

11241
4
2ej

Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina.
Universidad Nacional Autónoma de México.

RECEBIDA EN OFICINA DE REGISTRO Y CONTROL DE DOCUMENTOS
17 FEB 1995

CORRELACION ENTRE ACATISIA Y SINTOMAS PARKINSONICOS EN PACIENTES
ESQUIZOFRENICOS QUE RECIBEN NEUROLEPTICOS.

TESINA
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PSIQUIATRIA
PRESENTA
DRA ELIZABETH BRUNNER REYNOLDS

TUTOR TEORICO Y METODOLOGICO: DR HECTOR A. ORTEGA SOTO

PSICOLOGIA
MEDICA
DEPTO. DE PSIQUIATRIA
Y SALUD MENTAL
U.N.A.M.

México, D.F., febrero, 1995.

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JUSTIFICACION

Los neurolépticos han demostrado ser efectivos para el tratamiento de los trastornos psicóticos, con una eficacia aproximada del 70% (17). Uno de los problemas fundamentales en el mantenimiento del tratamiento con antipsicóticos en pacientes esquizofrénicos -como el de cualquier terapéutica en las enfermedades crónicas que requieren de medicamentos a largo plazo-, es la adherencia a éste. La pobre adherencia al tratamiento juega un papel importante en la exacerbación de los síntomas y en la frecuencia de recaídas (10). En el caso particular de la esquizofrenia, se han propuesto varios factores como responsables de la mala adherencia al tratamiento antipsicótico y han sido objeto de diversos estudios (29). Las redes de apoyo social o de "supervisión" social (41), la actitud de la familia hacia el tratamiento médico (38), la relación médico/paciente (26); y algunas de las características propias de la enfermedad son algunos de los factores que ha observado están asociadas a este fenómeno. La asociación con los efectos extrapiramidales secundarios; Van Putten y cols. (47) proponen que la acatisia es la principal causa de la falta de adherencia al tratamiento farmacológico.

En el grupo de pacientes psicóticos clasificados como "no respondedores", posiblemente algunos casos dependen de los

efectos secundarios y en estos la principal causa de la pobre respuesta sea la presencia de dichos efectos adversos. Los efectos extrapiramidales recurrentes, de severidad significativa, pueden asociarse a una mala adherencia y/o efectos secundarios psiquiátricos que pudieran simular una "resistencia" al tratamiento. La acatisia es un efecto extrapiramidal frecuente en pacientes psiquiátricos, con una incidencia de hasta el 75% y que esta, también, reportada como una de las principales causas de rehospitalización en pacientes con una adherencia adecuada al tratamiento. Puesto que, a ciencia cierta, se desconoce la fisiopatología de este síndrome, los intentos para estudiarlo como el subclasificarlo es un acercamiento a la comprensión de la complejidad de este trastorno; asimismo está justificado explorar su relación con los otros síntomas extrapiramidales y con los tratamientos que reciben los pacientes.

INTRODUCCION

ANTECEDENTES

La acatisia es un término que fué descrito a principios de siglo por Hascovec (citado en 19), quien asignó por vez primera este término a aquellos sujetos incapaces de permanecer sentados. Después de la introducción de los medicamentos antipsicóticos este síndrome se observó en un creciente número de pacientes, la presencia de acatisia acompañada de parkinsonismo, distonías y movimientos coreicos la clasificó dentro del grupo de efectos extrapiramidales secundarios. Actualmente se considera que la acatisia secundaria al uso de neurolepticos es, posiblemente, el más común de los efectos secundarios agudos de los sujetos que reciben estos medicamentos. Sigwalg y cols (citado en 19) fueron los primeros en describir esta condición relacionada o secundaria al uso de medicamentos con actividad antidopaminérgica, se reporta también la presencia de acatisia con medicamentos con actividad antidopaminérgica que clínicamente no son utilizados como antipsicóticos, como la metoclopramida (30), la proclorperazina (51) y la dromperidona (14), así como drogas que causan depleción de la dopamina como la reserpina, la tetrabenazina y la alfa-metildopa (33). El antidepresivo amoxapina también se asocia con acatisia, posiblemente por su actividad antidopaminérgica (25, 43). Se ha reportado que el síntoma aparece con el uso de buspirona (18) y de carbonato de litio (15); también está asociado al uso de drogas antagonistas de los canales de calcio como

el diltiazem (27), la flunarizina y la cinarizina (37) sugiriendo una actividad antagonista de receptores dopaminérgicos. La metisergida, antagonista 5HT, también parece producir de esta condición (11).

El término (griego) acatisia significa no sentarse y se manifiesta como una necesidad subjetiva de estar en movimiento, que, generalmente, se presenta en los primeros días o semanas de haber iniciado el tratamiento con neurolépticos. Este síndrome consta de dos componentes; el subjetivo (39, 40) -que pudiera preceder al otro- y las manifestaciones motoras que son el segundo componente. Las manifestaciones subjetivas incluyen: ansiedad o nerviosismo, tensión, y/o manifestaciones de temor, enojo, terror y quejas somáticas vagas (18). Las manifestaciones motoras comprenden: un caminar constante, la alternancia del balanceo del peso sobre uno y otro pie al estar parado, el cambio de posición frecuente de las piernas y el golpeteo de los pies al estar sentados. Los sujetos que presentan acatisia parecen aprehensivos o incluso agitados lo que comúnmente los lleva a involucrarse en distintos grados de hiperactividad motora, desde cambios de postura frecuentes hasta el caminar de un lado a otro y el movimiento constante de uno o varios miembros (50).

La acatisia es un síndrome difícil de diagnosticar ya que fácilmente puede ser confundido con estados de hiperactividad acompañantes de los estados de manía, de cuadros psicóticos, de depresiones agitadas (56) o de disquinesia tardía (20). La acati-

sia secundaria al tratamiento con neurolépticos es, posiblemente, la principal causa del pobre apego al mismo (50); además, la acatisia se ha asociado a un deterioro conductual e incluso a conductas suicidas y agresividad (45).

La acatisia es un efecto tanto agudo (1) como crónico secundario al uso de NLP (2). En forma aguda, la acatisia tiende a asociarse a dosis altas de medicamentos antipsicóticos así como a incrementos rápidos de la dosis (28); aunque algunos autores lo reportan con dosis bajas (33). En términos generales, se acepta que la acatisia se presenta dentro de la primera semana de tratamiento o después de un incremento en la dosis; sin embargo, el rango de presentación de este fenómeno puede ser desde horas hasta meses.

La acatisia puede presentarse por primera vez en pacientes bajo tratamiento crónico con NLP (2), en sujetos a los que se les ha retirado el medicamento o en aquellos a quienes se les ha disminuido la dosis (9), estos últimos corresponden a la presentación "tardía" del síndrome. Otros autores han reportado la presencia de acatisia, junto con otros efectos extrapiramidales, en aquellos sujetos en los que se han suspendido los medicamentos anticolinérgicos durante la terapia de mantenimiento con antipsicóticos (16).

Un aspecto importante es que las manifestaciones cognitivas o subjetivas de la acatisia preceden a las manifestaciones motoras y ambas posteriormente coexisten creando estados mixtos.

Marsden y Jenner (citado en 19) sugieren que la acatisia es el resultado del bloqueo dopaminérgico postsináptico en otros sitios que el cuerpo estriado. Proponen que la neuronas del área DA10 originadas de la región tegmental ventral son las responsables de la fisiopatología de la acatisia inducida por fármacos. La región tegmental ventral es el origen de las vías dopaminérgicas mesocorticales, mesolímbicas y mesoestriales, el fenómeno subjetivo de la acatisia pudiera obedecer a las alteraciones producidas por los NLP en la regiones mesolímbicas y/o mesocorticales. Los componentes motores pudieran obedecer al bloqueo dopaminérgico de las neuronas mesoestriales, y alternativamente, o secundariamente, en respuesta a la sensación interna de inquietud o a la necesidad de movimiento. La neuronas DA10 extienden prolongaciones nerviosas sobre el núcleo accumbens, lo que ha sido descrito como una encrucijada entre los sistemas extrapiramidal motor y el sistema límbico. Esto último parece jugar un papel estratégico en los mecanismos que integran la motivación y la acción. El aumento en la actividad motora producida por la lesión bilateral de la región tegmental ventral en la ratas depende de la proyecciones dopaminérgicas ascendentes, pero no de aquellas noradrenérgicas o serotoninérgicas (19). Mientras que el bloqueo de los receptores dopaminérgicos en las regiones del estriado y mesolímbicas, como el núcleo accumbens, inhiben la actividad locomotora y producen estados de aquinesia o catalépsia, posterior al bloqueo del sistema mesolímbico, se presenta una hiperactividad motriz. Las lesiones bilaterales de la corteza frontal, en ratas, incrementan la conducta de hiperac-

tividad inducida por anfetaminas, a diferencia de las lesiones bilaterales de la sustancia negra con la que se inhibe esta respuesta (19).

