

AVANCES EN TERAPEUTICA

DISQUINESIA TARDIA; EFECTOS INDESEABLES DE NEUROLEPTICOS

Dr. Pedro Pablo Paredes
Maudsley Hospital
Instituto de Psiquiatría de Londres

A través de la evolución de la Medicina, la introducción de nuevas drogas siempre ha traído consigo toda una gama de reacciones: grupos en favor, grupos en contra, nuevas esperanzas, otras veces frustraciones, pero siempre expectación.

Para la Psiquiatría la aparición de los llamados neurolepticos constituyó eso y más.

Este grupo de fármacos, cuyos efectos terapéuticos fueron descritos por primera vez por Delay y Deniker,¹ cambió no tan sólo el manejo sino el pronóstico de los pacientes esquizofrénicos y al mismo tiempo confirió al médico un arma invaluable en la sala de emergencia con pacientes agitados y violentos.

Las dos primeras sustancias descritas como neurolepticos fueron la reserpina y la clorpromacina, las cuales a pesar de la diferencia en su estructura química son capaces de... "producir un estado de calma e indiferencia sin menoscabo de la conciencia".² A estas dos se han añadido un sinnúmero de otras drogas con propiedades antisicóticas y efectos neurolepticos, pertenecientes a los más diversos grupos químicos con las más disímiles farmacodinamias,³ cuya comparación sería material para otro trabajo. En este nos concretaremos a discutir brevemente los efectos secundarios de tipo neurológico a los que puede conllevar el uso crónico de estas drogas, con énfasis especial en el más dramático e incapacitante de ellos: la disquinesia tardía.

Los efectos secundarios de tipo extrapiramidal que más temprano aparecen con el uso de estas drogas son:

— Reacción distónica aguda. El paciente, generalmente un adulto joven, adopta posturas realmente bizarras, con contracciones involuntarias de las extremidades y opistótono en algunas ocasiones. Esta secuela aparece en forma brusca y generalmente en la primera semana de tratamiento.

— Seudoparkinsonismo. Este es el más común de los efectos extrapiramidales ocasionado por neurolepticos y es indistinguible en sus síntomas del Parkinson idiopático.

— Aquitisia. Se define como un estado de inquietud mental y motora que se caracteriza por un deseo infrenable de moverse.

Además de estos tres de tipo agudo está la disquinesia tardía, de aparición crónica y carácter irreversible.

¿QUE ES LA DISQUINESIA TARDIA?

Por definición, señalan Klawans y Goetz⁴ "El término implica una condición iatrogénica causada por el uso crónico de terapia neuroleptica", cuyas manifestaciones de acuerdo a la clásica descripción de Sigwald⁵ son "...la lengua del paciente se proyecta hacia delante y hacia atrás a un ritmo rápido... "Esta proyección puede ser también lateral:"... la boca está medio abierta y los labios se mueven constantemente acompañando esta disquinesia. Al principio el paciente no su-

fre muchas molestias y su lenguaje, aunque distorsionado, es aún comprensible, "...en algunas ocasiones los labios adoptan una actividad de succión". Estos son los signos del llamado síndrome buco-facial masticador de la disquinesia tardía, pero a estas manifestaciones faciales se le unen más tarde otras de índole muy diversas como son: movimientos coreo-atetósicos de los dedos, manos, brazos y piernas los cuales hacen de la marcha del paciente una verdadera odisea. A estos problemas se adicionan en ocasiones, dificultad respiratoria debida a trastornos musculares y trastornos del lenguaje, especialmente disartría, lo cual agrava aún más el cuadro.

De acuerdo con Marseden⁶, el paciente puede presentar cuadros mixtos de efectos secundarios a la droga. Así vemos como hay casos donde pueden coexistir parkinsonismo y disquinesia tardía y otros donde encontraremos el síndrome buco-facial-masticador acompañado de una profunda aquitisia. (Como nota histórica debemos señalar que el término disquinesia tardía fue acuñado por Uhrbrand y Faubye⁷ quienes observaron también que, "No todos los síntomas extrapiramidales desaparecen con la supresión de las fenotiacinas sino que... los síntomas pueden persistir como fenómeno irreversible aún después que el tratamiento ha cesado").

¿CON QUE FRECUENCIA SE PRESENTA LA DISQUINESIA?

De acuerdo con estudios llevados a cabo en Estados Unidos y Gran Bretaña^{8, 9, 6}, la prevalencia de la disquinesia tardía está entre un 30-40 o/o en pacientes con terapia prolongada de neurolepticos. El padecimiento aumenta su frecuencia con la edad¹⁰ El sexo parece no jugar ningún papel en la incidencia del padecimiento.

