzotropina), Agonistas de la Dopamina, Anfetaminas
Nuevos agentes investigados	Endopioids, Substance P, Colecistokina, Ceruletide, Cyste Leucine, Glicina

Tabla I: Farmacología diferencial de la DT. (Baldessarini y Bruce Alexander⁽¹⁵⁾).

Algunas drogas aparecen en más de una categoría porque se los distintos autores⁽¹⁵⁾.

Descripción de casos clínicos

RP de 77 años ingreso a una Institución geriátrica en 1999. Presentaba signos de deterioro neurocognitivo, alteraciones de la marcha, movimientos coreoatetósicos y orolinguales que cedían con el sueño. Estaba medicada con haloperidol por presentar síndrome alucinatorio de seis meses de evolución. Había permanecido durante ese tiempo internada en una Clínica polivalente por estado “depresivo e inercia motriz “. Antes de esos seis meses no había nunca presentado antecedentes psiquiátricos.

Cuadro demencial incipiente medicado con antipsicóticos típicos por el término de seis meses: **disquinesia tardía**

1) Luego de un periodo de adaptación clínica de la paciente (regulación de su DBT. Exámenes complementarios etcétera). Se intentó disminuir el antipsicótico.

2) En la medida que se disminuyeron se reducía el rocking y los movimientos anormales pero la paciente comenzaba a alucinar y progresivamente entraba en negativismo no alimentándose.

3) Se mantuvo una dosis mínima de Atps. típicos y con ello la sintomatología alucinatoria y el consecuente negativismo cedió.

4) La diskinesia persiste.

5) Hubo un episodio de acatisia ante el incremento de la dosis mínima que luego cedió con la inmediata reducción de la dosis.

Fueron efectuadas algunas evaluaciones neurológicas sin que se encontraran signos de foco.

Se utilizó Vitamina E siendo el resultado neutro con relación a la DT.

No se utilizó anticolinérgicos.

Las molestias subjetivas de la diskinesia se hallan solapadas por la patología cognitiva de la paciente.

El uso de atípicos se vio restringido por no obtener mejoría en la producción alucinatoria.

Se utilizó Vitamina E por un periodo de tres meses.

No se obtuvo variaciones en ninguno de los parámetros hemodinámicos. La Glucemia se mantuvo en valores normales.

Mantuvo el score AIMS en valores similares.

GO es un paciente de 77 años con un cuadro de megalomanía (Parafrenia). Tiene periodos de excitación en que se pone agresivo de palabra y su delirio se hace más acentuado. Ingresó a los 70 años medicado con Haloperidol. Tiene desde su ingreso movimientos bucolinguales y frotación de sus manos y blefaroespasmo repetitivo. Los mismos se acentúan en sus periodos de agresividad y delirio.

Llegó al punto de no tolerar la prótesis dentaria.

Se realizó un reemplazo por Risperidona. El efecto antidelirante fue similar. Los movimientos diskinéuticos disminuyeron.

A modo de conclusión

En el transcurso de su carrera y a través de los años el Psiquiatra es testigo de las consecuencias de los tratamientos en sus pacientes. Efectos a veces no buscados sobrevivieron a la anhelada mejoría de una crisis.

Alerta ésta al médico joven que en su afán de paliar el dolor no olvide el viejo principio hipocrático “Primum non nocere”.

Nuestro paciente envejecerá, que no cargue en su vejez la dolorosa y evitable secuela de nuestra “locura juvenil”.