

11262  
9  
2EJ

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**EFFECTOS EXTRAPIRAMIDALES DE LOS  
ANTIPSICÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DE  
PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS**

**P R E S E N T A**

**HÉCTOR ALEJANDRO ORTEGA SOTO**

**TUTOR: DR. JUAN RAMÓN DE LA FUENTE RAMÍREZ**

**México, D.F., abril de 1995.**

**FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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.

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
-------------------	---

## CAPÍTULO 1

1.1 TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA.....	5
1.2 SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES INDUCIDOS POR ANTIPICÓTICOS.....	18
1.3 EVALUACIÓN DE EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES.....	33

## CAPÍTULO 2

2.1 JUSTIFICACIÓN.....	38
2.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	40
2.3 ESTUDIO DE VALIDEZ Y REPRODUCTIBILIDAD DE LAS ESCALAS DE DIMASCIO Y SIMPSON-ANGUS PARA EVALUAR SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES:.....	41
2.4 ESTUDIO DE PREVALENCIA DE SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES EN POBLACIÓN MEXICANA.....	43
2.5 ESTUDIO DE LA EFICACIA DE LA BORNAPRINA Y EL BIPERIDEN PARA EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES.....	46
2.6 ESTUDIO ACERCA DE LA EFICACIA DE LAS DOSIS UMBRALES DE HALOPERIDOL PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA.....	49

## **CAPITULO 3 RESULTADOS**

<b>3.1 ESTUDIO DE VALIDEZ Y REPRODUCTIBILIDAD DE LAS ESCALAS DE DIMASCIO Y SIMPSON-ANGUS PARA EVALUAR SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES.....</b>	<b>53</b>
<b>3.2 ESTUDIO DE PREVALENCIA DE SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES EN POBLACIÓN. MEXICANA.....</b>	<b>55</b>
<b>3.3 ESTUDIO DE LA EFICACIA DE LA BORNAPRINA Y EL BIPERIDEN PARA EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES.....</b>	<b>56</b>
<b>3.4 ESTUDIO ACERCA DE LA EFICACIA DE LAS DOSIS UMBRALES DE HALOPERIDOL PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA.....</b>	<b>57</b>

## **CAPÍTULO 4**

<b>4.1 DISCUSIÓN.....</b>	<b>59</b>
<b>4.2 CONCLUSIONES.....</b>	<b>67</b>
<b>TABLAS.....</b>	<b>68</b>
<b>FIGURAS.....</b>	<b>77</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>79</b>

## **INTRODUCCIÓN**

La esquizofrenia es un padecimiento crónico que cursa con una amplia variedad de síntomas que van desde el aislamiento social del enfermo hasta los errores graves de conducta, pasando por las alucinaciones y las ideas delirantes (8). Su prevalencia es de 1 x 100,000 habitantes sin que parezca haber diferencias culturales o raciales. La incidencia a lo largo de la vida es del 1% (120) lo que junto con el curso crónico y las importantes alteraciones que produce en la vida de los enfermos le confiere el calificativo de problema de salud pública. El padecimiento inicia entre los 15 y los 35 años en ocasiones en forma insidiosa y en otras de manera abrupta con síntomas que ponen en riesgo la integridad del enfermo y de los que le rodean. A lo largo de la evolución del trastorno se presentan agudizaciones durante las cuales es frecuente que se requiera hospitalizar al paciente por semanas o meses. Las recaídas pueden prevenirse con la administración continua de antipsicóticos (AP) pero la adherencia del paciente al tratamiento usualmente es mala (14, 16, 22, 29, 64, 89, 114, 122, 123). Entre los factores que se proponen como causantes del hecho es la presencia de efectos extrapiramidales secundarios (SEP; 226, 227)) por lo que es necesario intentar suprimirlos o evitarlos. En este sentido es que se planeó realizar este conjunto de estudios, en primer término evaluar la validez y confiabilidad de dos instrumentos de medición; en segundo, determinar la prevalencia de los SEP en un grupo de pacientes mexicanos. Después dos ensayos clínicos, uno que permitiera tener una idea de la eficacia de dos anticolinérgicos utilizados para controlar los SEP y, finalmente, uno que evalúa la utilidad de una estrategia de tratamiento con antipsicóticos, las dosis umbrales.

# CAPÍTULO 1

## 1.1 TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA

El tratamiento de la esquizofrenia comprende tanto aspectos farmacológicos, como psicológicos y de rehabilitación; sin embargo, el primero es fundamental, pues el acceso del paciente a los otros dos depende del éxito del primero. Desde 1952, con la aparición de la clorpromazina (CPZ), se revolucionó el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia permitiendo que los pacientes salieran de los hospitales. Se demostró que la administración continua de los antipsicóticos se asocia con un menor riesgo de recaídas psicóticas que la administración de placebo (64, 68). Los AP fenotiazínicos que se usaron inicialmente causaban una sedación e hipotensión importantes con las dosis efectivas; el descubrimiento de sales más potentes como la flufenazina, la trifluoperazina y la perfenazina aminoraron estos problemas (32, 34, 97, 110, 161, 187, 192, 213). En los años sesentas aparecieron las butirofenonas que representaron un gran avance sobre los anteriores pues tienen una gran potencia clínica y sus efectos cardiovasculares son mínimos, su uso estaba limitado por la potencia que tienen para producir efectos motores extrapiramidales (7, 18, 58, 95, 107, 168, 174, 206).

Por otro lado, a partir de 1980, con la propuesta de Crow (60) de que podrían existir dos tipos de esquizofrenia, una caracterizada por síntomas positivos (alucinaciones e ideas delirantes) y otra con

síntomas negativos (aislamiento social, alergia, apatía), resurge el interés de evaluar, tanto el curso de la enfermedad como la respuesta a los medicamentos. Se crearon escalas clínicas especiales para cuantificar, además de los síntomas positivos (151, 182) y los negativos (9, 25, 44, 154); y, el concepto de respuesta terapéutica al tratamiento antipsicótico se modificó incluyendo actualmente el efecto sobre los mencionados síntomas negativos (9, 25, 33, 44, 86, 96, 98, 151, 208, 221).

Además, se ha prestado más atención a aquellos pacientes que no presentan una respuesta terapéutica con los tratamientos habituales, se re-exploran alternativas existentes en nuestro arsenal terapéutico y se diseñan nuevas drogas.

El avance en el conocimiento de la psicofarmacología clínica y básica de los AP ha llevado a un replanteamiento de la hipótesis acerca del mecanismo de acción de estos y de la hipótesis fisiopatológica de la esquizofrenia. Ahora, resalta el papel que pueden jugar los receptores  $D_1$  (201, 202), los  $5HT_2$  (153), los NMDA (65) y otros (78, 86, 231). Aunque el problema no está resuelto, en este momento contamos con más piezas del rompecabezas lo que redundará en un tratamiento con mayores posibilidades de eficacia de los enfermos.

Es innegable que el descubrimiento de los AP, o neurolepticos (NLP), constituyen un hito en la historia de la psiquiatría, particularmente en lo que respecta al tratamiento y, por ende, el pronóstico de los trastornos psicóticos. Tanto los pacientes con cuadros psicóticos agudos, como aquellos con cuadros crónicos, se benefician con la administración de estas drogas; especialmente el enfermo esquizofrénico, para quien resulta fundamental una buena adherencia terapéutica. Está plenamente

demostrado que la administración a largo plazo de los NLP previene las exacerbaciones de la sintomatología psicótica positiva (alucinaciones e ideas delirantes) y, según algunos autores, mejoran los síntomas residuales (apatía, retraimiento social, etc.), de manera que el paciente puede vivir en su comunidad y llegar a ser productivo (33, 44, 98, 153, 154). A pesar de estos beneficios es en extremo frecuente que el paciente abandone el tratamiento con NLP (16, 124, 228); los argumentos que se esgrimen para explicar este fenómeno son: la presencia de efectos secundarios molestos (226) y los esquemas de tratamiento complicados (214, 218).

La mayor parte de los efectos secundarios -si no es que todos- guardan una relación significativa con la concentración sanguínea y tisular de la droga (13, 83, 85, 97, 108, 110, 150, 161, 176, 185, 225), la cual no parece existir con el efecto antipsicótico (13, 97, 108, 110, 150, 176, 185, 225).

Deniker recordó hace poco tiempo (68) que, en su reporte original, en colaboración con Delay, recomendó precaución en el manejo de los NLP y el uso de las dosis bajas. En ese momento, la CPZ era el medicamento estudiado, los efectos secundarios -aparte de los SEP- a los que debía prestarse atención eran la hipotensión ortostática, la ictericia y el bloqueo muscarínico. La industria farmacéutica sintetizó y lanzó al mercado nuevas sustancias que producen dichos efectos en menor grado, pero ocasionan otros. Es necesario conocer el perfil de los efectos neuroquímicos de cada AP para prever sus efectos secundarios y utilizarlos en beneficio del paciente (32, 40, 133, 177, 192, 213). Por ejemplo, la sedación que produce un AP se relaciona directamente con su potencia para bloquear receptores  $H_1$  (32); la tioridazina (TDZ), la clozapina (CZP), la levomepromazina (LPZ) y la CPZ misma, tienen estas características; el haloperidol (HLP), la flufenazina (FNZ) y la perfenazina



(PFZ) poseen una potencia antiH<sub>1</sub> sumamente baja , por tanto, su capacidad para producir sedación es pobre . De esta manera, si la intención es sedar a un paciente con HLP o FNZ se tendrá que utilizar dosis altas de la droga, con el gran inconveniente de que estos NLP -potentes bloqueadores de los receptores D<sub>2</sub>- dan lugar a SEP intensos (32, 87, 89, 96); entre éstos, la acatisia -que puede confundirse con agitación psicótica (3, 20, 22, 23, 79, 135, 203, 204, 229)-

Hace algunos años se utilizó la llamada "neuroleptización rápida" que consiste en la administración de dosis intramusculares o intravenosas de NLP potentes -principalmente HLP- cada 30 o 60 minutos hasta lograr "el control" de los síntomas blanco -habitualmente la agitación- (54). Como era de esperarse, se requieren dosis altas del antipsicótico, desde 30 hasta 90-120 mg/día. En algún momento se propuso que esta técnica reducía, significativamente, el tiempo de estancia hospitalaria y, en consecuencia, aceleraba la respuesta antipsicótica . Los estudios controlados (108) mostraron que -como frecuentemente sucede en la investigación clínica- las primeras impresiones eran erróneas. Los pacientes que recibían la dosis estándar de HLP intramuscular (alrededor de 15 mg/d) mas inyecciones de placebo durante el primer día, evolucionaron igual que los pacientes que se sujetaron a la neuroleptización rápida, excepto porque experimentaban SEP (especialmente acatisia) con mayor frecuencia y severidad; la latencia a la respuesta antipsicótica y el tiempo de internamiento fue semejante . Estos estudios indican que las dosis altas, al inicio del tratamiento, no benefician al paciente; de hecho, se postula que estos rápidos incrementos en la dosificación de NLP se asocian con la aparición de un síndrome neuroléptico maligno (2)

Otro caso en el que se ha propuesto el uso de dosis altas de NLP es de los pacientes "resistentes" al

tratamiento con NLP (187). Tampoco en estos casos se ha comprobado que la estrategia sea útil, al menos en aquellos pacientes con evidencias de concentraciones sanguíneas de NLP detectables, hiperprolactinemia ó SEP (7, 13, 34, 59, 108, 236).

Como se refirió en líneas anteriores, las dosis altas de AP no acortan la latencia para el efecto antipsicótico de los medicamentos; en beneficio de la adherencia terapéutica a largo plazo es preferible evitar al máximo los efectos secundarios del AP.

Si la primera meta del tratamiento es "sedar" al paciente; esto es: disminuir su actividad motora, sus respuestas hostiles exageradas ante estímulos externos y, en general, mantenerle en la cama; es preferible utilizar AP sedantes como la TDZ, la LPZ, la CZP ó la CPZ -en general las dosis de este tipo de AP oscila entre los 50 a los 300 mg/día (170, 177). Desafortunadamente estos NLP producen hipotensión ortostática (32), lo cual constituye un riesgo significativo -especialmente en ancianos- limitando su uso. Sin embargo, se sabe que las benzodiazepinas (BZP) tienen un efecto bastante satisfactorio sobre estos síntomas blanco. El lorazepam puede administrarse por vía parenteral (aunque por el momento es inaccesible en nuestro país) siguiendo un esquema dosis/respuesta sin límite superior; lo mismo puede decirse del clonazepam (para poca fortuna, recientemente desapareció la fórmula para aplicación parenteral); el diazepam parece tener una menor eficacia. Es menester recalcar en este aspecto que es indispensable distinguir entre la acatisia -efecto colateral de los NLP (*vide infra*)- y los síntomas propios del padecimiento. El diagnóstico erróneo potencialmente llevará a un deterioro del cuadro clínico (3, 189).

Deben señalarse claramente los síntomas blanco que esperan controlarse con la medicación. Los NLP sirven, principalmente, para controlar los síntomas productivos, como las alucinaciones y las ideas delirantes, su efecto sedante es diverso (*vide supra*). Como regla, se sugiere considerar como "resistente" al tratamiento antipsicótico a aquel paciente que, a pesar de presentar SEP con la dosis prescrita durante mas de 4 a 24 semanas no presenta una disminución clínicamente significativa en su sintomatología productiva" y que ha recibido al menos 3 diferentes NLP (117) .