En los años 80 se incrementó el interés en este trastorno, el cual a pesar de ser muy común ha sido poco estudiado, sus características principales y los subtipos que comprende han sido descritos; además se han postulado diversas hipótesis sobre su fisiopatología. Junto con el número creciente de pacientes psiquiátricos que presentan acatisia secundaria al uso de neurolepticos, cobra importancia como un trastorno del movimiento en medicina general y en cirugía pues el síndrome es mas evidente para los médicos e investigadores no psiquiatras.

La incidencia reportada de este efecto secundario al uso de reportada en diferentes estudios es muy variable; Freyhan (22) reportó una prevalencia del 14.4% en pacientes que recibían cualquier fenotiazina. Ayd (5), en un estudio amplio, aunque con deficiencias metodológicas importantes, reportó un frecuencia del 21.2%. Braude (13), el cual incluyó casos "leves" menciona una incidencia del 25%.

Otro autores han reportado frecuencias más altas; vg, Van Putten (48) estudió una muestra de 110 pacientes que en alguna ocasión recibieron neurolepticos (NLP) y encontró una frecuencia de hasta el 45%. Después, el mismo investigador (50), reportó cifras de 75% en sujetos que recibían haloperidol y 46% en pacientes con tiotixeno. Estas diferencias pudieran explicarse por: 1) las

diferentes definiciones utilizadas para detectar el trastorno; 2) la naturaleza de los medicamentos concomitantes, como los beta-bloqueadores adrenérgicos, las benzodiazepinas y los antidepresivos que reciben los paciente en tratamiento con antipsicóticos; 3) el tipo de administración de los NLP, aguda o crónica; 4) el uso de drogas antipsicóticas de baja o alta potencia; y, 5) los diferentes regímenes de administración de los medicamentos NLP.

En relación a la acatisia crónica o tardía, en un estudio de pacientes psiquiátricos externos bajo tratamiento prolongado con NLP, el 41% de los sujetos experimentaron una compulsión de moverse y el 56% reportaron inquietud corporal; los autores Gibb y Lees (24), postulan que el 41%, mencionado en primer término, presentaba acatisia, pero no especificaron que criterios diagnósticos fueron utilizados. Dufrense y Wagner (19) reportaron que de los sujetos en terapia de mantenimiento o supresión de NLP, el 39% (13 de 33) presentan acatisia en un periodo de lavado de 2 semanas, pero no mencionan que proporción de estos presentaban acatisia desde el principio o si recibían medicamentos concomitantes.

En un estudio de pacientes con enfermedad de Parkinson, Lang y Johnson (32), reportaron que el 26% mostró acatisia definitiva periódica y otro 17% mostraban inquietud inexplicable, y que esto posiblemente fuera una forma leve de acatisia.

En una encuesta de pacientes post-quirúrgicos, el 15% reportó una

sensación desagradable en la piernas y una necesidad de estar en movimiento (12). La incidencia es mayor en el último trimestre del embarazo, en la anemia por deficiencia de hierro y en otras condiciones médicas.

Generalmente, la acatisia inicia en los primeros días posterior a la administración de medicamentos antipsicóticos. El inicio puede ser tan temprano como las primeras horas después de la primera dosis de NLP y se observa en pacientes que reciben bloqueadores dopaminérgicos antes de ser intervenidos quirúrgicamente, por ejemplo, metoclopramida y droperidol. En el estudio de Braude (13) el 85% de los pacientes desarrollaron este síndrome dentro de la primera semana después de haber iniciado el medicamento NLP y casi todos al finalizar las dos semanas. El 90% de los sujetos -estudiados por Ayd (5)- que recibieron decanoato de flufenazina presentaron acatisia el cuarto día posterior a la inyección; los pacientes que recibieron el medicamento en forma oral desarrollaron el síndrome dentro de los primeros 3 meses. La acatisia se presenta comúnmente cuando se incrementan las dosis de NLP y está relacionada tanto con la magnitud de la dosis como con la frecuencia de los incrementos (5, 12). El síndrome se presenta con mayor frecuencia cuando se administran NLP de alta potencia (50). Algunos investigadores sugieren que la edad y el sexo no son factores que influyen en la incidencia del síndrome.

La acatisia es un efecto tanto agudo (5) como crónico secundario al uso de NLP (6). En forma aguda la acatisia tiende a asociarse a dosis altas de medicamentos antipsicóticos así como a incremen-

tos rápidos de la dosis (44), aunque algunos autores lo reportan con dosis bajas (50). En términos generales es aceptado que la acatisia se presenta comúnmente dentro de la primer semana de tratamiento o del incremento de la dosis, sin embargo el rango de presentación de este fenómeno puede ser desde horas hasta meses. La acatisia puede presentarse por primera vez en pacientes bajo tratamiento crónico con NLP (13, 6), en sujetos que se les ha retirado del medicamento o en aquellos que se les ha disminuido la dosis (19) estos últimos corresponden a la presentación "tardía" del síndrome. Otros autores han reportado la presencia de acatisia, junto con otros efectos extrapiramidales, en aquellos sujetos en los que se han suspendido los medicamentos anticolinérgicos durante la terapia de mantenimiento con antipsicóticos (28).

Un aspecto importante es que las manifestaciones cognitivas (subjetivas) de la acatisia preceden a las manifestaciones motoras y ambas posteriormente coexisten creando estados mixtos. Básicamente la acatisia puede subdividirse en acatisia secundaria al uso de neurolépticos y la acatisia no relacionada a drogas. Dentro de la primera clasificación se encuentran las formas agudas, crónica y la pseudoacatisia. El segundo grupo comprende el síndrome de Ekbom (Sx. de las piernas inquietas), la acatisia secundaria a lesión cerebral (acatisia Bing-Sicard) y la acatisia histérica.

En virtud de diversas investigaciones que muestran un efecto terapéutico de los beta bloqueadores en el tratamiento de la acatisia, surge la posibilidad que esta condición obedezca a un incremento en la actividad noradrenérgica. Los núcleos noradrenérgicos se encuentran localizados en la región mesencefálica locomotora, la neuronas blanco en el asta anterior de la médula espinal. La estimulación eléctrica de la región mesencefálica locomotora, y la administración intraventricular de DOPA (precursor de NA), así como la administración intravenosa de clonidina (agonista alfa postsináptico) en animales descerebrados produce movimientos de marcha. Este efecto puede lograrse, también, con la administración de los medicamentos antes mencionados en preparados espinales, lo que señala que la estimulación de las neuronas postsinápticas en la médula espinal es la responsable de este efecto. En sujetos con acatisia inducida por fármacos, los niveles urinarios de MHPG son menores que los de aquellos sujetos sin acatisia bajo tratamiento con neurolépticos y los de sujetos control (19). Se ha reportado una disminución hasta del 30% en los niveles de MHPG en LCR en sujetos con acatisia (19).

Una desaferentación prolongada por el efecto de la reserpina conduce a una hipersensibilidad de los receptores alfa postsinápticos. Esta reducción en el recambio puede explicarse por el bloqueo crónico por neurolépticos de los receptores alfa postsinápticos, lo que lleva a una respuesta de hipersensibilidad de los receptores. La hipersensibilidad continua de estas

neuronas noradrenérgicas en la médula espinal pudiera ser responsable del incremento de la actividad motora espontánea de los centros locomotores (19).