Contrariamente a lo que se pensó originalmente de que el factor más determinante en la aparición de los síntomas era la cantidad total de la droga administrada a través de los años¹¹ hoy se postula que lo más determinante podría ser la mayor o menor cantidad del fármaco recibida en las dosis diarias.¹²

CAMBIOS NEUROPATOLÓGICOS OBSERVADOS

A pesar de que se han llevado a cabo muchas investigaciones tratando de identificar la estructura anatómica implicada en la disquinesia tardía, al momento sólo la llevada a cabo por Cristensen y colaboradores¹³ sugiere que ciertos cambios neuropatológicos pudieran asociarse a la dolencia. Ellos estudiaron 28 cerebros de pacientes que fueron diagnosticados en vida como sufriendo de disquinesia tardía y encontraron cambios en el globo pálido, el putamen y la sustancia negra. Este estudio no ha sido corroborado por otros posteriores y hoy la mayoría de los investigadores se inclinan a pensar que la disquinesia es un desorden de tipo neuroquímico y farmacológico.⁴

Sobre este último punto mucha ha sido la controversia que se ha suscitado en años recientes, así vemos como Klawans trata ¹⁴ de explicar el mecanismo de producción de la disquinesia como una "sobrestimulación de los mecanismos dopaminérgicos a nivel cerebral", a lo cual Marsden ⁶ hace el siguiente cuestionamiento cuando dice: "... una aparente paradoja se nos plantea, ¿cómo es posible que una condición cuya fisiopatología es debida a una hiperactividad dopaminérgica, pueda ser causada por drogas que bloquean primariamente los receptores centrales de la dopamina?". Pero a esto planteado por Marsden, Carlsson ¹⁵ sugiere una posible explicación usando el concepto de hipersensibilización del receptor sometido por largo tiempo a un estímulo y sufrirá un proceso de deservación que lo hará responder en el futuro en una forma exagerada y a veces paradójica por pequeño que sea el estímulo en él recibido.

Otra posible explicación, sería la sostenida por Fann ¹⁶ de la existencia de dos tipos de receptores dopamínicos a nivel central y en dicho caso cada uno sería responsable de una acción diferente y contraria.

Pero cualquiera que sea el mecanismo implicado en la génesis de esta terrible secuela, queremos señalar algunos principios generales en la prevención y manejo de la disquinesia de tipo tardío.

Utilizaremos el esquema propuesto por Gardos y Cole ¹⁷, tan familiar para el que trabaja en siquiatría de la comunidad.

PREVENCIÓN PRIMARIA

Implica la identificación de los agentes etiológicos, que en el caso que nos ocupa serían fundamentalmente dos:

- Terapia con neurolepticos y
- Edad avanzada.

Aún cuando es un hecho por todos aceptado de que los neurolepticos siguen siendo la piedra angular en el manejo de los pacientes sicóticos, se puede disminuir los riesgos de su uso si seguimos ciertas normas:

- a) Solo utilizar la droga cuando sea necesario de manera compulsiva.
- b) Mantener al paciente en la dosis que sea efectiva.
- c) Usar drogas con el menor índice de efectos extrapiramidales.
- d) En enfermedades afectivas preferir el uso de Litio y Antidepresivos.
- e) Evitar el uso de más de un neuroleptico siempre que sea posible.
- f) En pacientes de edad, usar siempre la menor dosis.
- g) En pacientes libres de síntomas sicóticos, intentar las llamadas "Vacaciones de droga".

PREVENCIÓN SECUNDARIA

La detección en una etapa temprana de la disquinesia puede ser de mucha importancia en el resultado final del padecimiento; por eso es recomendable que a pacientes recibiendo neurolepticos se realice un examen cuidadoso, buscando los signos tempranos de disquinesia como son movimientos verticales de la lengua y los labios. Este examen es recomendable cada tres meses.

En este aspecto consideramos válido el señalamiento hecho por Torres ¹⁸ de que la familia puede ser de gran ayuda, ya que son los familiares y no el paciente quienes primeramente notan los movimientos anormales.

Una vez detectado el problema, ¿Qué hacer? Antes que nada revisar nuestro diagnóstico para determinar si las drogas antisicóticas son imprescindibles; de no ser así, la reducción o aplicación del tratamiento es mandatorio. Aquí es bueno señalar que la antigua práctica de incrementar la dosis de neurolepticos para suprimir los síntomas, está totalmente contraindicada, porque si bien es cierto que la disquinesia puede desaparecer, sólo será por unos días para reaparecer en forma más grave. ¹⁹

El resultado terapéutico de los fármacos empleados en la disquinesia tardía ha sido hasta el presente desalentador. Por ejemplo, el uso de anticolinérgicos debe limitarse para controlar síntomas de tipo parkinsoniano y su empleo debe ser por corto tiempo. El Acido Gamma-Amino-Butírico parece ser de cierta ayuda en el cuadro ²⁰. El Litio, por un mecanismo aún no conocido, mejoró los síntomas en un grupo de pacientes estudiados por Reda y colaboradores. ²¹

Otras sustancias como Manganeseo, Clonazepan, Levodopa, no han sido de gran utilidad ³. Growden y colaboradores ²² administrando Colina oral a pacientes de disquinesia encontraron que los síntomas mejoraban. Este estudio no ha sido replicado; además, sus autores no describen cuales síntomas eran los que mejoraban y el estudio carece de datos estadísticos.