La corriente actual en el tratamiento de las psicosis se inclina por la administración de dosis bajas de NLP y la individualización de los esquemas de dosificación, el uso adecuado del NLP de acuerdo a sus efectos secundarios y el manejo apropiado de medicamentos complementarios para cada caso en particular (46,86,96,101, 149).

Aunque parece que la correlación entre las dosis de NLP administradas -o los niveles séricos de éstos- y la presencia y severidad de los SEP no es significativa cuando se estudian transversalmente grupos de pacientes, los estudios longitudinales indican que en un mismo paciente a mayor dosis -o nivel sanguíneo- mayor severidad de los SEP (18, 35, 58, 61, 90, 97, 108,110, 129, 150, 168, 225, 236). Por otro lado, múltiples evidencias indican que el efecto antipsicótico de las dosis altas de NLP no difiere de aquel que se puede alcanzar con dosis bajas pero si son diferentes la frecuencia y severidad de los SEP (98, 108, 149, 187, 236). Sin embargo, no ha quedado claro cuál es la dosis mínima efectiva. En este sentido, Mc Evoy y cols.. (149, 150) han retomado una propuesta añeja referente a las llamadas dosis umbrales.

Según esta hipótesis, la dosis umbral es aquella con la cual se empiezan a presentar los SEP. Estos autores (149, 150) encontraron que la administración de las dosis que producen un grado mínimo de SEP dan lugar a un efecto antipsicótico adecuado, se asocian a niveles sanguíneos de HLP en los límites inferiores de las ventanas terapéuticas propuestas, parecen ser mejor toleradas y, posiblemente, aumenten la adherencia .

El conocimiento del mecanismo de acción de los antipsicóticos y las hipótesis fisiopatológicas de la esquizofrenia siempre han ido de la mano (34, 45), en este momento la teoría dopaminérgica es, con mucho, la más aceptada aunque las versiones han cambiado de acuerdo a los avances tecnológicos. En su primera versión, la hipótesis proponía que en la esquizofrenia existe un incremento de la función dopaminérgica, el supuesto se deriva del hecho de que todos los antipsicóticos conocidos hasta ese momento -años setentas y principio de los ochentas- disminuyen la función dopaminérgica, por ejemplo la reserpina, las fenotiazinas y las butirofenonas. Inicialmente, se postulaba que el efecto antipsicótico obedecía a una acción presináptica producto del decremento en la disponibilidad de la dopamina (DA) en la hendidura sináptica (34, 50, 192, 197, 238). Posteriormente, se concluyó que el efecto principal era postsináptico ya que la mayor parte de los antipsicóticos producen un bloqueo de los receptores postsinápticos (18, 34, 192) y, de hecho, aumentan -al menos inicialmente- la liberación de DA (35). En ese momento se consideraba que existían dos tipos de receptores para la DA llamados D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>; el primero, asociado a la activación de la adenilciclasa y el segundo no (45). De esta manera, la hipótesis más popular y aceptada acerca de la fisiopatología de la esquizofrenia fue - y para algunos continúa siendo- aquella que postula que en esta enfermedad existe un hiperfuncionamiento dopaminérgico y que éste obedece a un incremento en el número de receptores

D<sub>2</sub> postsinápticos. Los datos a favor son (crf. 177):

1) La administración crónica de agonistas dopaminérgicos como las anfetaminas o la l-dopa pueden ocasionar cuadros psicóticos semejantes a la esquizofrenia paranoide que desaparecen al suprimir el fármaco.

2) Una correlación casi perfecta entre la potencia clínica de los antipsicóticos (promedio de los mg/d que es necesario administrar para controlar la sintomatología "productiva" en un grupo de pacientes) y su potencia para bloquear receptores D<sub>2</sub> (evaluada como la concentración de la substancia necesaria para desplazar el 50% de un cantidad conocida de HLP o espiperona radiactivos de una preparación de membranas de tejido cerebral rica en receptores D<sub>2</sub>; ). En la tabla 1, se observa como a menor potencia clínica la constante de disociación en el equilibrio (K<sub>d</sub>) es mayor, esto es, su potencia como antagonista D<sub>2</sub> es menor.

3) Las alteraciones neurofisiológicas encontradas en los pacientes esquizofrénicos, tales como los defectos en los movimientos oculares de persecución y en la respuesta electroencefalográfica de alerta se modifican con la administración de agentes farmacológicos que afectan a los sistemas dopaminérgicos, especialmente aquellos en donde se han identificado receptores D<sub>2</sub> (77).

4) La mayor de los estudios postmortem con cerebros de esquizofrénicos encuentra una densidad de receptores D<sub>2</sub> en los ganglios basales superior a la que se observa en los cerebros de sujetos que no padecían la enfermedad (crf. 180). El estudio mas amplio, de Seeman y cols. en Canadá (200),

que incluye a casi todos los cerebros estudiados previamente, llega a la conclusión de que existen dos grupos de esquizofrénicos, unos con una densidad de receptores  $D_2$  mayor a la de los controles y otro con una densidad semejante a la observada en los no esquizofrénicos. Posiblemente esto refleja una heterogeneidad en la génesis y la fisiopatología de la esquizofrenia, tal como la propone Crow (60).

5) Algunos estudios con tomografía por emisión de positrones, una técnica moderna que permite evaluar la densidad de receptores para neurotransmisores en los sujetos vivos, indican que al menos un subgrupo de pacientes esquizofrénicos presentan un incremento en el número de receptores  $D_2$  cuando se les estudia en su primer episodio psicótico y sin haber recibido neurolepticos previamente (75, 76, 77).

En contra de esta hipótesis se han argumentado varios hechos, como la ausencia de evidencias neuroendocrinas de un hiperfuncionamiento dopaminérgico en el estado basal de los pacientes esquizofrénicos, que las anfetaminas y la l-dopa afectan -también- otros sistemas de neurotransmisión (vg. noradrenérgico; ), que la mejoría sintomática asociada al uso de neurolepticos está limitada a cierto tipo de síntomas y el retardo en el inicio del efecto terapéutico a pesar de que el bloqueo de receptores es inmediato -como lo corrobora la aparición temprana de efectos secundarios motores- (crf. 177).

Recientemente, se ha agregado a este cúmulo de argumentos la demostración de que la clozapina (CZP), uno de los denominados antipsicóticos atípicos debido a su baja potencia para producir efectos motores secundarios, tiene un mejor efecto terapéutico que la CPZ en el tratamiento de los

pacientes esquizofrénicos que habían sido calificados como resistentes al tratamiento farmacológico (153). Por un lado, la potencia de la CZP para bloquear receptores  $D_2$  es inferior a la del HLP o la CPZ pero la dosis terapéutica efectiva es inferior a la de la CPZ (180); además, el espectro de efectos benéficos es más amplio pues mejora, además de los síntomas productivos (alucinaciones e ideas delirantes), los síntomas negativos como el aislamiento social, la apatía y la anhedonia. La diferencia con los antipsicóticos comunes respecto a su potencia para producir efectos secundarios motores, que es casi nula, cuestiona la necesidad de un bloqueo extenso de receptores  $D_2$  para que se presente el efecto terapéutico. Las investigaciones acerca del perfil neuroquímico de la CZP indican que es una sustancia que tiene una alta afinidad por los receptores  $D_4$ , los receptores muscarínicos y los receptores para serotonina tipo  $5HT_2$  (180, 201). Puesto que la fisiopatología de los efectos motores extrapiramidales: parkinsonismo, distonía de torsión aguda y acatisia, involucra un equilibrio entre la transmisión dopaminérgica, especialmente mediada por los receptores  $D_2$  postsinápticos y los receptores colinérgicos de tipo muscarínico (vide infra), por un tiempo se postuló que la propiedad de la CZP respecto de los síntomas motores extrapiramidales obedecía, básicamente a su baja potencia anti  $D_2$  y alta potencia antimuscarínica (50, crf.180). Sin embargo, estudios recientes (76) con tomografía con emisión de positrones sugieren que esta característica clínica se relaciona más con su comportamiento frente a los receptores  $D_2$ , es decir la proporción de este tipo de receptores que alcanza a bloquearse con la administración de dosis terapéuticas es baja, de manera que no se afecta el equilibrio dopamina/acetilcolina en los ganglios basales y, por tanto los efectos extrapiramidales están ausentes.

Así, la atención hacia el tipo de efecto antidopaminérgico de los antipsicóticos se desvió, el foco

cambió del receptor  $D_2$  al  $D_4$  ya que la CZP muestra una alta afinidad por el segundo (201), su distribución topográfica en el encéfalo hace más sentido con el tipo de manifestaciones clínicas de la enfermedad y la correlación entre la potencia clínica de una droga y su potencia anti  $D_4$  es mejor que la calculada con la potencia anti  $D_2$ , en este caso la CZP -y otros antipsicóticos como los tioxantenos- se aproximan mas a la línea de regresión (201). Estas evidencias, junto con los avances de la ingeniería genética que permitieron identificar que, existen cuando menos 5 genes diferentes que codifican para un número igual de tipos de receptores dopaminérgicos (215) llevaron a postular que el efecto antipsicótico podría subyacer a la capacidad de los antipsicóticos para bloquear los receptores  $D_4$ . De hecho, en este momento la idea prevaleciente es que, efectivamente, la propiedad terapéutica antipsicótica de los fármacos está relacionada con su capacidad para antagonizar estos receptores, ahora el prototipo de los antipsicóticos es la CZP, ya no la CPZ ni el HLP.

Debe mencionarse, sin embargo, que dada la eficacia irrefragable de moléculas como el HLP en el control de los síntomas psicóticos mas aparatosos, se diseñaron modificaciones a la molécula de manera que produjese menos efectos motores secundarios. Fundamentado en el hecho de que la administración de un bloqueador de receptores  $5HT_2$  -la ritanserina- concomitante con el HLP se asocia con una baja incidencia y una disminución en la severidad de los síntomas motores secundarios (86), se produjo la risperidona que combina los efectos farmacológicos del HLP y los de la ritanserina. Clínicamente, resultó que esta substancia a dosis razonablemente bajas, entre los 6 y los 12 mg/d produce pocos efectos motores secundarios pero que tiene un efecto importante sobre los síntomas positivos y negativos de la enfermedad. El hallazgo, agregado a lo observado con la CZP y algún otro antipsicótico, como la setoperona, hace suponer que la mejoría de los síntomas negativos



está relacionado con la capacidad de los fármacos para bloquear los receptores 5HT<sub>2</sub> o, cuando menos, a la relación entre la potencia anti D<sub>2</sub> y la potencia anti 5HT<sub>2</sub> (86, 153).

Los avances mas importantes en el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia durante los últimos años podemos resumirlos en los siguientes puntos:

1) La estrategia de administración de los antipsicóticos denominada "dosis umbrales", que permite identificar la dosis terapéutica mínima efectiva para cada paciente y que se asocia con efectos secundarios sutiles. Las dosis de antipsicóticos que se asocian a SEP leves parecen ejercer un efecto antipsicótico tan efectivo como las dosis habituales (149) y podrían mejorar la adherencia al tratamiento; los estudios con tomografía por emisión de positrones utilizando benzamidas para marcar receptores D<sub>2</sub> apoyan el hallazgo de que se puede alcanzar un efecto terapéutico adecuado con los antipsicóticos clásicos evitando los efectos motores severos (75). Vale la pena aclarar que el concepto de dosis umbral (dosis mínima efectiva) y el de dosis bajas son sustancialmente distintos y que, aunque en la literatura existen varios reportes de que las recaídas podrían ser más frecuentes cuando se prescriben dosis bajas (crf. 176), no se ha demostrado que las recaídas sean más frecuentes con la administración de las dosis umbrales.

2) La demostración de que la CZP es un antipsicótico superior a los demás para el manejo de los pacientes esquizofrénicos que no responden a tratamientos convencionales (crf. 180); aunque la respuesta en la sintomatología positiva puede ser espectacular, es importante la respuesta sobre los síntomas negativos y, sobre todo, en la reintegración social del enfermo.

3) Nuevas sales como la risperidona y el seroquel tienen un efecto terapéutico adecuado y, a dosis apropiadas, producen pocos efectos extrapiramidales (86); se propone que sus efectos sobre síntomas negativos podría ser tan bueno como el de la clozapina pero faltan datos rigurosos al respecto. Los estudios (33, 52) sugieren que a dosis altas >16 mg/d, la risperidona se comporta de manera idéntica al HLP a dosis recomendadas.

4) Los denominados antipsicóticos atípicos como la clozapina, la risperidona, la olanzapina, el seroquel (86), parecen tener un efecto superior al de los neurolepticos clásicos sobre la sintomatología negativa de la esquizofrenia;

5) Si el tratamiento farmacológico se inicia antes de que se cumpla el primer año de que el paciente comenzó con los síntomas, el riesgo de recaída en los dos años subsecuentes es menor que si se inicia más tardíamente (150).