Diversos estudios han mostrado la eficacia del propranolol (bloqueador beta no específico) en el tratamiento de la acatisia (1, 8, 11, 36). La utilidad de este medicamento en el tratamiento de esta condición parece estar mediado tanto por mecanismos centrales como periféricos del bloqueo beta 2, principalmente. Comparado con el metoprolol (bloqueador con mayor selectividad beta 1), el propranolol es más efectivo a dosis menores sin efectos periféricos importantes. El nadolol, un beta bloqueador no específico, no lipofílico, es menos eficaz para el tratamiento de la acatisia (36), esto sugiere que el sitio de acción principal es a nivel central pero que los efectos periféricos también juegan un papel importante en el tratamiento de la acatisia. Al estudiar específicamente el efecto de bloqueadores selectivos de receptores beta 2 (ICI118,551), Adler y cols (1) reportaron una mejoría del 50% en las puntuaciones de acatisia objetiva, sin observar un efecto tan claro en la evaluación de las características subjetivas. Se sabe que, en ratas, las dosis altas de propranolol son capaces de incrementar el recambio de dopamina en las terminales de las neuronas que se proyectan de la región tegmental ventral (RTV), pero no en aquellas que provienen de la sustancia negra, posiblemente por la interferencia con los efectos inhibitorios normales de la noradrenalina en estas neuronas.

Algunos síndromes clínicamente indistinguibles de la acatisia aparecen en diversas circunstancias, tales como el síndrome de Ekbohm (Sx. de las piernas inquietas), la uremia, la enfermedad cardíaca congestiva, la anemia, el embarazo, la Enfermedad de Parkinson idiopática y la secundaria al uso de diversas drogas. La acatisia es un efecto secundario común del uso de fluoxetina, los sujetos que la reciben presentan una síndrome caracterizado por inquietud motora acompañada de ansiedad, clínicamente similar a la acatisia producida por medicamentos. Zubenko (56), sugiere que algunas drogas antidepresivas producen este efecto secundario al incrementar la neurotransmisión incrementando la activación de receptores beta adrenérgicos. Los antidepresivos, incluyendo a los tricíclicos y a los inhibidores de la MAO, que en grado variable incrementan la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica, y las drogas como la fluoxetina que incrementan la neurotransmisión serotoninérgica, producen acatisia a través del mismo efecto neto: la inhibición de las neuronas dopaminérgicas, posiblemente aquellas en la RTV. La serotonina inhibe a las neuronas dopaminérgicas y este efecto inhibitorio puede ser más marcado en las neuronas de las RTV. Dado que el incremento en la neurotransmisión serotoninérgica inhibe la transmisión dopaminérgica, se propone que cualquier droga que altere la transmisión serotoninérgica puede dar lugar a este efecto secundario. El uso de antagonistas serotoninérgicos para el tratamiento de la acatisia inducida por medicamentos ha sido reportada utilizando ritanserina y observando mejoría significativa en los síntomas del efecto motor (11).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe una correlación significativa entre la acatisia y los demás efectos extrapiramidales en los sujetos esquizofrénicos que reciben tratamiento con neurolépticos?

OBJETIVO:

1) Determinar la correlación entre la acatisia y los demás efectos extrapiramidales secundarios en los pacientes que reciben neurolépticos.

2) Determinar si la edad, el sexo, la dosis de NLP, y el antecedente de efectos extrapiramidales previos son factores de riesgo para el desarrollo de acatisia.

METODO

Se evaluaron pacientes hospitalizados y de la consulta externa del Instituto Mexicano de Psiquiatría, que tuvieran entre 18 y 60 años de edad, que cumplieran con los criterios diagnósticos de Esquizofrenia según el DSM-III-R y que aceptaron participar en el proyecto "Efecto terapéutico de las dosis umbrales de neurolépticos". Los sujetos participantes recibieron haloperidol

(HLP) en forma oral, todos recibieron su dosis umbral (aquella con la que obtenían una calificación de entre 2 y 4 puntos en la escala de DiMascio para síntomas extrapiramidales), más placebo o más 20 mg/d de HLP por la noche, según método propuesto en dicho protocolo. Desde el inicio de estudio podían recibir propranolol hasta 180 mg/d para el control de la acatisia, en caso necesario en la fase doble-ciego recibían biperidén para el control de los efectos extrapiramidales, especialmente el parkinsonismo. A todos los pacientes al iniciar el estudio se les tomaron muestras para determinar niveles de prolactina sérica basal y semanales después de alcanzar la dosis umbral. Se analizaron igual aquellos pacientes que permanecieron en fase "abierta" (mejoría del 35% sin la presencia de efectos extrapiramidales). Se analizaron los datos de un total de 50 sujetos. Las evaluaciones se efectuaron utilizando la escala de síntomas extrapiramidales de DiMascio, la cual consta de un apartado exclusivo para calificar acatisia. Las evaluaciones se hicieron en la línea base y cada 4 días posterior a recibir la primera dosis de HLP; después se hicieron semanalmente cuando el paciente fue incluido en la fase doble-ciego del estudio.

EVALUACIONES

Las evaluaciones del síndrome parkinsoniano, de la acatisia y de la distonia se realizaron utilizando la escala de síntomas extrapiramidales de DiMascio. Un total de 9 evaluaciones se realizaron para cada paciente, estas constaron de 2 evaluaciones consideradas basales (B y B1) las cuales se realizaron antes de

alcanzar la dosis umbral y 6 evaluaciones semanales posteriores a la dosis umbral. Las evaluaciones B y B1 se hicieron con 4 días de diferencia, en ambas evaluaciones los pacientes ya se encontraban dentro del estudio y recibiendo HLP.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Se calcularon las correlaciones simples entre los síntomas extrapiramidales con el método de Pearson. Para evaluar los cambios a través del tiempo se realizó un análisis de varianza (ANOVA) para medidas repetidas tomando el grupo de tratamiento como un factor (grupo de tratamiento x tiempo), las comparaciones múltiples se realizaron con la prueba de Tukey para evaluar las diferencias entre los grupos, alfa se fijó en 0.05, cuando fué necesario se aplicó la corrección de Bonferroni para mantener alfa en 0.05.

RESULTADOS

Se evaluó a un total de 30 pacientes, 21 sujetos eran del sexo masculino (70%), la edad promedio fué de 30.66 ± 9.48 (de) años. Todos los pacientes cumplían los criterios del DSM-III-R para esquizofrenia y todos firmaron la carta de consentimiento informado para participar en el protocolo de dosis umbrales.

Todos los pacientes incluidos estuvieron libres de medicamento antipsicótico oral al menos las 2 semanas previas al inicio del estudio y al menos 4 semanas en caso de tener el antecedente de utilizar neurolépticos de depósito. Las evaluaciones de severidad

de sintomatología psiquiátrica basal (PANSS) fueron similares para los 3 grupos. El (%) tuvieron el antecedente de haber recibido al menos un antipsicótico convencional para el tratamiento de dicha condición. El promedio de la dosis umbral fue de 3.87 +/- 3.52 mg/d de HLP. El grupo 1 recibió, solamente la dosis umbral mas placebo, el grupo 2 aproximadamente 23 mg/d de HLP y el grupo 3, continuó en manejo abierto recibiendo alrededor de 4 mg/d de HLP. La proporción de mujeres que desarrolló acatisia fue semejante a la de varones que presentó el síntoma (100% en ambos casos). La correlación entre la edad y la severidad de la acatisia fue baja en todos los momentos evaluados 0.22 +/- 0.12.

Los promedios de frecuencia con la que se presentó acatisia en las distintas evaluaciones son las siguientes: En la evaluación basal la frecuencia de acatisia fue de 27.66%, en la segunda evaluación basal (B1) fué del 50%, en la determinación umbral se presentó en el 62.7% de los sujetos evaluados, en las determinaciones semanales se presentaron las siguientes frecuencias: semana 1 68.7%, semana 2 53.0%, semana 3 61%, semana 4 66.0%, semana 5 43.8% y en la semana 6 fue de 52%.