Como vemos, el empleo de fármacos carece de evidencias definitivas. Por tanto nos inclinamos a pensar que el mejor y menos costoso de los tratamientos de la disquinesia es la prevención, para lo cual es necesario que tanto el médico como el paciente estén edificados sobre los riesgos que conlleva el uso de estos medicamentos, los cuales, aunque beneficiosos si son usados juiciosamente, pueden acarrear daños irreversibles si los utilizamos sin criterios científicos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Delay, J., Deniker, P. y Harl, J. (1952), *Thérapeutique Psychiatrique d'une Penothiazine d'action centrale Elective* (4560RP), *Annales Med Psych.* Tome II No.1.
- 2.— Delay, J., Deniker, P. (1957) In: *Psychotropic Drugs*, Edited by S. Garattini and V. Ghetti, pp. 485-501, Elsevier Amsterdam.
- 3.— Klein, D. Gittelman R et Al (1980) *Diagnosis and Drug Treatment in Psychiatric Disorders*, chapter six, pp. 88-132, Second Edition, Willian & Wilkins, Baltimore.
- 4.— Klawans, H. and Goetz, C. (1980) *Tardive Dyskinesia: Review and Update*, *AM. J. of Psychiatry* 137: 900-908.
- 5.— Sigwald, J., and Boutter, D. (1959) *Les Accidents Neurologiques des Medications Neuroleptiques*. *Rev. Neurol* 100:553-595.
- 6.— Marsden, C. D. and Jenner, P., (1980) *The Pathophysiology of Extrapiramidal Side-Effects of Neuroleptics Drugs*, *Psychological Medicine* 10: 55-72.
- 7.— Uhrbrand, I and Faurbye, A., (1960), *Reversible and Irreversible Dyskinesia after Treatment with Perphenazine, Chlorpromazine, etc.* *Psychopharmacologia* 1: 408-418.
- 8.— Asnis, G.M. and Leopold, M. A. (1977) *A survey of Tardive Dyskinesia in Psychiatric Out-Patients*. *AM. J. of Psychiatry* 134: 1367-1370.
- 9.— Brandon, S. and Mc Clelland, H. (1971), *A Study of Facial Dyskinesia in a Mental Hospital Population*, *British Journal of Psychiatry*, 118: 171-184.
- 10.— Kennedy, P. and Hershon, H., (1971) *Extrapiramidal Disorders After Prolonged Phenothiazine Therapy*, *British J. of Psychiatry* 118: 509-518.

- 11.— Pryce, I. and Edwards, H. (1966), Persistent Oral Dyskinesia in Female Mental Hospital Patients, *British J. of Psychiatry*. 112: 983—987.
- 12.— Smith, H. M. and Oswald, W. T. (1978) Tardive Dyskinesia: Age and Sex Differences in Hospitalized Schizophrenics, *Psychopharmacology* 58: 207—211.
- 13.— Christense, E. et al (1970) Neurological Investigation of 28 Brains From Patients with Dyskinesia, *Acta Psych Scand*. 46: 14—23.
- 14.— Klawans, H. L. (1973 b) The Pharmacology of Tardive Dyskinesia, *Am J. of Psychiatry* 130: 83—86.
- 15.— Carlsson, A. (1970) In: *Biochemical Implications of Dopamine Induce Action of the Central Nervous System*, Ed. Barbean and Mc Dowell pp. 205—213, Davis Philadelphia.
- 16.— Fann, W. E. Lake, C. R., (1974) On the Coexistence of Parkinsonism and Tardive Dyskinesia *Dis Nerv. System* 35: 325—326.
- 17.— Gardos, G. and Cole, J., (1980), Public Health and Tardive Dyskinesia, *Am. J. of Psychiatry*. 137:
- 18.— Torres, H. M. (1980). Algunas Consideraciones sobre la Disquinesia Tardía, *Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana*, Vol. XXI, No.2, Abril-Junio.
- 19.— Silverstone, T. and Turner, P. (1974) In: *Drug Treatment In Psychiatry*, pp. 71—73, Routledge and Kegan Paul, London.
- 20.— Korsgaard, S. (1976) Baclofen in the Treatment of Neuroleptic Induced Tardive Dyskinesia, *Act. Psych. Scand*, 54:17—24.
- 21.— Reda, F. A. Scalan, J. and Kemp, K. (1974) Treatment of Tardive Dyskinesia with Lithion Carbonate, *N. Engl. J. Med* 291: 850—53.
- 22.— Crowden, J. H. Gelenberg, A. J. et al (1977), Oral Choline Administered to Patients with Tardive Dyskinesia, *N. Engl. J. Med.*, 297: 524—527.