6) La capacidad de los diferentes antipsicóticos para producir efectos extrapiramidales parece depender de su potencia para bloquear receptores:  $D_2$ ,  $5HT_2$  y  $M_1$ . Se postula que todos aquellos cuyo resultado del cociente  $\text{anti}D_2/\text{anti}5HT_2$  sea superior a 1 producen estos efectos, con mayor severidad cuanto más sobrepasen la unidad; por el contrario, un cociente inferior a 1 indica poca probabilidad de producir efectos motores; en otras palabras existe una relación directa entre la magnitud del cociente y la severidad de los efectos motores secundarios (tabla 2).

## **1.2. EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES SECUNDARIOS AL USO NEUROLÉPTICOS**

Es bien conocido que los AP o NLP, son la mejor alternativa terapéutica para todos aquellos casos en los que se identifican síntomas psicóticos productivos, como las ideas delirantes y las alucinaciones. También está claro que los NLP inducen alteraciones del sistema motor extrapiramidal (crf. 174). En general, se considera que estos efectos aparecen en el 20% de los pacientes expuestos a NLP (15, 114), pero las cifras de prevalencia e incidencia son variables, dependen de múltiples factores involucrados en la metodología de las investigaciones; vg., el grupo de pacientes estudiado (hospitalizados o externos, agudos o crónicos, proporción por sexo, raza, etc), la definición de y la técnica para la identificación de los efectos (impresión global del clínico, escalas, instrumentos sofisticados, etc), entre otros. Según el sencillo modelo de la balanza entre acetilcolina y dopamina en los ganglios basales, el bloqueo de los receptores dopaminérgicos provoca una hiperactividad colinérgica en el cuerpo estriado, lo que resulta en la aparición de SEP; consecuentemente, se supone que la administración de un anticolinérgico que penetre la barrera hematoencefálica resuelve los SEP (73, 74, 89, 100).

Los SEP son un efecto colateral de los NLP por lo general de bajo riesgo para la integridad del paciente y, habitualmente, se considera que el primer objetivo debe ser controlar la sintomatología psicótica tan pronto como sea posible. Bajo esta premisa, se prescriben las dosis recomendadas de NLP, alrededor de 1000 mg al día de clorpromazina o su equivalente (2 mg de haloperidol equivalen a 100 mg de clorpromazina; 63) y, dependiendo del efecto sobre los síntomas blanco (generalmente la agitación, las alucinaciones y las ideas delirantes), se decide si se mantienen o se incrementan las

dosis de NLP. Lo más común es que los SEP representen, para el médico -que no para el paciente ni sus familiares-, un evento de poca trascendencia (228). Algunos prescriben un anticolinérgico hasta que los SEP se manifiestan -como lo recomiendan muchos textos de psicofarmacología (46)-; otros, indican el anticolinérgico desde el inicio del tratamiento con NLP intentando "prevenir" la aparición de los síntomas (10, 119, 220). La literatura es controvertida al respecto, ambas estrategias cuentan con datos a favor y en contra; la Organización Mundial de la Salud emitió, al respecto, una recomendación por consenso (234) que ha sido ampliamente debatida (*vide infra*). Curiosamente, cuando los SEP persisten a pesar de la administración del anticolinérgico, raramente se intentan otras maniobras para combatirlos. Una actitud frecuente es la resistencia a incrementar la dosis de anticolinérgico si el paciente lo solicita, reaparecen los SEP o, simplemente, no mejoran con la dosis utilizada. A simple vista el fenómeno parece intrascendente, si se logra el objetivo de suprimir la sintomatología psicótica aún cuando se presenten efectos secundarios de poco riesgo, el índice costo/beneficio es favorable. Sin embargo, la realidad es diferente puesto que se ignora uno de los puntos más relevantes para esta estimación: el apego al tratamiento. Con mucho, la mayor parte de los pacientes que requieren la administración de NLP padecen un trastorno esquizofrénico o algún otro trastorno psicótico crónico; es decir, lo común es que un paciente que recibe NLP deba seguir un tratamiento a largo plazo. Un número importante de investigaciones (64, 123) coinciden en señalar que la frecuencia de recaídas psicóticas en los pacientes esquizofrénicos se reduce significativamente con la administración crónica de NLP. A pesar de esto los pacientes abandonan el tratamiento, desafortunadamente en muchas ocasiones con la anuencia de los familiares. ¿Cuáles son los motivos de esta conducta? Según varios autores (57, 143, 144, 145, 226, 227), en primer término la presencia de SEP. Si el paciente o los familiares se percatan de que cuando se suspende

el medicamento desaparecen las dificultades para el movimiento, la inquietud y las posturas extrañas asignan al fármaco un valor negativo; así, el paciente se niega a que se lo administren y los familiares están de acuerdo con él.

Por otro lado, se ha observado que los SEP pueden confundirse con una exacerbación de la sintomatología psicótica que lleva al médico a incrementar la dosis de NLP (crf. 174), estableciéndose un círculo vicioso. También, es relativamente frecuente encontrar que los pacientes incorporan a sus ideas delirantes las sensaciones somáticas desagradables de los SEP; vg, el paciente confirma su idea de que lo controlan desde el exterior al percibir que su movimiento es cada vez más difícil o cuando se contracturan músculos de su cuerpo de manera totalmente involuntaria e inexplicable.

Es necesario, pues, que se "manejen" adecuadamente los SEP para que pueda brindarse al paciente psicótico el máximo beneficio de los NLP. A propósito se utiliza el término "manejar" en lugar de "tratamiento" pues, a veces, es difícil lograr la desaparición total de los SEP con la administración de medicamentos y será necesario, entonces, apoyarse en otras estrategias.

Desde esta perspectiva, el primer paso para el manejo adecuado de los SEP es que se les identifique; después, que se tenga información acerca de su fisiopatología para, finalmente, adoptar una decisión terapéutica flexible.

## 1.2.1 DISTONÍA DE TORSIÓN

Es relativamente sencillo identificar una distonía de torsión aguda, especialmente cuando se manifiestan como una torticollis o una crisis oculógira; pero, tal vez, es poco conocido que las distonías son contracciones tónicas de cualquier grupo muscular rojo, brusca, de gran intensidad y corta duración y que pueden presentarse como glositis, espasmos laringeos o diafragmáticos y alteraciones de la motilidad esofágica (51, 67, 72). El síntoma se presenta, según la literatura mundial, en cerca del 7% de los pacientes que reciben NLP (89, 163, 165). Los principales factores de riesgo son: sexo masculino, entre 18 y 35 años de edad y uso de NLP "potentes"; pero, la tensión emocional es un factor desencadenante y que prolonga la duración del espasmo muscular (216). Aunque el SEP usualmente aparece en los primeros dos o tres días de iniciado el tratamiento con NLP puede presentarse cada vez que se incrementen los niveles sanguíneos de NLP (crf. 174); vg, cuando se aumenta la dosis, se aplica una inyección de NLP de depósito, el paciente cursa con un proceso inflamatorio o se le agrega un nuevo medicamento (NLP o no) al esquema de tratamiento. Al parecer, la función "profiláctica" de la administración de anticolinérgicos desde el inicio del tratamiento con NLP ejerce su mejor efecto sobre este SEP (10, 220).

El mecanismo neuroquímico que subyace a las distonías de torsión agudas permanece sin aclararse (85, 186) pero se sabe que responden espectacularmente a la administración parenteral de anticolinérgicos (biperiden, orfenadrina), antihistamínicos (difenhidramina) y benzodiazepinas (crf. 174). Por la vía oral se pueden utilizar estos mismos fármacos además de la amantadina (69, 73) desafortunadamente, en México ya no están disponibles ni la orfenadrina ni la difenhidramina parenterales, tampoco se consigue la amantadina. La hipótesis fisiopatológica con un mayor grado

de aceptación es la propuesta por Garver (85) quien considera que el evento obedece a una hiperactividad dopaminérgica ocasionada por el bloqueo de los auto-receptores dopaminérgicos. Según esta autora, la distonía no se presenta durante las primeras horas después de haber recibido el NLP debido a que se bloquean tanto receptores pre como post sinápticos; sin embargo, debido a la redistribución de la droga en el organismo la concentración sináptica disminuye y permanecen bloqueados únicamente los auto-receptores dando lugar a un incremento en la liberación de dopamina por la terminal. Esto sucedería dentro de las 24 a 48 hr después de la primera dosis, el evento desaparece por si mismo puesto que las dosis subsecuentes de NLP producen un bloqueo total de los receptores dopaminérgicos post-sinápticos. La hipótesis está de acuerdo con la respuesta a las benzodiazepinas pues éstas disminuyen la transmisión dopaminérgica a nivel del cuerpo estriado pero no explica la dramática mejoría con los anticolinérgicos o los antihistamínicos partiendo de la teoría de la balanza (*vide supra*). Sin embargo, se ha reportado la existencia de terminales colinérgicas que modulan la liberación de DA por las neuronas nigroestriatales (89, 174), tales neuronas tienen receptores muscarínicos, estos datos hacen sentido con la observación clínica terapéutica.

### **1.2.2 PARKINSON MEDICAMENTOSO**

La triada sintomática de rigidez, aquinesia y temblor caracterizan al síndrome parkinsoniano; sin embargo, es mucho más frecuente encontrar aquinesia que rigidez o temblor (89, 172) en el parkinsonismo secundario al uso de antipsicóticos. La frecuencia reportada en la literatura es del 20% pero es mayor en los pacientes de raza amarilla (31). Los factores de riesgo son: los NLP potentes, las dosis elevadas, la edad avanzada y las evidencias de alteraciones estructurales encefálicas por tomografía (18, 22, 74, 99, 101, 142, 167, 219, 222).

La aquinesia se manifiesta no sólo como una dificultad para iniciar y terminar movimientos corporales sino, también, como una disminución en la velocidad del pensamiento. El síntoma se confunde con una depresión y el diagnóstico diferencial solamente puede realizarse al suspender el NLP (11, 78, 100); de hecho, se propone que la "depresión postpsicótica" no es más que una aquinesia severa (210).

El signo de la rueda dentada, la cara de máscara, la sialorrea y las alteraciones en la marcha y la postura son las expresiones mejor conocidas de la rigidez, pero los grados menos severos son referidos por el paciente como "calambres", dolores musculares o sensación de agotamiento (crf. 174).

Cuando el temblor se presenta predomina en las manos pero el temblor "en cuenta monedas", clásico del parkinsonismo, es infrecuente (80); habitualmente se presenta en los dedos, es fino y puede suprimirse voluntariamente en los grados poco severos. El síndrome del conejo, fruncimiento de la nariz rápido y repetitivo, es una variedad de temblor parkinsonico (242).

Si la hipótesis de la balanza es cierta el parkinsonismo medicamentoso debería resolverse fácilmente con la administración de antimuscarínicos con acción central. Los hallazgos en la Enfermedad de Parkinson indican que no todos los síntomas del síndrome responden igual a los anticolinérgicos (89). Por otro lado, se menciona en la mayor parte de los textos de psicofarmacología que el síndrome parkinsonico secundario a NLP es autolimitado, que después de tres meses de exposición al NLP los



efectos extrapiramidales desaparecen y que, por tanto, no está justificado administrar anticolinérgicos de manera crónica (46). La realidad es que pocos pacientes aceptan dejar el anticolinérgico y que muchos médicos, aunque conocen esta recomendación, excepcionalmente la ponen en práctica, es decir continúan la administración de antimuscarínicos por tiempo indefinido. Los datos generados en investigaciones prospectivas aceptablemente diseñadas sugieren que con la supresión de los anticolinérgicos reaparecen los SEP, más aún, algunos encuentran que la sintomatología psiquiátrica se agrava (143, 144, 145). Otros estudios, en general retrospectivos o con ciertas fallas metodológicas, llegan a la conclusión de que es preferible suspender el anticolinérgico pues los SEP reaparecen solamente en una pequeña proporción de pacientes y no vale la pena exponer al paciente a un episodio de intoxicación anticolinérgica o fomentar el abuso de estas drogas (116, 136, 208, 233). El documento que la Organización Mundial de la Salud elaboró acerca del uso de anticolinérgicos en pacientes con tratamiento con NLP (234) ha sido criticado en varios aspectos. Primero, las evidencias de que los anticolinérgicos constituyan un verdadero factor de riesgo para desarrollar disquinesia tardía han sido descartadas por estudios bien controlados y prospectivos (112, 152, 239, 240). Segundo, los únicos pacientes en los cuales los anticolinérgicos parecen tener un efecto mental deletéreo o contrarrestar el efecto antipsicótico de los NLP son aquellos que cursan con un síndrome orgánico cerebral tipo delirium o demencial (116, 173, 208). Tercero el riesgo de favorecer una hipertermia, retención urinaria, arritmias cardíacas, oclusión intestinal, etc. existen, casi exclusivamente cuando se utilizan antimuscarínicos poco específicos (11); actualmente se sabe que los receptores muscarínicos periféricos son del tipo  $M_1$  y que los  $M_2$  son predominantemente centrales; el biperiden es un antagonista con una gran selectividad por los receptores  $M_2$ , es decir con este medicamento se evitan gran parte de los efectos periféricos (102). Cuarto, los casos de abuso

de anticolinérgicos por pacientes esquizofrénicos reportados en la literatura son muy pocos (111, 233); por el contrario, algunos datos sugieren que el paciente se autoadministra el anticolinérgico en un intento por resolver los efectos extrapiramidales que experimentan o la sintomatología negativa (apatía, anhedonia) del trastorno (78). De esta manera, para muchos investigadores interesados en el tema (21, 188), el documento de la OMS es una visión demasiado parcializada del problema y que ignora mucha información generada en los últimos años.