La tabla 1 corresponde a los valores obtenidos de las correlaciones simples en la primera evaluación basal (B), se observa que las siguientes correlaciones son significativas: acatisia vs distonia, $r=0.629$ ($p=0.000$); acatisia vs dosis, $r=0.520$ ($p=0.005$); y, dosis vs distonia, $r=0.919$ ($p=0.000$).

En la tabla 2 , que corresponde a las evaluaciones obtenidas en la segunda evaluación basal (B1) se muestran 2 correlaciones negativas significativas, una entre acatisia y aquinesia $r=-0.447$ ($p=0.048$) y la otra entre dosis y rigidez $r=-0.441$ ($p=0.051$).

La tabla 3 muestra las correlaciones correspondientes a las evaluaciones efectuadas cuando se alcanzó la dosis umbral aquí la correlación entre acatisia y rigidez muestra un valor de $r=0.419$ con una $p=0.021$ y el de la correlación entre aquinesia y expresión facial fue de $r=0.430$ ($p=0.018$).

Para las evaluaciones de la primera semana (tabla 4) las correlaciones significativas fueron: acatisia vs aquinesia $r=0.456$ ($p=0.011$), aquinesia vs expresión facial $r=0.575$ ($p=0.001$), distonía vs dosis $r=0.643$ ($p=0.000$) y expresión facial vs temblor $r=0.361$ ($p=0.050$). En la segunda y tercera semanas de evaluación (tablas 5 y 6) ninguna correlación fue significativa, aunque la correlación dosis vs expresión facial correspondiente a la evaluación de la tercera semana mostró una tendencia hacia la significancia: $r=0.353$ ($p=0.055$).

La tabla 7, que corresponde a la semana 4 de tratamiento indica que se observaron el mayor número de correlaciones significativas a lo largo del estudio: acatisia vs dosis $r=0.428$ ($p=0.018$), acatisia vs rigidez $r=0.372$ ($p=0.043$), aquinesia vs dosis $r=0.374$

($p=0.042$), temblor vs distonia $r=0.415$ ($p=0.023$), temblor vs dosis $r=0.461$ ($p=0.010$), y dosis vs rigidez $r=0.495$ ($p=0.005$)

Las correlaciones obtenidas en la semana 5 de tratamiento (tabla 8) mostraron los siguientes valores: acatisia vs aquinesia $r=0.416$ ($p=0.022$), aquinesia vs expresión facial $r=0.586$ ($p=0.001$) y dosis vs expresión facial $r=0.459$ ($p=0.011$).

En la 6a semana de tratamiento (tabla 9) se observan los siguientes valores de los coeficientes de correlación: acatisia vs distonia $r=0.374$ ($p=0.042$), aquinesia vs expresión facial $r=0.406$ ($p=0.026$), dosis vs temblor $r=0.420$ ($p=0.021$), expresión facial vs temblor $r=0.441$ ($p=0.015$) y rigidez vs temblor $r=0.563$ ($p=0.001$).

Con el fin de tener una mejor idea de la relación que existe entre los diferentes efectos extrapiramidales secundarios al uso de NLP se calcularon los promedios de los coeficientes de correlación para cada par de variables en los diferentes momentos de evaluación, desde la primera determinación basal hasta la realizada la sexta semana de tratamiento. La tabla 10 contiene las medias y las desviaciones estándar de todas las correlaciones: acatisia vs aquinesia 0.23 ± 0.18 , vs distonia 0.19 ± 0.19 , vs dosis 0.27 ± 0.13 , vs expresión facial 0.08 ± 0.20 , vs rigidez 0.12 ± 0.34 y vs temblor 0.03 ± 0.13 .

Las correlaciones de la aquinesia fueron: vs distonia $-0.04 \pm$

0.15, vs dosis 0.09 +/- 0.20, vs expresión facial 0.30 +/- 0.14, vs rigidez 0.22 +/- 0.13 y vs temblor 0.12 +/- 0.15. Para distonía se observó: vs dosis 0.33 +/- 0.38, vs expresión facial 0.03 +/- 0.13, vs rigidez -0.00 +/- 0.24 y vs temblor -0.01 +/- 0.19. La dosis se relacionó de la siguiente manera: vs expresión facial 0.14 +/- 0.21, vs rigidez 0.34 +/- 0.27 y vs temblor 0.03 +/- 0.255.

La relación de la expresión facial vs rigidez fue de 0.48 +/- 0.17 y vs temblor de 0.13 +/- 0.18.

Por último, la correlación rigidez vs temblor fue de 0.23 +/- 0.21.

En la figura 1 se observa que el HLP produce cambios en la expresión facial a lo largo del tiempo $F(7, 189) = 4.23$, $p=0.001$; y que existe una diferencia significativa en la severidad del signo entre el grupo de HLP y el grupo abierto en la semana 2 $F(1, 127) = 5.49$, $p=0.007$, y en la semana 5 $F(1, 127) = 3.70$, $p=0.038$.

La figura 2 muestra que el HLP también produce cambios en el temblor a lo largo del tiempo $F(7, 189) = 4.60$, $p=0.002$, se observa una diferencia significativa en la severidad del temblor entre el grupo 1 (HLP) y el grupo 3 (abierto) en la 6a semana de tratamiento $F(1, 127) = 3.49$, $p=0.045$.

La severidad de la agünesia del grupo que recibió HLP es mayor

que la del grupo con tratamiento abierto en la semana 6 de tratamiento (figura 3). El efecto del HLP en la aquinesia a lo largo del tiempo fué significativo $F(7, 189)=4.38, p=0.001$.

En la figura 4 se puede observar el efecto del tratamiento en la rigidez a lo largo del tiempo $F(7, 189)=7.15, p=0.0001$, también en la semana 4 la diferencia en la severidad de este sintoma entre el grupo de HLP y el grupo que recibía placebo, además de su dosis umbral, fué importante $F(2, 27)=3.21, p=0.056$.

El efecto del HLP a lo largo del tiempo en la acatisia y en la dosis se muestran en las figuras 5 y 6 respectivamente. En ambos casos el efecto del tratamiento fué significativo [$F(7, 189)=2.32, p=0.052$; y, $F(7, 189)=80.10, p=0.0000$, respectivamente]. No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en ninguna de las dos variables.

DISCUSION

El presente estudio pretende, principalmente, describir la relación entre los síntomas denominados "síndrome parkinsonico" (aquinesia, rigidez, temblor) y los demás efectos extrapiramidales (acatisia) en sujetos esquizofrénicos que reciben tratamiento con neurolepticos.

Como se describió líneas arriba, se determinó la correlación entre todos los síntomas y la dosis en 9 tiempos distintos (B, B1, umbral, semanas 1, 2, 3, 4, 5, y 6) de tratamiento, en un total de 30 pacientes.

A lo largo del estudio se pudo observar que la correlación entre aquinesia y expresión facial fué la que con mayor frecuencia se mostró significativa, esto fue evidente en las siguientes determinaciones: en la evaluación umbral y en las semanas 1, 5 y 6 de tratamiento. La aquinesia se define como la dificultad para iniciar o terminar un movimiento y se expresa como una disminución en la velocidad o una lentitud en los movimientos, la presencia de la "cara de máscara" o de rigidez facial se incluye comúnmente como parte de este síndrome junto con una disminución en la espontaneidad, una disminución del balanceo de los brazos, y/o una postura rígida y flexionada, esto pudiera explicar la frecuencia con la que se observó esta correlación. La aquinesia también posee elementos o síntomas "emocionales" o "subjetivos" tales como aplanamiento afectivo, cansancio o un

pobre contacto social, es interesante observar que a lo largo del estudio, la aquinesia se correlacionó significativamente con la presencia de acatisia en al menos en 3 determinaciones (este corresponde al segundo lugar de frecuencia), como se describió anteriormente, la acatisia consta también de componentes considerados como "subjetivos"; esta semejanza -la cuál no se ha descrito asociada a los demás efectos motores- pudiera estar implicada en la asociación observada entre estas dos condiciones.

Durante las primeras tres evaluaciones (B, B1 y umbral) se observó que la correlación dosis vs distonía fué significativa, y dejó de ser significativa en las evaluaciones posteriores, este tipo de "comportamiento" no se observó para ninguna otra de las correlaciones, tal vez esto obedezca a que la distonía es el efecto extrapiramidal que se presenta en forma mas temprana y es común observar que los sujetos presentan este fenómeno al poco tiempo de iniciado en NLP. El fenómeno está asociado a la potencia antiD2 de la droga, y es poco frecuente observar este síntoma en aquellos sujetos que han recibido NLP por tiempos mayores a 2 semanas. De esta manera es comprensible que la correlación entre la severidad del síntoma y la dosis desaparezca después de la tercera semana del estudio.

La acatisia es un efecto que se presenta, al igual que la distonía, en forma temprana o aguda. Como se mencionó en la introducción, la acatisia puede observarse dentro de las primeras horas de iniciado el tratamiento y es también un efecto

dependiente de la dosis, así como de la potencia del fármaco para bloquear receptores D2. En este estudio la presencia de acatisia se consignó desde la primera evaluación basal y posteriormente en todas las evaluaciones. En los resultados se reportaron las frecuencias con las que se observó la presencia de acatisia en las distintas evaluaciones, exceptuando la primera evaluación, la frecuencia con la que se observó acatisia fué siempre mayor al 50% de los sujetos en todas las determinaciones. Se describe que la acatisia además de ser un efecto temprano del uso de neurolépticos, es también el de mayor prevalencia entre los efectos extrapiramidales secundarios al uso de antipsicóticos. La presencia de acatisia está relacionada con la dosis, con los incrementos en la dosis y con el tipo de antipsicótico. En el presente estudio la acatisia fué el único de los síntomas que se mostró presente en todas las evaluaciones, se observó que correlacionó con mayor frecuencia con la aquinesia -como se mencionó anteriormente- y en segundo lugar con la dosis. Es importante mencionar aquí que, según lo estipulado en el diseño metodológico del protocolo de dosis umbrales, los pacientes podían recibir medicamentos concomitantes (propranolol) para el control de la acatisia desde el inicio del estudio, esto no fué igual para el control de los síntomas parkinsonicos ya que estos sólo fueron tratados posterior a que se hubiera alcanzado la dosis umbral y sólo en caso de obtener puntuaciones iguales o mayores a 4 en la escala de DiMascio; esto debe considerarse al observar el "comportamiento" en la severidad de la acatisia pues se observa que éste es similar al del resto de las variables evaluadas en los distintos grupos, a excepción

de una diferencia significativa en la evaluación correspondiente a la semana 6 de tratamiento.

Como ya se ha descrito, la presencia y la severidad de los efectos extrapiramidales inducidos por antipsicóticos es dependiente de la dosis; a mayor dosis, mayor severidad de estos síntomas. A lo largo de todas las evaluaciones, la dosis se correlaciona en forma significativa con al menos 1 de los síntomas evaluados, esta correlación se presenta con mayor frecuencia en la evaluaciones semanales, o sea en las evaluaciones donde los sujetos reciben dosis mayores y existen diferencias significativas entre estas dosis. En la semana 4, por ejemplo, la dosis se correlacionó en forma significativa con la presencia de temblor, de aquinesia, de acatisia y de rigidez. Se observó, también, que el efecto del tratamiento (HLP) produce cambios significativos en los síntomas a lo largo del tiempo y que tiene un efecto significativo en la severidad de los síntomas; el grupo que recibió HLP mostró significativamente mayor severidad en todos los síntomas extrapiramidales.

Si se acepta que el síndrome parkinsonico o el pseudoparkinson es el resultado del bloqueo de receptores dopaminérgicos D2 a nivel del cuerpo estriado, podríamos esperar que estos síntomas se comportaran de manera similar, es decir que exista una buena correlación entre ellos; en este estudio, la aquinesia y la expresión facial fueron los síntomas parkinsonicos que se correlacionaron significativamente con cierta frecuencia, la

relación entre temblor y expresión facial se observó en menor frecuencia pero aparte de éstas no se observaron mas correlaciones importantes entre los síntomas parkinsónicos. Aún cuando al parecer el mecanismo neuroquímico por el cual se producen estos síntomas es el mismo (y al mismo nivel), estos tienden a aparecer a distintos tiempos, por ejemplo, aunque el temblor es un signo que se detecta con facilidad, este aparece en forma mas tardía que la aquinesia o la rigidez, esta diferencia en el tiempo de aparición pudiera explicar la baja correlación entre ellos.

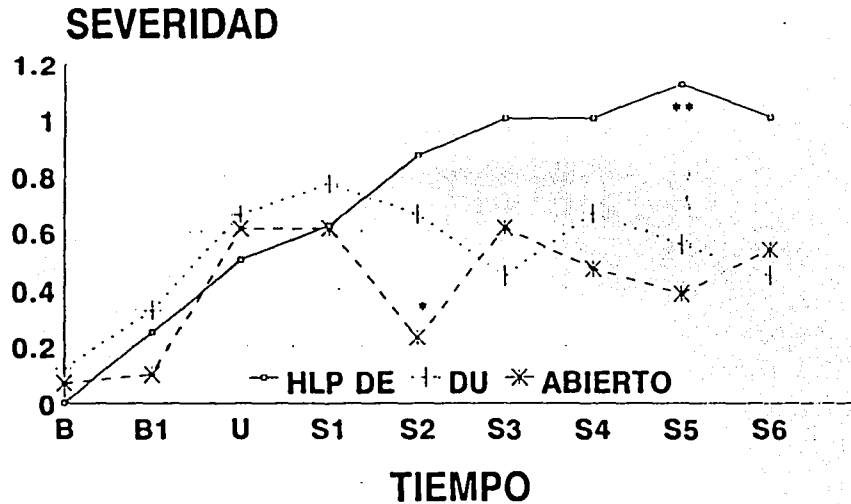
CONCLUSIONES

Este estudio está de acuerdo con la observación de que la acatisia es el efecto extrapiramidal mas común secundario al uso de NLP con una incidencia mayor del 50% en los sujetos estudiados. No se observó que esta condición se asociara con la edad o con el sexo pero si tiene relación importante con la dosis. La baja correlación entre la acatisia y el resto de los efectos extrapiramidales evaluados apoya la idea de distintos mecanismos fisiopatológicos involucrados, aunque los antipsicóticos convencionales ejercen su efecto bloqueando receptores dopaminérgicos D2, existen diferencias en como afectan otros sistemas de neurotransmisión; tales como los que involucran la acetilcolina, la norepinefrina, la serotonina y varios péptidos. Estudios posteriores deberán considerar el significado de estos mecanismos "indirectos" con el fin de poder ofrecer mejores alternativas terapéuticas para el control de los efectos

secundarios, asegurar la adherencia, prevenir recaídas y hospitalizaciones y mejorar así la calidad de vida de estos pacientes.