### **1.2.3 ACATISIA**

La acatisia es un término que comenzó a usarse a principios de siglo para designar a aquellos sujetos incapaces de permanecer sentados (crf. 20). 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 se clasificó dentro del grupo de efectos extrapiramidales secundarios. La acatisia secundaria al uso de NLP es posiblemente el más común de los efectos secundarios agudos de los sujetos que reciben estos medicamentos (229). Se describió esta condición relacionada al uso de medicamentos con actividad antidopaminérgica AP (3, 4, 5, 23, 26 84), pero también con medicamentos que clínicamente no son utilizados como antipsicóticos, tales como la metoclopramida (129), la proclorperazina (232) y la domperidona (31), así como drogas que causan una depleción de la dopamina central como la reserpina, la tetrabenazina y la alfa-metildopa (135). El antidepresivo amoxapina también se asocia con acatisia, posiblemente por su actividad antidopaminérgica (105, 196). Se ha observado que el síntoma aparece reportado con el uso de buspirona (195) y de carbonato de litio (1). También, está asociado al uso de drogas antagonistas de los canales de calcio como el diltiazem (109), la flunarizina y la cinarizina (53, 160)

sugiriendo una actividad antagonista de receptores dopaminérgicos. La metisergida, antagonista 5HT, también produce esta condición (28).

La acatisia se manifiesta como la necesidad subjetiva de estar en movimiento que, generalmente, se presenta en las primeras horas o los primeros días después de haber iniciado el tratamiento con NLP (229). Este síndrome consta de dos componentes: el subjetivo (169, 189) el motor. Usualmente, el primero precede al segundo; las manifestaciones subjetivas incluyen: ansiedad o nerviosismo, tensión, manifestaciones de temor, de enojo, de terror y quejas somáticas vagas (56). Las manifestaciones motoras del síndrome incluyen: el caminar constante, el balanceo del peso sobre uno y otro pie al estar de pie, un cambio de posición frecuente de las piernas y golpeteo de los pies al estar sentado. Los sujetos que presentan acatisia aparecen 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 (226). La acatisia es un síndrome difícil de diagnosticar ya que puede confundirse con estados de hiperactividad que acompañan a la manía, a los cuadros psicóticos, a las depresiones agitadas (247) o a la disquinesia tardía (79). La acatisia secundaria al tratamiento con NLP es, posiblemente, una causa principal del pobre apego al mismo (226, 228); además, la acatisia se asocia a un deterioro conductual, a agresividad e incluso a conductas suicidas (203).

La acatisia es un efecto tanto agudo (5) como crónico secundario al uso de NLP (23). En forma aguda la acatisia se asocia al uso de dosis altas de medicamentos antipsicóticos así como a incrementos rápidos de la dosis (189), aunque algunos autores la reportan con dosis bajas (226). En

términos generales, es aceptado que la acatisia se presenta dentro de la primera semana de tratamiento o del incremento de la dosis; sin embargo, el rango del tiempo de aparición de este fenómeno es de horas a meses. La acatisia puede presentarse por primera vez en pacientes bajo tratamiento crónico con NLP, en sujetos a los que se les ha retirado el medicamento o en aquellos a quienes se les ha disminuido la dosis, estos últimos corresponden a la presentación "tardía" del síndrome (25). 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 (23).

Un aspecto importante es que las manifestaciones cognoscitivas o subjetivas de la acatisia preceden a las manifestaciones motoras y ambas posteriormente coexisten creando estados mixtos (22).

La incidencia reportada de este efecto secundario al uso de NLP es muy variable. Ayd (5), en un estudio amplio, aunque con deficiencias metodológicas importantes, reportó una frecuencia del 21%; otros autores han encontrado frecuencias más altas; vg, Van Putten (226) estudió una muestra de 110 pacientes que en alguna ocasión recibieron NLP y encontró una frecuencia de hasta el 45%. Después, el mismo investigador (229), reportó cifras de 75% en sujetos que recibían HLP y 46% en pacientes con tiotixeno. Según este estudio, 8 hr después de una dosis única de 10 mg de haloperidol 20 pacientes, de cuarenta, habían presentado el efecto secundario. Las inconsistencias en las tasas de incidencia y prevalencia pueden explicarse por factores tales como: 1) las diferentes definiciones utilizadas para detectar el trastorno; 2) la naturaleza de los medicamentos concomitantes, como los beta-bloqueadores adrenérgicos, las benzodiazepina y los antidepresivos que reciben los pacientes 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 pacientes psiquiátricos externos bajo tratamiento prolongado con NLP, el 40% de los sujetos experimentan una compulsión de moverse y cerca del 60% reportan inquietud corporal (70).

En un estudio de pacientes con enfermedad de Parkinson, Lang (135), reporta 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 (38).

Comúnmente, la acatisia se presenta cuando se incrementan las dosis de NLP y está relacionada tanto con la magnitud de la dosis como con la frecuencia de los incrementos; el síndrome se presenta con mayor frecuencia cuando se administran NLP de alta potencia y ni la edad ni el sexo son factores que influyen en la incidencia (crf. 174).

Los mecanismos neuroquímicos por los que se produce el síndrome se desconoce a ciencia cierta. Algunos autores proponen al bloqueo de las vías dopaminérgicas mesocortical y mesolímbica como sustrato (147); otros, sugieren que está implicada una hiperactividad noradrenérgica (245). Lo cierto es que el tratamiento de la acatisia es sumamente difícil. Los anticolinérgicos tienen un efecto pobre sobre el síntoma, las benzodiazepinas parecen útiles en algunos casos (especialmente el diazepam y el clonazepam, las dosis deben ajustarse para cada paciente). El propranolol, administrado en dosis

que van de los 10 a los 40 mg por día, es una de las maniobras que resultan más útiles (246).

Marsden y Jenner (147) sugieren que la acatisia es el resultado del bloqueo dopaminérgico postsináptico en otros sitios que el cuerpo estriado. Proponen que la neuronas del área DA 10 de la región tegmental ventral (RTV) son las responsables de la fisiopatología de la acatisia inducida por fármacos. La RTV es el origen de las vías dopaminérgicas mesocorticales, mesolímbicas y mesoestriatales; 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 mesoestriatales, y alternativamente, o secundariamente, en respuesta a la sensación interna de inquietud o a la necesidad de movimiento. Las neuronas del área DA 10 extienden prolongaciones neurales sobre el núcleo accumbens, lo que se ha descrito como una encrucijada entre el sistema motor extrapiramidal y el sistema límbico (223). 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 RTV en la ratas depende de la proyecciones dopaminérgicas ascendentes, pero no de aquellas noradrenérgicas o serotoninérgicas. En contraste, el bloqueo de los receptores dopaminérgicos en las regiones del estriado y algunas zonas mesolímbicas, como el núcleo accumbens, inhiben la actividad locomotora y producen estados de aquinesia o catalepsia, pero posterior al bloqueo del resto del sistema mesolímbico se presenta una hiperactividad motriz (223). Las lesiones bilaterales de la corteza frontal, en ratas, incrementan la conducta de hiperactividad inducida por anfetaminas, a diferencia de la lesión bilateral de la sustancia negra con la que se inhibe la respuesta (223).

En base a que diversas investigaciones muestran un efecto terapéutico de los bloqueadores  $\beta$  en el tratamiento de la acatisia (*vide infra*), surge la hipótesis de que esta condición obedece a un incremento en la actividad noradrenérgica. Los núcleos noradrenérgicos se encuentran localizados en la región mesencefálica locomotora y las neuronas blanco en el asta anterior de la médula espinal (225). La estimulación eléctrica de la región mesencefálica locomotora y la administración intraventricular de DOPA (precursor de NA) en animales descerebrados produce movimientos de marcha; este efecto puede lograrse, también, con la administración de las drogas mencionadas en preparados espinales, lo que indica que la estimulación de las neuronas postsinápticas en la médula espinal es la responsable de este efecto (138). En sujetos con acatisia inducida por fármacos, los niveles urinarios del metoxi-hidroxi-fenil-glicol (MHPG) -principal metabolito central de la NA- son menores que los de aquellos sujetos sin acatisia bajo tratamiento con NLP y los de sujetos control (185); además, observa una disminución hasta del 30% en los niveles de MHPG en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en sujetos con acatisia (87). Estos hallazgos pueden interpretarse como evidencia de una hipersensibilidad noradrenérgica que produce una disminución en el recambio de NA en pacientes que sufren el efecto extrapiramidal.

El bloqueo crónico de los receptores  $\alpha$  postsinápticos por los NLP produce una reducción en el recambio de la NA, lo que lleva a una respuesta de hipersensibilidad de dichos receptores. La hipersensibilidad de estas neuronas noradrenérgicas en la médula espinal pudiera ser responsable del incremento de la actividad motora espontánea de los centros locomotores y el decremento en la concentración de MHPG en LCR.

Diversos estudios han mostrado la eficacia del propranolol (bloqueador  $\beta$  no específico) en el tratamiento de la acatisia (4, 5, 26, 139, 140, 246). La utilidad de este medicamento en el tratamiento de esta condición parece estar mediado tanto por mecanismos centrales como periféricos del bloqueo de receptores  $\beta_2$ , 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 bloqueador  $\beta$  no específico, no lipofílico, es menos eficaz para el tratamiento de la acatisia (246), 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. (5) 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 (82).

Algunos síndromes clínicamente indistinguibles de la acatisia aparecen en diversas circunstancias, tales como el síndrome de Ekblom (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 (3).

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 AP. Zubenko (247), sugiere que algunas drogas antidepressivas producen este efecto secundario al incrementar la neurotransmisión serotoninérgica y aumentar, secundariamente, la activación de receptores  $\beta$  adrenérgicos. Los antidepressivos, 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 mas marcado en la 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 (28).

### **1.3. LA EVALUACIÓN DE EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES INDUCIDOS POR NEUROLÉPTICOS**

La evaluación de los efectos extrapiramidales (SEP) inducidos por los NLP es importante tanto en el aspecto clínico como en la perspectiva teórica. Una gran cantidad de información sugiere que el efecto antipsicótico de los NLP obedece a su capacidad antidopaminérgica y que esta misma característica se relaciona con la etiopatogenia de los SEP (*vide supra*); por lo tanto, en el terreno teórico es indispensable evaluar estos síntomas cuando se propone un tratamiento farmacológico experimental para la psicosis. Como se revisó, si un AP carece, totalmente, de estos efectos cuestiona no solamente la hipótesis acerca del mecanismo de acción de los NLP, sino también la hipótesis más difundida sobre la fisiopatología de las psicosis, la de una hiperactividad dopaminérgica como sustrato de la sintomatología psicótica.

En el terreno clínico es obvia la relevancia de una evaluación adecuada de la presencia y la severidad de los SEP. La ausencia de éstos en un paciente al que se le hayan prescrito dosis altas de un NLP, sugiere una falta de adhesión al tratamiento, o bien, una pobre biodisponibilidad del fármaco. Por otro lado, la presencia de SEP severos se asocia frecuentemente con abandonos prematuros del tratamiento (226) y, en ocasiones, estos efectos colaterales llegan a confundirse con la sintomatología mental (*vide supra*). Además, es necesario contar con instrumentos adecuados de evaluación para efectuar ensayos clínicos, tanto con nuevos antipsicóticos como con las medidas propuestas para prevenir o aliviar los SEP.

Desde la aparición de los antipsicóticos en 1952 (68), se han utilizado una gran diversidad de técnicas para evaluar la presencia y la severidad de los SEP, desde la simple impresión global del clínico hasta el análisis detallado de los patrones electromiográficos (6). Una consecuencia lógica de tal diversidad de métodos es la amplia variación en la literatura respecto a los datos de incidencia y prevalencia de los SEP (*vide supra*). Algunos autores conscientes del problema que esto representa han ideado escalas específicas para la evaluación de tales síntomas. Sin embargo, hasta el momento no se ha alcanzado un consenso acerca de cuál de estos instrumentos es el más adecuado para la evaluación de los SEP agudos, tal como ha sucedido con la Escala de Movimientos Anormales Involuntarios (AIMS) para la evaluación de la disquinesia tardía (46) o, en otras instancias, la Escala Breve de Apreciación Psiquiátrica (BPRS; 182).

Para elaborar este trabajo se recopilaron más de 85 artículos en los que se reporta una evaluación de la presencia y la severidad de SEP. El periodo dentro del cual aparecieron publicados dichos documentos abarca desde 1961 hasta el mes de septiembre de 1988. En el 32% de estos trabajos no se especifica que se hubiese utilizado un método sistematizado de evaluación de SEP, se confía en el juicio global de médico y/o la enfermera.

Otros autores (23.5%), diseñaron su propio método de evaluación; la mayor parte describe de manera sucinta su instrumento o técnica, pero pocos reportan parámetros de la validez y la reproductibilidad del mismo. Además, estos métodos no han sido utilizados por otros investigadores del área. En este grupo se encuentran procedimientos tan sofisticados como la evaluación electromiográfica (6).