Figura 1

EXPRESION FACIAL



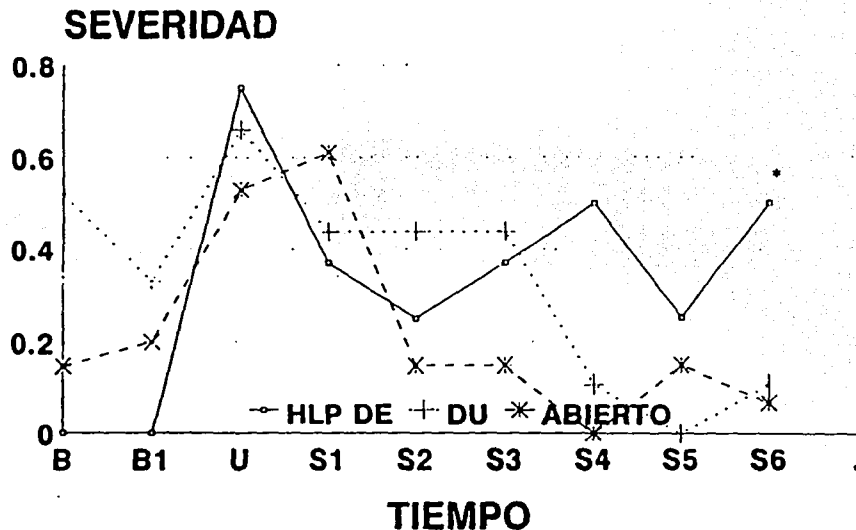
TIEMPO $F(7, 189)=4.32, p=0.001$

* $F(1, 127)=5.49, p=0.007$

** $F(1, 127)=3.70, p=0.038$

Figura 2

TEMBLOR

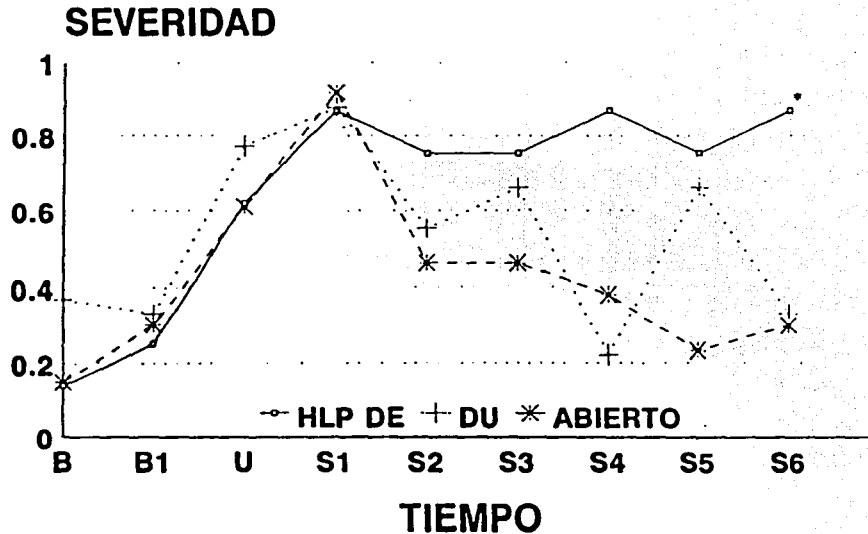


TIEMPO $F(7, 189)=4.60, p=0.002$

* $F(1, 127)=3.49, p=0.045$

Figura 3

AQUINESIA

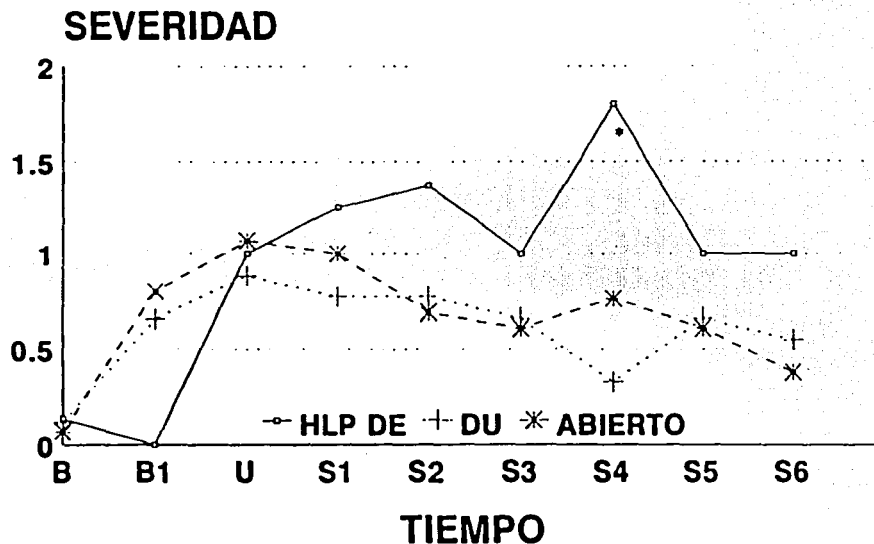


TIEMPO $F(7, 189)=4.38, p=0.001$

* $F(2, 27)= 3.21, p=0.056$

Figura 4

RIGIDEZ

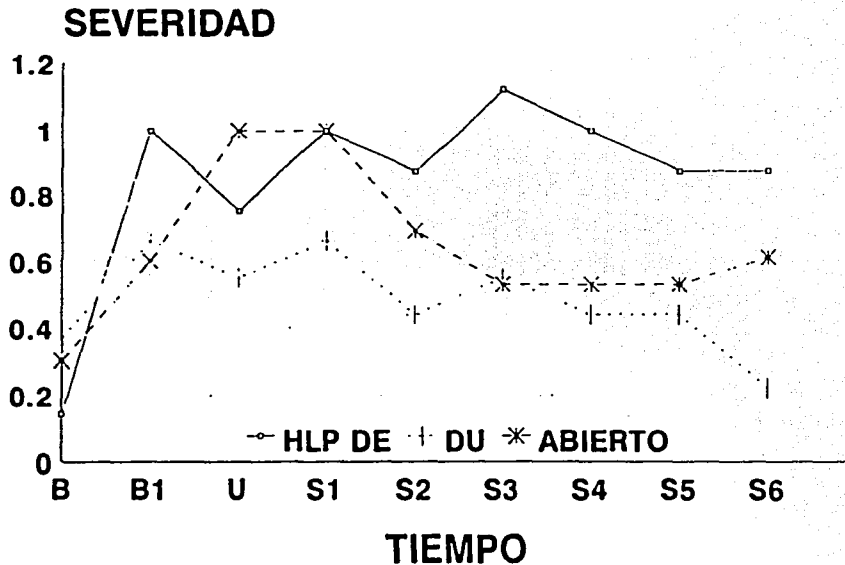


TIEMPO $F(7, 189)=7.15, p=0.0001$

* $F(2, 27)= 3.21, p=0.056$

Figura 5

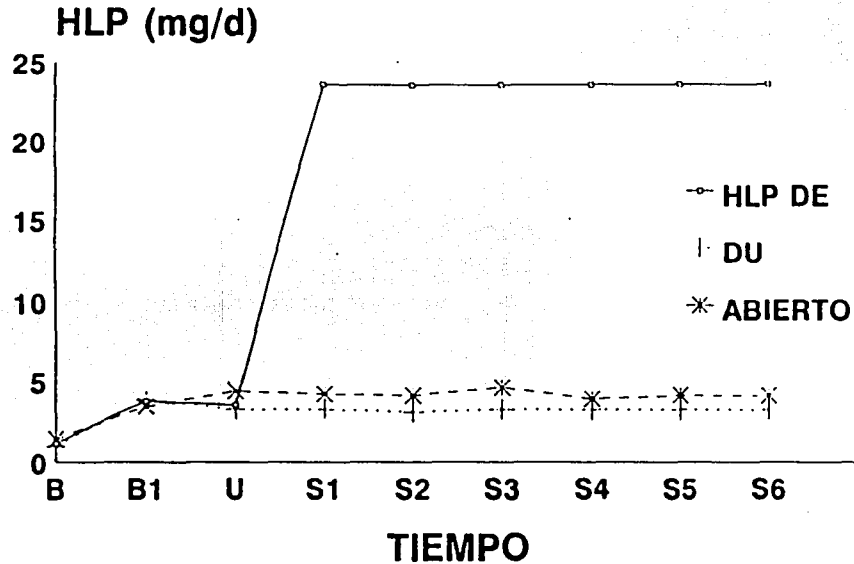
ACATISIA



TIEMPO $F(7, 189)=2.32, p=0.052$

Figura 6

DOSIS



TIEMPO $F(7, 189)=80.10, p=0.0000$

TABLA 1

Coefficientes de correlación. Evaluación basal.

	EF B	TEM B	AQUI B	RIG B	ACA B	DIS B	DOS B
E.FACIAL	1.00						
TEMBLOR	-0.11	1.00					
AQUINES	0.19	0.28	1.00				
RIGIDEZ	-0.09	0.18	0.10	1.00			
ACATISIA	-0.15	0.16	0.04	0.25	1.00		
DISTONIA	-0.05	-0.07	-0.10	-0.06	0.62 *	1.00	
DOSIS	-0.08	-0.13	-0.16	0.03	0.52 *	0.91 *	1.00

* P < 0.005

TABLA 2

Coefficientes de correlación. 2a evaluación basal.

	EF B1	TEMB1	AQU B1	RIG B1	ACA B1	DIS B1	DOSB1
E.FACIAL	1.00						
TEMBLOR	0.04	1.00					
AQUINES	0.21	0.17	1.00				
RIGIDEZ	-0.06	0.34	0.35	1.00			
ACATISIA	0.03	-0.10	-0.44*	0.05	1.00		
DISTONIA	-0.11	-0.09	-0.15	-0.18	0.08	1.00	
DOSIS	0.10	-0.12	-0.15	-0.44*	0.22	0.78 *	1.00

* p < 0.05

TABLA 3

Coefficientes de correlación. Evaluación umbral.

	EF U	TEM U	AQUI U	RIG U	ACA U	DIS U	DOS U
E.FACIAL	1.00						
TEMBLOR	0.05	1.00					
AQUINES	0.43*	0.16	1.00				
RIGIDEZ	-0.19	-0.16	0.04	1.00			
ACATISIA	-0.19	-0.28	0.31	0.41 *	1.00		
DISTONIA	0.04	-0.15	-0.00	-0.19	-0.05	1.00	
DOSIS	-0.11	-0.19	-0.08	-0.30	0.07	0.17	1.00

* P<0.05

TABLA 4

Coefficientes de correlación. Semana 1

	EF 1	TEM 1	AQUI 1	RIG 1	ACA 1	DIS 1	DOS 1
E.FACIAL	1.00						
TEMBLOR	0.36*	1.00					
AQUINES	0.57*	0.26	1.00				
RIGIDEZ	0.33	0.09	0.29	1.00			
ACATISIA	0.06	-0.03	0.45*	0.17	1.00		
DISTONIA	0.17	0.00	0.19	-0.01	0.19	1.00	
DOSIS	0.17	-0.21	0.00	0.12	0.16	0.64*	1.00

*P<0.05

TABLA 5

Coefficientes de correlación. Semana 2

	EF 2	TEM 2	AQUI 2	RIG 2	ACAT 2	DIST 2	DOS2
E.FACIAL	1.000						
TEMBLOR	0.26	1.000					
AQUINES	0.31	-0.02	1.000				
RIGIDEZ	0.10	0.16	0.02	1.000			
ACATISIA	0.02	-0.12	0.32	-0.33	1.000		
DISTONIA	0.25	-0.16	-0.02	-0.28	0.11	1.000	
DOSIS	0.35	-0.02	0.18	0.01	0.22	-0.12	1.00

TABLA 6

Coefficientes de correlación. Semana 3

	EF 3	TEM 3	AQUI 3	RIG 3	ACAT 3	DIST 3	DOS 3
E. FAC	1.000						
TEMBLOR	0.14	1.000					
AQUINES	0.21	0.21	1.000				
RIGIDEZ	-0.04	0.25	0.33	1.000			
ACATIS	0.00	-0.03	0.11	-0.29	1.000		
DISTO	-0.12	-0.16	-0.27	0.23	-0.23	1.000	
DOSIS	0.26	-0.19	0.09	0.08	0.34	-0.10	1.000

TABLA 7

Coefficientes de correlación. Semana 4

	EF 4	TEM 4	AQUI 4	RIG 4	ACA 4	DIS 4	DOS 4
E.FACIAL	1.00						
TEMBLOR	-0.06	1.00					
AQUINES	0.15	0.09	1.00				
RIGIDEZ	0.08	0.22	0.34*	1.00			
ACATISIA	0.03	-0.02	0.01	0.37*	1.00		
DISTONIA	0.10	0.41*	-0.14	0.21	0.11	1.00	
DOSIS	0.29	0.46*	0.37*	0.49*	0.42*	0.25	1.00

* P< 0.05

TABLA 8

Coefficientes de correlación. Semana 5

	EF 5	TEM 5	AQUI 5	RIG 5	ACA 5	DIS 5	DOS 5
E.FACIAL	1.00						
TEMBLOR	0.07	1.00					
AQUINES	0.58*	-0.17	1.00				
RIGIDEZ	0.07	0.13	0.15	1.00			
ACATISIA	0.32	0.08	0.41*	0.23	1.00		
DISTONIA	0.10	-0.07	0.16	-0.17	0.10	1.00	
DOSIS	0.45*	0.15	0.22	0.09	0.22	0.33	1.00

* p<0.05

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA 9

Coefficientes de correlación. Semana 6

	EF 6	TEM 6	AQUI	RIG 6	ACA 6	DIS 6	DOS 6
E.FACIAL	1.00						
TEMBLOR	0.44*	1.00					
AQUINES	0.40*	0.17	1.00				
RIGIDEZ	0.24	0.56*	0.34	1.00			
ACATISIA	0.18	0.07	0.09	-0.07	1.00		
DISTONIA	-0.05	0.20	0.01	-0.20	0.37*	1.00	
DOSIS	0.29	0.42*	0.34	0.19	0.25	-0.05	1.00

* P < 0.005

TABLA 10

Media y desviación estandard de las correlaciones.

ACATISIA	VS	AQUINESIA	0.23	+/-	0.18
ACATISIA	VS	DISTONIA	0.19	+/-	0.19
ACATISIA	VS	DOSIS	0.27	+/-	0.13
ACATISIA	VS	E.FACIAL	0.08	+/-	0.20
ACATISIA	VS	RIGIDEZ	0.23	+/-	0.34
ACATISA	VS	TEMBLOR	0.03	+/-	0.13
AQUINESIA	VS	DISTONIA	0.04	+/-	0.15
AQUINESIA	VS	DOSIS	0.09	+/-	0.20
AQUINESIA	VS	E.FACIAL	0.30	+/-	0.14
AQUINESIA	VS	RIGIDEZ	0.22	+/-	0.13
AQUINESIA	VS	TEMBLOR	0.12	+/-	0.15
DISTONIA	VS	DOSIS	0.33	+/-	0.38
DISTONIA	VS	E.FACIAL	0.03	+/-	0.13
DISTONIA	VS	RIGIDEZ	- 0.00	+/-	0.24
DISTONIA	VS	TEMBLOR	- 0.01	+/-	0.19
DOSIS	VS	E.FACIAL	0.14	+/-	0.21
DOSIS	VS	RIGIDEZ	0.34	+/-	0.27
DOSIS	VS	TEMBLOR	0.03	+/-	0.25
E. FACIAL	VS	RIGIDEZ	0.48	+/-	0.17
E. FACIAL	VS	TEMBLOR	0.13	+/-	0.18
RIGIDEZ	VS	TEMBLOR	0.23	+/-	0.21

BIBLIOGRAFIA

- 1 Adler LA, Angrist B, Reiter S, et al. Neuroleptic-induced akathisia: A review. *Psychopharmacol* 97: 1-11, 1989.
- 2 Adler L, Angrist B, Peselow E y cols. Efficacy of propranolol in neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Pharmacol* 5: 164-166, 1985.
- 3 Adler L, Angrist B, Peselow E y cols. A controlled assessment of propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 149: 42-45, 1986.
- 4 Adler LA, Duncan E, Kim A. y cols. Akathisia: Selective B blockers and rating instruments. *Psychopharmacol Bull* 25: 451-456, 1989.
- 5 Ayd FJ. A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *JAMA* 175: 1054-1060, 1961.
- 6 Barnes TRE, Braude WM. Akathisia variants and tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 42: 874-878, 1985.
- 7 Barnes TRE, Halstead SM, Little PWA. Relationship between iron status and chronic akathisia in an in-patient population with chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 161: 791-796, 1992.
- 8 Barnes TRE. A Rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 154: 672-676, 1989.
- 9 Bartels M, Gaertner HJ, Golfinopoulos G. Akathisia-syndrome: Involvement of noradrenergic mechanisms. *J Neural Transm* 52: 33-39, 1981.
- 10 Bartkó G, Herczeg I, Zádor G. Clinical symptomatology and drug compliance in schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 77: 74-76, 1988.