Las escalas diseñadas para la evaluación de pacientes con Enfermedad de Parkinson, como la Webster o la de Hoehn-Yahr (crf.146) fueron utilizadas en sólo el 3% de los reportes revisados. Aproximadamente en el 5% de los trabajos se usó la Escala de Gerlach (87), que evalúa parkinsonismo y disquinesia tardía. Tampoco de este instrumento se ha reportado su reproductibilidad; además, carece de las definiciones operacionales de los síntomas y de los grados de severidad.

La escala ideada por DiMascio y cols..(69) fue usada en el 9% de los trabajos revisados. Esta es una escala sencilla que evalúa tanto el síndrome parkinsonico como la acatisia y la distonía, característica de la que adolecen gran parte de los instrumentos anteriormente mencionados. Otra ventaja de la escala es que los grados de severidad de cada síntoma están definidos operacionalmente. Sin embargo, no se ha reportado su reproductibilidad.

En el resto de los trabajos, el 27.5% se usó la Escala de Simpson-Angus (S-A; 205) para la evaluación de los SEP. A diferencia de la gran mayoría de este tipo de instrumentos, en este caso sí se efectuó un estudio para determinar su validez y su reproductibilidad. La primera se evidenció mediante un estudio doble ciego en el que se compararon los promedios de las puntuaciones totales de tres grupos, uno que recibió placebo, otro HLP a dosis bajas y, el último, HLP a dosis altas. Como se esperaba, el grupo con placebo obtuvo las calificaciones mas bajas, el de dosis altas las mayores y el de dosis bajas las intermedias. Además, se efectuó un análisis factorial que mostró la existencia de 4 factores: rigidez, salivación, reflejo glabellar y temblor. El primer factor explica el 34% de la varianza, el segundo el 15%, el tercero el 10% y el último el 9%. La puntuación del factor

"rigidez" se correlacionó bastante bien con la puntuación total, como era de esperarse; además, este factor discriminó adecuadamente la pertenencia de un paciente a cada uno de los grupos de tratamiento.

En cuanto a la reproductibilidad interobservador, los autores de la escala reportan los coeficientes de correlación de Pearson, calculada en base a la calificación de un mismo paciente por pares de evaluadores independientes. Para las calificaciones totales los coeficientes fueron desde  $r=0.71$  hasta  $r=0.96$ , con un promedio de  $r=0.87$ . Por apartados, la correlación más baja se observó en el que evalúa la marcha ( $r=0.52$ ) y la más alta en el referente al reflejo glabellar ( $r=0.87$ ), el promedio de las correlaciones de todos los apartados fue de  $r=0.68$ .

A pesar de que esta última escala se ha sujetado a una evaluación satisfactoria y su comportamiento es adecuado, carece de apartados que evalúen la aquinesia, la acatisia y las distonías de torsión; es decir, solamente permite medir la severidad de algunos síntomas del síndrome parkinsonico. Por lo tanto, varios autores han agregado a la escala original, reactivos referentes a la áreas señaladas, sin embargo, éstos no se han sujetado a un proceso de evaluación semejante al de los apartados originales.

En conclusión, la evaluación sistematizada de los SEP todavía no alcanza un nivel satisfactorio, ni desde el punto de vista teórico-práctico, ni desde el punto de vista de la teoría de la medición. En este momento pudiera decirse que las mejores opciones son la Escala de DiMascio y la de S-A. La primera porque permite evaluar todos los SEP de manera rápida y relativamente sencilla puesto que, como se ha mencionado, cuenta con definiciones operativas de los grados de severidad de los

síntomas. La segunda parece adecuada para evaluar, principalmente, el síndrome parkinsoniano pues tiene una reproductibilidad aceptable, se conoce su validez y es la más utilizada.

En una parte de este trabajo se explora la reproductibilidad interobservador de las Escalas de DiMascio y la de S-A en una versión traducida al español. Además, se analiza la validez predictiva de la Escala de DiMascio y, a partir de ésta, se examina la validez concurrente de la Escala de S-A.

## **CAPITULO 2**

### **2.1. JUSTIFICACIÓN**

Los neurolépticos han demostrado ser efectivos para el tratamiento de los trastornos psicóticos, con una eficacia aproximada del 70% . Uno de los problemas fundamentales en el mantenimiento del tratamiento con antipsicóticos en los 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. En el caso particular de la esquizofrenia, se han propuesto varios factores como responsables de la mala adherencia al tratamiento antipsicótico (123, 246). Las redes de apoyo social o de "supervisión" social, la actitud de la familia hacia el tratamiento médico, la relación médico/paciente y algunas de las características propias de la enfermedad son algunos de los factores que, se ha observado, están asociadas a este fenómeno. Van Putten y cols. (247, 247) proponen que la presencia de SEP es la principal causa de la falta de adherencia al tratamiento farmacológico de los pacientes esquizofrénicos.

Por otro lado, algunos casos de pacientes psicóticos clasificados como "no respondedores" se relacionan con los efectos secundarios que provocan las drogas. Los efectos extrapiramidales recurrentes, de severidad significativa, pueden asociarse a una mala adherencia y/o simular síntomas psiquiátricos que pudieran aparecer como una "resistencia" al tratamiento.

Los SEP inducidos por NLP son efectos colaterales de aparición frecuente en los pacientes psicóticos expuestos a este tipo de medicamentos. Además, los SEP pueden interferir importantemente con el manejo adecuado de dichos pacientes pues, en muchas ocasiones, llevan al enfermo a suspender el tratamiento produciéndose recaídas que requieren internamiento.

Se desconoce la prevalencia y la incidencia de SEP en nuestra población y la prevalencia de SEP es superior en los asiáticos comparada a la reportada en poblaciones sajonas (129). Dado que desde la perspectiva genética la similitud de los indoamericanos es mayor con la raza amarilla que con los caucásicos y que en nuestro país predomina la población mestiza es necesario realizar una evaluación apropiada de la frecuencia con que se presentan los SEP. Además, la lectura cuidadosa de la literatura sobre tratamiento a largo plazo de la esquizofrenia sugiere que los anticolinérgicos usados comúnmente para contrarrestar los SEP, no producen la supresión de estos, a pesar de que se administren a las dosis recomendadas.

Aunque parece que la correlación entre las dosis de NLP administradas -o los niveles séricos de éstos- y la presencia y severidad de los SEP no es significativa cuando se estudian transversalmente grupos de pacientes, los estudios longitudinales indican que en un mismo paciente a mayor dosis -o nivel sanguíneo- mayor severidad de los SEP. Por otro lado, múltiples evidencias indican que el efecto antipsicótico de las dosis altas de NLP no difiere de aquel que se puede alcanzar con dosis bajas pero si son diferentes la frecuencia y severidad de los SEP. Sin embargo, no ha quedado claro cuál es la dosis mínima efectiva. En este sentido Mc Evoy y cols. (149, 150) han retomado una propuesta referente a las llamadas dosis umbrales. Según esta hipótesis, la dosis umbral es aquella con



la cual se empiezan a presentar los SEP. Estos autores encontraron que la administración de las dosis que producen un grado mínimo de SEP dan lugar a un efecto antipsicótico adecuado y se asocian a niveles sanguíneos de HLP en los límites inferiores de las ventanas terapéuticas propuestas. Sin embargo, a nuestra manera de ver, la aproximación adolece de fallas metodológicas (vg., el incremento de la dosis de NLP se hizo diariamente, sin esperar a que se alcance el estado estable de los niveles séricos del fármaco).

## **2.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El tratamiento de los cuadros psicóticos con NLP administrados a las dosis convencionales provoca, con mucha frecuencia, SEP severos que llevan al paciente a suspender el tratamiento. Se desconoce la magnitud de este problema en la población de pacientes esquizofrénicos mexicanos, por un lado porque se carece de instrumentos de medición cuya validez y reproductibilidad se hayan determinado en este medio y, por otro, por la poca relevancia que se les confiere en el tratamiento de este tipo de pacientes.

Aunque, teóricamente, estos efectos colaterales pueden controlarse con la administración de anticolinérgicos, esta maniobra parece ser en muchas ocasiones inefectiva y expone a un mayor riesgo a los pacientes (intoxicación anticolinérgica). Así es conveniente realizar un ensayo clínico controlado con algunos de los fármacos utilizados con este fin.

Por otro lado, existen datos que sugieren que las dosis bajas de antipsicóticos son tan efectivas como las altas pero provocan menos efectos secundarios. Y, se propone que la dosis mínima efectiva pudiera ser aquella que alcanza concentraciones suficientes en el cerebro como para producir SEP sutiles, apenas detectables por un clínico experimentado; sin embargo, es necesario demostrar que, efectivamente, estas dosis tienen un efecto similar al de las dosis convencionales. Para tal efecto se propone realizar en el presente trabajo un ensayo clínico controlado para evaluar la eficacia de las dosis umbrales de haloperidol comparadas con las dosis convencionales.

### **2.3. ESTUDIO ACERCA DE LA VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DE LAS ESCALAS DE DiMascio y Simpson-Angus PARA EVALUAR EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES INDUCIDOS POR ANTIPSICÓTICOS.**

#### **2.3.1 OBJETIVOS**

- Evaluar la reproductibilidad interobservador de las Escalas de DiMascio y de S-A en una versión traducida al español.
- Determinar la validez predictiva de la Escala de DiMascio en un ensayo doble ciego en el que un grupo de pacientes recibió carbamazepina (no produce SEP) y el otro HLP.
- Examinar la validez concurrente de la Escala de S-A con la de DiMascio.

### **2.3.2 DISEÑO**

Ambas escalas fueron traducidas del inglés al español, por el autor. Se agregaron dos apartados a la de S-A, uno para evaluar aquinesia y otro para evaluar acatisia. Esta versión fue revisada y corregida considerando comentarios de dos psiquiatras experimentados; no se efectuó un análisis de equivalencia lingüística pues la mayor parte del texto es de carácter técnico. Posteriormente, se realizaron algunas aplicaciones para afinar las instrucciones que estuvieran poco claras

El estudio de la reproductibilidad interobservador se realizó con 8 evaluadores y 10 pacientes internados en el tercer piso del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez; los evaluadores ignoraban el diagnóstico y el tratamiento farmacológico de los pacientes. Las evaluaciones siempre se efectuaron por las mañanas y de manera independiente. Dos investigadores experimentados evaluaron a todos los pacientes, pero cada paciente fue evaluado por 4, 5 ó 6 observadores diferentes y con ambas escalas. El orden de aplicación de éstas se determinó al azar, en 5 pacientes se aplicó en primer término la Escala de DiMascio y en otros 5 la escala de S-A.

Todos los evaluadores tuvieron acceso a los instructivos y a las escalas desde varias semanas antes de que se iniciara el estudio; sin embargo, no se realizó un entrenamiento formal para la aplicación.

Se calcularon los coeficientes de correlación intraclass corregidos (CCI) de las puntuaciones totales de cada escala y de cada síntoma evaluado para estimar la reproductibilidad global y por apartados. En base al CCI se calculó el coeficiente de reproductibilidad de Spearman-Brown (S-B). Además,

se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson entre cada par de observadores y entre las puntuaciones totales de ambas escalas en todas las observaciones. También, se calculó el porcentaje de máximo acuerdo (%MA) en las calificaciones de severidad entre todos los evaluadores en cada uno de los apartados de ambas escalas.

La validez de la Escala de DiMascio se evaluó en un estudio doble ciego, en el que se comparó el efecto antipsicótico de la carbamazepina (CBZ)-un anticonvulsivo que no produce SEP y que parece ser útil en el tratamiento de algunas psicosis- vs... el del HLP, un NLP con una gran potencia para provocar SEP. Se contrastaron las puntuaciones totales iniciales y las finales de ambos grupos de tratamiento en la Escala de DiMascio mediante un análisis de varianza para medidas repetidas. Veinte pacientes recibieron HLP ( $23.3 \pm 8.9$  mg/d, v.o.) y 19 CBZ ( $863.2 \pm 283.3$  mg/día, v.o.). En este estudio todos los pacientes fueron evaluados por dos observadores independientes y se utilizó el promedio de ambos para todos los cálculos.

## **2.4. ESTUDIO DE PREVALENCIA DE EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES INDUCIDOS POR ANTIPSICÓTICOS EN POBLACIÓN HOSPITALIZADA MEXICANA**

### **4.1 OBJETIVOS**

-Determinar la frecuencia con la se manifiestan SEP en pacientes con diagnósticos de Trastorno esquizofrénico o esquizofreniforme, internados y que reciben NLP o NLP más anticolinérgico.

-Evaluar si la magnitud de la dosis, el tipo o el tiempo de exposición al NLP, la dosis y tipo de anticolinérgico, la edad, el tiempo de evolución o el sexo se relacionan con la severidad de los SEP.

## **2.4.2 DISEÑO**

Se seleccionaron a todos los pacientes que estuviesen internados en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez que cumplieran con los siguientes:

### **CRITERIOS DE ADMISIÓN**

- Diagnóstico de Esquizofrenia o Trastorno esquizofreniforme realizado por el médico tratante.
- Que recibiese cualquier tipo de AP a dosis fijas durante las últimas 4 semanas.
- Que recibiese, o no, anticolinérgico de manera concomitante al NLP.
- Que no se le administraran benzodiazepinas, anticonvulsivos, bloqueadores  $\beta$ , l-dopa, amantadina o cualquier otro medicamento que alterara el funcionamiento del sistema motor extrapiramidal.
- Que el médico tratante y el paciente estuviesen de acuerdo en la participación en el estudio.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Agitación extrema o falta de cooperación.
- Evidencias de que el paciente no tomaba el medicamento prescrito.

Diariamente el investigador recorría los pisos de hospitalización del hospital para coleccionar los nombres de los posibles candidatos preguntando al servicio de enfermería, una vez obtenidos los nombres de

los pacientes y sus médicos tratantes se localizó al médico y se le planteó el estudio. Si éste aceptaba se regresaba con el servicio de enfermería para solicitar que no se le administraran al paciente los medicamentos el día siguiente por la mañana hasta después que fuese evaluado por el equipo del estudio. El día de la evaluación, entre 8 y 9 de la mañana, antes de que el paciente ingiriera la dosis matutina se le explicaba el estudio y se solicitaba su cooperación, si aceptaba se realizó una evaluación con las escalas de DiMascio y S-A por un par de evaluadores independientes. Hasta ese momento los investigadores ignoraban el tratamiento que recibía el paciente.

Una vez terminada la evaluación clínica se colectaban los datos pertinentes del expediente clínico (diagnóstico, tiempo de evolución de la enfermedad; tipo, dosis y tiempo de exposición a NLP; tipo y dosis de anticolinérgico).

Para el análisis estadístico se utilizaron los estadísticos de resumen pertinentes a la índole de las variables, promedio y desviación estándar, mediana y rango, o proporciones y porcentajes. Para los contrastes se utilizó análisis de varianza y para las comparaciones múltiples, prueba "t" con corrección de Bonferroni. Las correlaciones se calcularon con el método de Pearson.

## **2.5. ESTUDIO DOBLE CIEGO ACERCA DE LA EFICIENCIA DEL BIPERIDEN vs.. LA BORNAPRINA PARA EL CONTROL DE LOS EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES INDUCIDOS POR ANTIPSICÓTICOS**

### **5.1 OBJETIVOS**

-Determinar la eficiencia del biperiden, comparado con la bornaprina, para el control de los SEP inducidos por antipsicóticos en pacientes esquizofrénicos.

### **5.2 DISEÑO**

Se trató de un estudio doble ciego controlado en 40 pacientes que manifestaban SEP inducidos por NLP y que recibieron aleatoriamente biperiden o bornaprina.

El estudio se realizó en el tercer piso del servicio de hospitalización del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez. Los médicos de dicho servicio proponían candidatos que mostraran los siguientes:

#### **CRITERIOS DE ADMISIÓN**

-Diagnóstico de Esquizofrenia o Trastorno esquizofreniforme de acuerdo a los criterios del DSM

### **III-R.**

**-Entre 18 y 50 años de edad**

**-Que recibiesen, únicamente, NLP como tratamiento farmacológico.**

**-Una calificación mínima de 2 en el apartado A de la Escala de DiMascio.**

**-Que el paciente, el familiar y el médico tratante aceptaran la participación en el estudio.**

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

**-Embarazo o probabilidad de que este se presentara durante el estudio.**

**-Recibir anticolinérgicos, benzodiazepinas, anticonvulsivos, antihistamínicos, anticonceptivos o cualquier otra droga que pudiese afectar la función del sistema motor extrapiramidal.**

**-Evidencias de alguna enfermedad física a partir de los hallazgos en la historia clínica o los exámenes de rutina.**

**-antecedente de enfermedad neurológica precedente al episodio psiquiátrico que ameritó el internamiento.**

Una vez que el médico proponía un candidato el equipo de investigadores evaluaba el caso, corroboraba el diagnóstico mediante una entrevista clínica no estructurada y el criterio de presencia de SEP (calificación >2 en el apartado A de la Escala de DiMascio). Si el paciente se consideraba adecuado en relación a los criterios expuestos se le explicaba el protocolo a él y a su familiar responsable, tras obtener la autorización verbal del médico tratante se obtenía la autorización por escrito del paciente y del familiar responsable.



Al ser incluido en el estudio el paciente recibía un número que correspondía al de un sorteo aleatorio que lo asignaba a uno de dos grupos: recibiría biperiden o bornaprina en presentación idénticas.

La dosis inicial de ambos medicamentos fue de 2 mg/d que se incrementaron en 2 mg c/4 días de acuerdo a la respuesta. Si la puntuación total en la Escala de DiMascio era  $>2$  se incrementó la dosis hasta un máximo de 12 mg/d. Si la calificación era inferior se mantuvo esa dosis hasta el final del estudio. Los pacientes recibieron la dosis final (máxima o "efectiva") durante 4 semanas al término de las cuales se dio por finalizado el estudio.

En todos los casos se pidió al médico tratante que mantuviese constante la dosis de NLP hasta donde fuese posible intentando convencerlo de que un aumento de ésta no tenía justificación ya que la presencia de SEP estaban indicando una concentración elevada de NLP en el encéfalo. Afortunadamente, solamente dos pacientes salieron del estudio porque se les incrementó la dosis de NLP.

Los pacientes eran evaluados cada 4 días por un par de evaluadores independientes con las escalas de DiMascio y S-A aunque los datos de la segunda fueron descartados porque mas del 50% de los pacientes estudiados no entendían las instrucciones y resultaron no evaluables. Todas las evaluaciones de realizaron entre 8 y 9 de mañana antes de la dosis matutina de su medicamento. Se llevó un registro preciso de "cuenta de píldoras" diario para asegurar el cumplimiento de la ejecución de la maniobra.

Para el análisis estadístico se utilizaron las medidas de resumen apropiados, promedio y desviación estándar, proporciones y porcentajes. Para los contrastes de medias se utilizó análisis de varianza para medidas repetidas y para las comparaciones múltiples, prueba "t" con corrección de Bonferroni.

## **2.6. ESTUDIO DE LA EFICACIA DE LAS DOSIS UMBRALES DE HALOPERIDOL EN EL TRATAMIENTO DE LAS PSICOSIS ESQUIZOFRÉNICAS**

### **6.1 OBJETIVOS**

-Determinar la eficiencia de las dosis umbrales de HLP vs.. las dosis convencionales en el manejo de pacientes con un brote psicótico agudo.

### **6.2 DISEÑO**

Se trata de un estudio analítico longitudinal doble ciego, es decir, un ensayo clínico controlado. Se estudió a 40 pacientes que se adecuaron a los siguientes:

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

-Diagnóstico de Trastorno esquizofrénico o Trastorno esquizofreniforme, según los criterios del

DSM-III-R (8).

-Cualquier sexo.

-Entre 18 y 50 años de edad.

-Que no hubieran estado expuestos a NLP por vía oral en el mes previo y/o a NLP de depósito en los dos meses previos.

-Puntuación  $\geq 2$  en, por lo menos, en 3 de los siguientes reactivos del BPRS (182): 1, 3, 4, 7, 8, 11, 12 y 15 en la evaluación basal.

-Puntuación  $\leq 3$  en los reactivos 9, 14, 17 y 18 del BPRS en la evaluación basal.

-Que aceptara el medicamento por vía oral.

-Que firmara la carta de consentimiento.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

-Riesgo de agresividad o suicidio (juicio del clínico).

-Que padeciera alguna enfermedad física, detectada a través de la historia clínica y los exámenes de laboratorio y gabinete de rutina (biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina y electroencefalograma).

-Embarazo.

Brevemente, se captaron los pacientes de la consulta externa y urgencias del Instituto Mexicano de Psiquiatría que eran adecuados de acuerdo a los criterios mencionados anteriormente. Las evaluaciones diagnósticas y con la escala BPRS se efectuaron por dos evaluadores independientes. Una vez que el paciente aceptaba participar en el estudio y firmaba una carta de consentimiento, se

procedía a determinar la dosis umbral de cada uno. Esto se realizó de la siguiente manera: se evaluó al paciente con la Escala de DiMascio y se inició la administración de HLP, 1 mg/día en una sola toma por la mañana; cada 4 días se evaluó con la escala de DiMascio y BPRS, entre 8 y 9 de la mañana antes de la dosis de NLP; si el paciente obtenía una puntuación inferior a 2 en el apartado "A" de la Escala de DiMascio se indicó un incremento de 1 mg/día hasta que se alcanzó dicha puntuación o se presentó una disminución > del 30% en la puntuación del BPRS con respecto al basal. En caso de que la puntuación fuera superior a 4 en la Escala de DiMascio se indicó una disminución de 1 mg/día de HLP. Se consideró dosis umbral aquella que requirió el paciente para mantenerse entre 2 y 4 puntos en el apartado "A" de la Escala de DiMascio. Una vez que se hubo determinado la dosis umbral el paciente se asignó, mediante un sorteo aleatorio, a uno de dos grupos "A" o "B". El grupo "A" recibió una toma nocturna de 20 mg de HLP en dos cápsulas idénticas. El grupo "B" recibió el mismo número de cápsulas idénticas pero con azúcar. Ambos grupos continuaron recibiendo la dosis umbral por la mañana hasta terminar el estudio. Tanto los evaluadores, como los pacientes, estaban ciegos al grupo de tratamiento. Estas maniobras se mantuvieron sin cambio durante 6 semanas al término de las cuales se dio por terminado el estudio. Durante este tiempo cada paciente fue evaluado semanalmente con las escalas BPRS y DiMascio.

En caso de insomnio se administraron 25-50 mg de levomepromazina; y, en caso de que durante la fase abierta del estudio se presentase distonía de torsión se aplicaban dosis únicas de biperiden intramuscular. Si durante la fase ciega las puntuaciones en el apartado "A" en la escala de DiMascio eran mayores de 4 se administró biperiden por vía oral hasta una dosis máxima de 12 mg/día; la regulación de este fármaco se efectuó de manera abierta. Cuando el paciente experimentó acatisia se

le indicó propranolol, iniciando con 10 mg/día hasta un máximo de 240 mg, según criterio del médico.

Ningún paciente continuó en el estudio si recibía benzodiazepina, anticolinérgicos (excepto el biperiden señalado arriba), antihistamínicos, anticonvulsivos, amantadina, bromocriptina, l-DOPA o cualquier otro fármaco que pudiera disminuir la respuesta extrapiramidal al HLP.

Para el análisis de resultados se utilizaron los estadísticos de resumen que convinieron a la distribución de los valores de cada variable. Para los contrastes se utilizó un análisis de varianza de un factor (grupo de tratamiento) para medidas repetidas, las comparaciones múltiples se realizaron con la prueba "t" de student con corrección de Bonferroni. Para calcular las correlaciones se utilizó el método de Pearson.

## **CAPÍTULO 3**

### **RESULTADOS**

#### **3.1. ESTUDIO DE VALIDEZ Y REPRODUCTIBILIDAD DE DOS INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN PARA EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES**

En las tablas 3 y 4 se muestra el %MA, el CCI y el S-B de cada uno de los apartados y de las puntuaciones totales de las escalas estudiadas. Como puede observarse, para la Escala de DiMascio, el apartado con el %MA superior fue la distonía y el que obtuvo el menor fue el que evalúa la expresión facial (88% y 67%, respectivamente). En general, las 6 variables que incluye esta escala tuvieron un alto grado de acuerdo. En contraste, para los apartados de la Escala de S-A el %MA osciló entre 53% (rueda dentada) y 80% (temblor).

Los CCI fueron relativamente altos ( $>0.7$ ) y significativos ( $p<0.05$ ) para la mayor parte de los síntomas evaluados en ambas escalas, excepto para expresión facial en la Escala de DiMascio, y rigidez del hombro, balanceo de la pierna, rigidez de la nuca y aquinesia en la Escala de S-A. Sin embargo, el S-B alcanza niveles aceptables ( $>0.7$ ) en todos los apartados de la Escala de DiMascio y en 9 de los 12 apartados de la de S-A; sólo la aquinesia, la rigidez del hombro y la de la nuca siguen mostrando coeficientes bajos de reproductibilidad.

Para las puntuaciones totales, los coeficientes de reproductibilidad, CCI y SB fueron bastante altos

en las dos escalas: 0.70 y 0.86 para la de DiMascio y 0.86 y 0.92 para la de Simpson-Angus. Los coeficientes de correlación de Pearson fueron más altos entre los evaluadores con mayor experiencia,  $r=0.80$  en la Escala de DiMascio y  $r=0.90$  en la de S-A. El promedio ( $\pm$ de) de los coeficientes de correlación de Pearson entre todos los pares posibles de evaluadores fue de  $r=0.70 \pm 0.32$  en la de DiMascio (tablas 5 y 6).

La correlación entre los puntuaciones totales de la Escala de DiMascio y la de S-A, incluyendo a todos los evaluadores y pacientes, fue de  $r=0.6$ .

En el estudio doble ciego la evaluación de SEP con la Escala de DiMascio se comportó conforme a lo esperado, el ANOVA mostró un efecto significativo del grupo de tratamiento ( $F[1,74]= 15.4$ ,  $p=0.0004$ ), del tiempo ( $F[1,74]= 25.2$ ,  $p=0.0001$ ) y de la interacción ( $F[1,74]= 15.6$ ,  $p=0.0004$ ). En la evaluación basal no existieron diferencias significativas entre los puntuaciones de los pacientes que recibieron HLP ( $0.5 \pm 0.9$ ) y los del grupo que fue tratado con CBZ ( $0.5 \pm 1.0$ ). Al final del estudio, los pacientes que estuvieron expuestos a HLP tuvieron SEP de mayor severidad que los que recibieron CBZ ( $4.0 \pm 2.4$  vs...  $0.8 \pm 1.3$ ;  $t[37]= 4.4$ ,  $p=0.0001$ ). La interacción fue significativa porque, en tanto que las puntuaciones de los pacientes tratados con HLP aumentaron significativamente ( $t[19]=5.2$ ,  $p=0.0001$ ) las del grupo de CBZ permanecieron bajas ( $t[18] < 1$ ,  $p=ns$ ).