- 11 Berkick C. Methysergide-induced akathisia. *Clin Neuropharmacol* 11: 87-89, 1988.
- 12 Braude W, Barnes TRE. Late-onset akathisia- An indicant od covert dyskinesia| Two case reports. *Am J Psychiatry* 140| 611-612, 1982.
- 13 Braude W, Barnes TRE, Gore SM. Clinical characteristics of akathisia| A systematic investigation of acute psychiatric inpatient admissions. *Br J Psychiatry* 143| 139-150, 1983.
- 14 Brown P. Review: Drug-induced akathisia in medical and surgical patients. *Int J Psychiatry Med* 18: 1-15, 1988.
- 15 Channabasavanna SM, Goswami U. Akathisia during lithium prophylaxis (letter). *Brit J Psychiatry* 144: 555-556, 1984.
- 16 Chouza C, Caamano JL, Aljanti R y cols. Parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia, and depression induced by flunarizine. *Lancet* 1: 1303-1304, 1986.
- 17 Cole JO, Goldberg SC, Lerman GL. Phenotiazine treatment in acute schizophrenia. *Arch gen Psychiatry* 10: 246-249, 1964.
- 18 Comaty JE. Propranolol treatment of neuroleptic-induced akathesia. *Psychiatric Ann* 17: 150-153, 1987.
- 19 Dufrense RL, Wagner RL. Antipsychotic-withdrawal akathisia versus antipsychotic-induced akathisia: Further evidence for the existence of tardive akathisia. *J Clin Psychiatry* 49: 435-438, 1988.
- 20 Fleischhacker WW, Roth SD, Kane JM. The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 10: 12-21, 1990.
- 21 Fleming WW, Trendelenburg U. Development of supersensitivity to norepinefrine after pretreatment with reserpine. *J Pharmacol Exp Ther* 133: 41-51, 1961.
- 22 Freyhan Therapeutic implications of differential effects of new phenothiazine compounds. *Am J Psychiatry* 115| 577-585,

1959.

- 23 Fuxe K, Bolme P, Agnati L y cols. The effect of DL- and D-propranolol on central monoamine neurons: I. Studies on dopamine mechanisms. *Neurosci Lett* 3: 45-52, 1976.
- 24 Gibb WRG, Lees AJ, Reynolds GP, y cols. The clinical phenomenon of akathisia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 49| 861-866, 1986.
- 25 Hullett FJ, Levy AB. Amoxapine-induced akathisia. *Am J Psychiatry* (letter) 140: 820, 1983.
- 26 Irwin DS, Weitzel WD, Morgan DW. Phenathazine intake and staff attitudes. *Am J Psychiatry* 127: 1631-1635, 1975.
- 27 Jacobs MB. Diltiazem and akathisia. *Ann Intern Med* 99: 794-795, 1983.
- 28 Jellinek T, Gardos G, Cole JO. Adverse effects of antiparkinson drug withdrawal. *Am J Psychiatry* 138: 1567-1571, 1981.
- 29 Kane JM. Compliance issues in outpatient treatment. *J Clin Psychopharmacology suppl:5* : 22-27, 1985.
- 30 Kris I, Tyson LB, Gralla RF. Extrapyramidal reactions with high-dose metoclopramide. *N Engl J Med* 309: 433, 1983.
- 31 Kulik AV, Wilbur R. Case report of propranolol (Inderal) pharmacotherapy for neruoleptic-induced akathesia and tremor. *Prog Neuropsychopharmacol*, 7: 223-225, 1983.
- 32 Lang AE, Johnson K. Akathisia in idiopathic Parkisnos disease. *Neurology* 37| 477-481, 1987.
- 33 Lang AE. Akathisia and restless legs syndrome. En: *Parkinson's disease and movement disorders*; Jankovic J, Tolosa E (eds.), Baltimore, Munich: Urban and Schwarzenberg, 1988. pp.349-346.
- 34 Lindvall O, Björklund A. Neuroanatomical localization of dopamine in the brain and spinal crod. En: *Henn FA, DeLisi*

LE (eds), Handbook of Schizophrenia, Neurochemistry and Neuropharmacology of Schizophrenia. Elsevier, pp 49-99, Amsterdam, 1987.

- 35 Lipinski JF, Zubenko GS, Barreira PJ y cols. Propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Lancet* ii: 685-686, 1983.
- 36 Lipinski JF, Zubenko GS, Cohen BM y cols. Propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Am J Psychiatry* 141: 412-415, 1984.
- 37 Micheli F, Pardal MF, Gatto M y cols. Flunarizine-and-cinnarizine-induced extrapyramidal reactions. *Neurology* 37: 881-884, 1987.
- 38 Montanakis J, Markidis M, Kontaxakis V, et al. A Scale for detection of negative attitudes towards medication among relatives of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 71: 186-189, 1985.
- 39 Munetz MR, Cornes CL. Distinguishing akathisia and tardive dyskinesia: a review of the literature. *J Clin Psychopharmacol* 3: 343-350, 1983.
- 40 Ratey JJ, Salzman C. Recognizing and managing akathisia. *Hosp Commun Psychiatry*. 35: 975-977, 1984.
- 41 Renton CA, Affleck JW, Carstairs GM, et al. A follow-up of schizophrenic patients in Edinburg. *Acta Psychiatr Scand* 39: 548, 1963.
- 42 Ritchie EC, Bridenbaugh RH, Jabbari B. Acute generalized myoclonus following buspirone administration. *J Clin Psychiatry* 49: 242-243, 1988.
- 43 Ross DR, Walker JI, Peterson J. Akathisia induced by amoxapine. *Am J Psychiatry* 140: 115-116, 1983.
- 44 Sachdev P, Longergan C. Acute drug-induced akathisia is not associated with low serum iron status. *Psychopharmacol* 103: 138-139, 1991.

- 45 Shear MK, Frabces A, Weiden P. Suicide associated with akathisia and depot fluphenazine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 3: 235-236, 1983.
- 46 Tassin JP, Stinus L, Simon H y cols. Relationship between the locomotor hiperactivity induced by A10 lesions and the destruction of the frontocortical dopaminergic innervation in the rat. *Brain Res* 141: 267-281, 1978.
- 47 Van Putten T. Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs?. *Arch Gen Psychiatry* 31: 67-72, 1974.
- 48 Van Putten T. The many faces of akathisia. *Compr Psychiatry* 16: 43-47, 1975.
- 49 Van Putten T, May PRA, Marder SR. Response to antipsychotic medication: the doctor's and consumer's view. *Am J Psychiatry* 141: 16-19, 1984.
- 50 Van Putten T, May PRA, Marder SR. Akathisia with haloperidol and thiothixene. *Arch Gen Psychiatry* 41: 1036-1039, 1984.
- 51 Weiden P. Akathisia from prochlorperazine. *JAMA* (letter) 153:635, 1987.
- 52 Wiesel FA. Effects of high dose propranolol treatment on dopamine and norepinephrine metabolism in regions of rat brain. *Neurosci Lett* 2: 35-38, 1976.
- 53 Wode-Helgodt B, Fryo B, Gullberg y cols. Effect of chlorpromazine treatment on monoamine metabolite levels in cerebrospinal fluid of psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand* 56: 129-142, 1977.
- 54 Zubenko GS, Cohen BM, Lipinski JF y cols. Use of clonidine in treating neuroleptic-induced akathisia. *Psychiatry Res* 13: 252-259, 1984.
- 55 Zubenko GS, Lipinski JF, Cohen BM y cols. Comparison of metoprolol and propranolol in the treatment of akathesia. *Psychiatry Res*. 11: 143-149, 1984.
- 56 Zubenko GS, Cohen BM, Lipinski JF. Antidepressant related

akathisia. J Clin Psychopharmacol. 7: 254-257, 1987.