### **3.2 ESTUDIO DE PREVALENCIA DE EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES INDUCIDOS POR ANTIPSICÓTICOS EN POBLACIÓN HOSPITALIZADA MEXICANA**

Se evaluó a 71 pacientes de los cuales 66 satisfacían los criterios de inclusión (excluidos: 1 no recibió la dosis nocturna de medicamento y el resto presento evidencias clínicas sugestivas de daño orgánico cerebral). Los datos demográficos y clínicos correspondientes a estos 66 pacientes se resumen en la tabla 7. El grupo de pacientes que recibían NLP y biperiden fue mas grande que el que recibió solamente NLP. No existieron diferencias en cuanto a la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad, la dosis diaria de NLP -expresadas en equivalentes de CPZ (63), ni en el tiempo de exposición al NLP, entre ambos grupos. EL HLP fue el antipsicótico mas frecuentemente prescrito, en ambos grupos, seguido por la perfenazina; el 45.5 % de los pacientes del grupo que no recibía biperiden tomaba dos o mas NLP en tanto que sólo el 26.5 % del otro grupo era manejado de esta manera (tabla 8).

La tabla 9 muestra la prevalencia de SEP. En general todos los efectos motores se identificaron en una alta proporción de pacientes. La distonia en el 29% de los pacientes, siendo discretamente mas frecuente en los hombres (34%) que en las mujeres (23.5%). Los pacientes que recibían biperiden mostraron un frecuencia menor que el grupo que si lo recibía (26% y 32%, respectivamente) sin que la diferencia alcanzara a ser estadísticamente significativa. La acatisia apareció en el 48% de las mujeres y en el 60% de los varones y fue tan frecuente entre los pacientes que recibían biperiden



(60%) como en los que no (50%). El parkinsonismo fue el efecto motor mas frecuente (61%), no existen diferencias entre los sexos ( mujeres 72% vs. hombres 48%) ni entre aquellos que recibían biperiden y los que no (76% vs. 46%, chi cuadrada [1] = 2.79, p=0.09).

La severidad de los SEP evaluada por cada una de las escalas se muestra en la tabla 10, tampoco en esta aproximación se detectaron diferencias entre los grupos de tratamiento ni entre los sexos.

### **3.4. ESTUDIO DOBLE CIEGO ACERCA DE LA EFICIENCIA DEL BIPERIDEN vs.. LA BORNAPRINA PARA EL CONTROL DE LOS EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES INDUCIDOS POR ANTIPSICÓTICOS**

En la tabla 11 se puede observar que las características de los sujetos de cada grupo de tratamiento fue semejante, tanto en edad, proporción por sexo como diagnóstico. Todos los pacientes alcanzaron la dosis máxima. Ambos medicamentos produjeron una disminución en la severidad de los SEP, el efecto del biperiden fue mejor que el de la bornaprina siendo la diferencia significativa únicamente en la última evaluación ( $p < 0.05$ , "t" no pareada con corrección de Bonferroni). Es necesario señalar que ninguno de los medicamentos logró suprimir los SEP, objetivo que, se supone, se persigue al administrar estos fármacos (figuras 1), los pacientes alcanzan porcentajes de mejoría de alrededor del 50% con el biperiden y solamente del 13% con la bornaprina (figura 2).

Cuando realizamos el análisis para cada uno de los síntomas parkinsonianos no encontramos diferencias entre los tratamientos. Las puntuaciones de severidad en el apartado expresión facial (tabla

12) disminuyeron a lo largo del tiempo de una manera semejante con ambas drogas pero nunca alcanzan a desaparecer. Lo mismo se observa para los apartados aquinesia (tabla 13), rigidez (tabla 14) y temblor (tabla 15).

## **5. ESTUDIO DE LA EFICACIA DE LAS DOSIS UMBRALES DE HALOPERIDOL PARA EL TRATAMIENTO DE LAS PSICOSIS ESQUIZOFRÉNICAS.**

Los datos generales de los sujetos estudiados pueden observarse en la tabla , es evidente que ambos grupos fueron similares en edad, proporción por sexo, tiempo que tardaron en alcanzar la dosis umbral y la magnitud de dicha dosis. Es de subrayarse que dicha dosis ( $3.4 \pm 1.5$  vs.  $3.9 \pm 2.5$  mg/d) es similar a la reportada por Mc Evoy y cols. (6). Aparecen, también los datos del grupo de pacientes tuvieron una mejoría  $> 35\%$  en su calificación en el BPRS antes de que pudieran detectarse efectos extrapiramidales por lo se le denominó "subumbral" y que fue de  $3.4 \pm 2.4$  mg/d.

La figura 3 indica que la evolución de los pacientes a lo largo del estudio fue similar; es decir, su respuesta terapéutica fue parecida (efecto del tratamiento  $F [1,285]= 1.4$ ,  $p= ns.$ ; efecto del tiempo  $F [7, 285]= 11.6$ ,  $p<0.0001$ ). Sin embargo, las figuras 4 y 5 permiten identificar que el grupo que recibió la dosis estándar de HLP presentó SEP de mayor severidad (efecto del tratamiento  $F [1, 246]= 29.5$ ,  $p<0.0001$ ) y que requirió dosis superiores de biperiden (efecto del tratamiento  $F [1, 209]= 27.8$ ,  $p<0.0001$ ). Llama la atención que, a pesar de recibir la llamada "dosis umbral", el grupo

con placebo requiriera la administración de anticolinérgico, en otras palabras el clínico -ciego a la maniobra terapéutica- juzgó necesario administrar "algo" que disminuyera los SEP.

Los pacientes que continuaron recibiendo, de manera abierta, la dosis con la cual presentaron una mejoría igual o superior al 35% siguieron mejorando a lo largo de las seis semanas y permanecieron sin SEP detectables (figura 6).

## CAPÍTULO 4

### 4.1 DISCUSIÓN

Las dos escalas estudiadas para evaluar SEP se comportaron de manera satisfactoria. La mayor parte de los apartados de cada una de ellas, así como las puntuaciones totales, mostraron valores altos en los indicadores de reproductibilidad interobservador. El CCI es el índice de confiabilidad más recomendable cuando, en la investigación, no todos los pacientes son evaluados por todos los observadores y el nivel de medición es, al menos, ordinal. Puesto que el cálculo de este coeficiente toma en cuenta la magnitud de las diferencias entre los observadores, resulta inferior que el %MA. El porcentaje de la varianza explicado por la falta de acuerdo en las puntuaciones totales entre los observadores ( $1 - \text{CCI} \times 100$ ) fue del 30% para la Escala de DiMascio y del 14% para la de S-A; es decir, solamente una pequeña fracción de la variabilidad entre las puntuaciones observadas obedece al desacuerdo entre los evaluadores. Estos parámetros son bastante satisfactorios para escalas que involucran la subjetividad y el grado de entrenamiento de los evaluadores.

Los promedios y los rangos de variación de los coeficientes de Pearson entre los pares de evaluadores en la Escala de S-A, son muy semejantes a los reportados por los autores de la escala (205), excepto para el apartado reflejo glabellar que debería excluirse en una versión posterior modificada pues en este estudio la correlación resultó perfecta, igual que el %MA, ya que estuvo ausente en todos los pacientes evaluados.

Además, los coeficientes de reproductibilidad de las escalas utilizadas en esta investigación son similares, y en algunos apartados resultan superiores a los de otras escalas de aparición más reciente (211).

Dado que en este estudio se evaluó un número reducido de pacientes, la probabilidad de que los coeficientes de reproductibilidad resultaran altos y significativos, en particular el CCI, era menor que si la población evaluada hubiese sido más grande. En otras palabras, el hecho de que con este reducido número de pacientes los coeficientes de reproductibilidad resulten elevados y significativos, proporciona una cierta seguridad acerca de su utilidad. Si la población hubiera sido más grande, es probable que la magnitud del coeficiente fuese similar, aunque aumentaría la significancia estadística.

La clara diferencia entre las puntuaciones finales de los pacientes que recibieron HLP, un AP con un alto potencial para producir SEP, y aquellas de los pacientes que recibieron CBZ, que teóricamente no producen SEP, corrobora la validez de la Escala de DiMascio. La correlación entre las calificaciones obtenidas en esta escala y aquellas obtenidas en la de S-A, aunque no muy alta, indica que evalúan variables semejantes. Es relativamente fácil de entender la magnitud del coeficiente de correlación ( $r=0.6$ ) si se recuerda que la Escala de S-A evalúa, principalmente, síntomas parkinsonianos en tanto que la de DiMascio hace énfasis en la evaluación de las distonias de torsión y en los componentes de la acatisia.

La magnitud de los coeficientes de reproductibilidad observados permite recomendar el uso de los instrumentos utilizados en este estudio para investigadores que contemplan, entre sus objetivos, la

determinación de la presencia y la severidad de los SEP.

La Escala de DiMascio es recomendable para aquellos casos en los que interesa una evaluación global de todos los SEP agudos, por su brevedad, facilidad de aplicación e inclusión de apartados, que evalúan las distonías de torsión y la acatisia.

En contraste, la Escala de S-A se ocupa detalladamente del síndrome parkinsonico, únicamente presta atención a los datos objetivos de la acatisia e ignora a las distonía de torsión. Esta características la hacen propia para aquellas investigaciones en las que el principal foco de atención sea el síndrome parkinsonico medicamentoso.

En el estudio acerca de la prevalencia y del control de los SEP observamos que, en nuestra población la frecuencia con la que se presentan estos efectos es superior a la reportada para los anglosajones pero similar a la referida para grupos asiáticos (31). La prevalencia de distonías es discretamente superior en los hombres (34%) que en las mujeres (23%), en tanto que el parkinsonismo es un poco mas frecuente en la mujeres que en los hombres (72% vs. 50%). Los resultados deben tomarse con precaución pues se trata de un estudio transversal en el que las maniobras terapéuticas se asignaron por el médico tratante "*ad hoc*"; es decir, es probable que los pacientes que recibieron anticolinérgico tuviesen una mayor sensibilidad a los NLP y esa circunstancia llevó al médico a prescribirle anticolinérgicos, dada su alta sensibilidad para desarrollar estos efectos, la dosis utilizada de BPD resultaba insuficiente. De cualquier manera es evidente que el efecto buscado de esta maniobra - suprimir los SEP- fue en una alta proporción de casos ineficiente. Queda la duda de que hubiese

sucedido si las dosis prescritas llegaran a la cantidad máxima recomendada. Hacia este tópico es que se dirigió el siguiente estudio doble ciego de la eficiencia del biperiden comparado con bormaprina para el control de estos efectos.

El punto que más llama la atención del estudio es que las dosis máximas recomendadas de biperiden y de bormaprina (12 mg/d, ambos) aunque disminuyen significativamente la severidad de los SEP no alcanzan a suprimirlos.

Hace algunos años Itoh y cols. (108) observaron que los SEP aparecen cuando los niveles séricos de HLP rebasan los 10 pmol/ml de suero. Por su lado, Tune y cols. (224, 225) encontraron que solamente aquellos pacientes con niveles séricos de actividad anticolinérgica por arriba del equivalente a 10 pmol de atropina/ml obtenían beneficio de los anticolinérgicos y que la correlación entre la dosis de anticolinérgico administrada y la actividad sérica es bastante baja. Aunque en estos reportes nunca se especifica si el beneficio es la supresión de los SEP o simplemente una disminución en la severidad, puede inferirse que los autores consideraron como éxito terapéutico cuando la puntuación total de la Escala de DiMascio era igual o < que 2. Pocos pacientes del grupo que recibió biperiden en nuestro estudio presentaron este beneficio (10%), en el resto la severidad disminuyó en un 50% en promedio pero continuaba dentro de los niveles clínicamente relevantes (DiMascio > 2). A lo largo del estudio nunca se detectaron efectos indeseables significativos de ninguno de los medicamentos y la frecuencia cardíaca se mantuvo en los rangos presentados en el nivel basal. Lo anterior nos lleva a proponer que las dosis recomendadas son insuficientes y que podría incrementarse el límite superior. El principal riesgo de administrar anticolinérgicos es el síndrome de intoxicación antimuscarínica en

el que se observa: taquicardia, piel y mucosas secas, retención urinaria, confusión mental y delirium. Antes de que la concentración sérica llegue a la magnitud necesaria para producir confusión mental se presenta la taquicardia por lo que resultaría relativamente sencillo elevar la dosis de biperiden y evitar la intoxicación con la simple medida de registrar el pulso. En el documento de consenso de la OMS (234) se hace referencia a que la utilización de anticolinérgicos puede antagonizar el efecto terapéutico de los NLP por lo que recomienda cautela en el uso de estos. En nuestro estudio no se evaluó la severidad de la sintomatología psiquiátrica pero uno de los criterios para que el paciente saliese del estudio era que su cuadro psiquiátrico se agravase, nunca fue necesario sacar a algún sujeto por esta condición. De manera indirecta el comportamiento de los pacientes estudiados sugiere que tal deterioro en la respuesta antipsicótica es poco frecuente si acaso se presenta. Existen datos acerca de la administración de dosis elevadas de anticolinérgicos (hasta 45 mg de trihexifenidil) en pacientes con distonias tardías (72) en los que tampoco se observa un deterioro significativo de la sintomatología psiquiátrica de los pacientes. Los resultados del estudio de dosis umbrales (*vide infra*) en el que se evalúa sistemáticamente el estado psiquiátrico del paciente indican que los pacientes que empiezan a recibir el anticolinérgico cuando presentan SEP clínicamente significativos, mejoran tanto como aquellos que no lo reciben. Éste es otro dato que nos lleva junto, con otros autores (21, 188), a cuestionar esta recomendación de la OMS.

En otras palabras, las dosis bajas de antipsicóticos y una dosis suficiente de anticolinérgico son las mejores alternativas para el control del síndrome parkinsonico. El problema es saber cual es la magnitud que debe tener la dosis de cada medicamento en cada paciente. Los datos de estos estudios apoyan la observación de que las dosis altas de NLP de ninguna manera son superiores -en su efecto



terapéutico- a las dosis bajas; mas aún, los datos sugieren que las dosis bajas pueden ser más eficaces. Es decir, producen el mismo efecto terapéutico pero los SEP asociados son de menor magnitud.

Un hecho que llama la atención en el estudio de las dosis umbrales de HLP es que conforme transcurre el tiempo del tratamiento aquellos pacientes que sólo reciben la dosis umbral requieran anticolinérgico (figura 5), esto nos lleva a pensar que una dosis de esta magnitud producen concentraciones cerebrales altas conforme se acumulan en los tejidos con amplio contenido graso. La observación -suponemos- tiene implicaciones trascendentes, pues significaría que es posible que algunos pacientes alcancen concentraciones cerebrales suficientes para obtener el beneficio terapéutico si se les da el tiempo suficiente. De hecho, una observación interesante es que en este estudio una alta proporción de los sujetos que ingresaron al protocolo fueron excluidos por presentar una disminución mayor del 30% en su calificación del BPRS a pesar de que no alcanzaron su dosis umbral. La observación está de acuerdo con los hallazgos del grupo de Farde y cols. (75, 76) en la que reportan que solamente es necesaria la ocupación de un 65 % de los receptores de  $D_2$  para que se presente la respuesta antipsicótica y los datos de los estudios postmortem en pacientes con Enfermedad de Parkinson que indican que debe desaparecer más del 80% de las neuronas dopaminérgicas estriatales para que se presenten síntomas extrapiramidales (146). Entonces, puede ser de gran utilidad esta pequeña diferencia entre la ocupación de receptores  $D_2$  indispensable para el efecto antipsicótico y el mínimo de actividad dopaminérgica para que se presenten síntomas parkinsónicos, al menos con los AP típicos. El clínico podría prescribir una dosis tal de NLP que produzca SEP apenas perceptibles con la cual se puede presentar el efecto terapéutico. Otro punto que es necesario enfatizar es que el tiempo de administración del NLP es fundamental para observar

la respuesta antipsicótica. El punto de mayor discrepancia con el estudio de Mc Evoy y cols. (149, 150) es el tiempo que se dejó transcurrir entre los cambios de dosis; con la estrategia de incrementarla cada cuatro días se observó un número importante de pacientes con una mejoría clínicamente significativa que no fue reportado por dicho autor. Estos datos permiten proponer que más que la magnitud de la dosis es el tiempo de administración del NLP el factor de mayor relevancia para evaluar la respuesta antipsicótica.

A nuestro juicio, la aproximación farmacológica más razonable para el tratamiento de las psicosis esquizofrénica es:

- a) Iniciar el tratamiento con antipsicóticos a dosis bajas e incrementarlas poco a poco hasta el momento en el que se observen los beneficios terapéuticos o datos de un síndrome parkinsoniano.
- b) Instruir al paciente y a los familiares acerca de los síntomas secundarios que podrían presentarse haciendo énfasis en que carecen de efectos a largo plazo.
- c) Prescribir biperiden o benzodiazepinas parenterales para que se apliquen inmediatamente en caso de distonía de torsión.
- d) Si aparecen síntomas subjetivos de acatisia indicar, de primera instancia propranolol (10 a 60 mg repartidos en 3 tomas), si resultara ineficaz cambiarlo por clonazepan (iniciar con 0.5 mg tres veces al día y, en caso necesario, incrementar la dosis hasta 2 mg por toma).

e) Al detectarse síntomas parkinsonianos clínicamente significativos iniciar la administración de biperiden, 2 mg/d e incrementarlo en 2 mg diarios -repartidos en 3 tomas- hasta lograr el efecto deseado vigilando la frecuencia cardíaca, no aumentar la dosis si ésta última variable fisiológica sobrepasa las 130 sístoles/min.

f). Si las medidas anteriores son insuficientes debe considerarse el cambio de NLP por uno con una alta actividad anticolinérgica (vg, tioridazina o clozapina) o una baja afinidad por los receptores dopaminérgicos (vg, benzamidas tipo sulpiride o metoclopramida).

En el estudio de dosis umbrales de HLP observamos que la acatisia es el primer SEP que aparece y que se presenta en pacientes que reciben dosis tan bajas como 1 mg de haloperidol/día (ver tabla 17); según los datos, el 100% de 20 pacientes experimentó el síntoma con dosis iguales o menores que 5 mg/día.

Los resultados sugieren que si se espera -por lo menos- el doble de la vida media plasmática del HLP muchos pacientes presentan una respuesta antipsicótica satisfactoria aún con dosis subumbrales.

Hasta el momento, todos los estudios con esta aproximación se han realizado con HLP, es necesario explorar si esta relación (dosis- respuesta) es útil en el manejo del paciente psicótico con otros NLP potentes como la trifluoperazina (TFZ), una fenotiazina con una potencia antidopaminérgica alta, que se utiliza con bastante frecuencia en el tratamiento de los cuadros psicóticos.

## **CONCLUSIONES**

Las escalas de DiMascio y de Simpson-Angus en la versión traducida son instrumentos confiables para la evaluación de los SEP secundarios al uso de antipsicóticos. La primera es mas sencilla pero incluye un apartado para la evaluación de la distonía de torsión y uno para acatisia. La segunda es más completa para la evaluación del síndrome parkinsonico.

La prevalencia de SEP en nuestra población es superior a la reportada en la literatura, especialmente del parkinsonismo; además, las dosis recomendadas de bornaprina y de biperiden disminuyen la severidad de los SEP secundarios al uso de antipsicóticos pero usualmente no los suprimen. Una alternativa para el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos que requieren tratamiento crónico es el concepto de las dosis umbrales. Al menos con el HLP esta estrategia es tan efectiva como las dosis recomendadas pero produce menos efectos extrapiramidales.

**TABLA 1**

**ANTIPSICÓTICOS Y RECEPTORES**

DROGA	D2**	M**	H1+	ALFA-1+	ALFA-2*
ESPIPERONA	0.2	2700.0	480.0	1.2	660.0
CLORPROMAZINA	8.0	70.0	9.0	2.8	750.0
TIORIDAZINA	28.0	18.0	16.0	5.0	800.0
FLUFENAZINA	0.8	1900.0	21.0	9.0	1550.0
HALOPERIDOL	4.0	24000.0	1900.0	6.1	3800.0
TRIFLUOPERAZINA	2.6	660.0	62.0	24.0	2600.0
CLOZAPINA	180.0	12.0	2.8	9.0	180.0

\*Kd (nM) \*\*N. CAUDADO +CORTEZA FRONTAL

*Richelson E: Eur J Pharmacol 108:187, 1984*

**TABLA 2**

**COCIENTE ANTI 5HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> DE ANTIPSICÓTICOS  
pK<sub>i</sub> CORTEZA/ESTRIADO DE RATA**

DROGA	TIPO	5-HT <sub>2</sub> /D <sub>2</sub>	SEP
PIPAMPERONA	ATÍPICO	1.34	-
RISPERIDONA*	ATÍPICO	1.29	-
AMPEROZIDA	ATÍPICO	1.26	-
SETOPERONA	ATÍPICO	1.20	-
CLOZAPINA	ATÍPICO	1.19	-
CLORPROMAZINA	TÍPICO	1.02	+
TIORIDAZINA	TÍPICO	1.02	+/-
TRIFLUOPERAZINA	TÍPICO	0.95	+++
FLUFENAZINA	TÍPICO	0.94	+++
PERFENAZINA	TÍPICO	0.93	+++
HALOPERIDOL	TÍPICO	0.86	+++
PIMOZIDE	TÍPICO	0.89	+++

*mod. Meltzer HY y cols, Psychopharmacol Bull 25: 390, 1989.*

*\*Leysen y cols, Mol Pharmacol 41: 494, 1992.*

**TABLA 3**

**ESCALA DE DIMASCIO: REPRODUCTIBILIDAD**

VARIABLE	% MÁXIMO ACUERDO	CORRELACIÓN INTRACLASE*	SPEARMAN-BROWN
EXPRESIÓN FACIAL	67	0.50	0.70
TEMBLOR	77	0.52	0.70
AQUINESIA	75	0.79	0.80
RIGIDEZ	75	0.78	0.88
ACATISIA	72	0.71	0.83
DISTONÍA	88	0.75	0.86

\*  $p < 0.05$

**TABLA 4**

**ESCALA DE SIMPSON-ANGUS: REPRODUCTIBILIDAD**

VARIABLE	% MÁXIMO ACUERDO	CORRELACIÓN INTRACLASE	SPEARMAN-BROWN
MARCHA	72	0.85*	0.92
CAIDA DEL BRAZO	63	0.81*	0.89
RIGIDEZ DEL HOMBRO	60	0.41*	0.58
RIGIDEZ DEL CODO	70	0.70*	0.82
RIGIDEZ DE LA MUÑECA	60	0.72*	0.83
RUEDA DENTADA	53	0.85*	0.92
BALANCEO DE LA PIERNA	60	0.81*	0.75
RIGIDEZ DE LA NUCA	63	0.24	0.38
TEMBLOR	80	0.84*	0.91
ACATISIA	68	0.81*	0.90
SALIVACIÓN	73	0.82*	0.90
AQUINESIA	63	0.47*	0.64
GOLPE EN LA GLABELA	100	1.00*	1.00

\*  $p < 0.05$

**TABLA 5**

**ESCALA DE DIMASCIO  
REPRODUCTIBILIDAD INTEROBSERVADOR**

	<b>E 2</b>	<b>E 3</b>	<b>E 4</b>	<b>E 5</b>	<b>E 6</b>	<b>E 7</b>	<b>E 8</b>
<b>E 1</b>	0.8	0.7	0.7	0.7	0.2	0.5	0.5
<b>E 2</b>	--	0.5	0.8	0.5	0.5	0.5	0.5
<b>E 3</b>	--	--	0.5	0.5	0.6	0	0.6
<b>E 4</b>	--	--	--	0.5	0.5	0.9	0.9
<b>E 5</b>	--	--	--	--	0.6	0.2	0.6
<b>E 6</b>	--	--	--	--	--	0.6	0.5
<b>E 7</b>	--	--	--	--	--	--	0.8

**E 1 y E 2: EVALUADORES EXPERIMENTADOS  
E 3-E 8: RESIDENTES**

**TABLA 6**

**ESCALA DE SIMPSON-ANGUS  
REPRODUCTIBILIDAD INTEROBSERVADOR**

	<b>E 2</b>	<b>E 3</b>	<b>E 4</b>	<b>E 5</b>	<b>E 6</b>	<b>E 7</b>	<b>E 8</b>
<b>E 1</b>	0.9	0.5	0.4	0.3	0.6	0.3	0.4
<b>E 2</b>	--	0.5	0.4	0.5	0.6	0.7	0.6
<b>E 3</b>	--	--	0.5	0.4	0.6	0.5	0.3
<b>E 4</b>	--	--	--	0.5	0.5	0.5	0.5
<b>E 5</b>	--	--	--	--	0.7	0.5	0.6
<b>E 6</b>	--	--	--	--	--	0.5	0.6
<b>E 7</b>	--	--	--	--	--	--	0.6

**E 1 y E 2: EVALUADORES EXPERIMENTADOS  
E 3-E 8: RESIDENTES**

**TABLA 7**

**EFFECTOS EXTRAPIRAMIDALES, NLP y BPD**

GRUPO	n	EDAD** (AÑOS)	ENFERMEDAD* (AÑOS)	Eq CPZ/d*	BPD mg/d*	DURACIÓN NLP ** (días)
MUJERES NLP	11	31±10	7.5; 0.06-18	1111±875	---	19; 8-295
MUJERES NLP+BPD	20	32±9	5.0; 0.01-34	933±473	5.4±1.3	28; 6-1737
HOMBRES NLP	17	29±9	3.0; 0.05-15	1079±758	---	11; 4-64
HOMBRES NLP+BPD	18	28±7	6.5; 0.06-25	1011±416	5.1±1.2	14; 5-112
TOTAL NLP	28	29±9.5	3.0; 0.05-18	1093±790	---	21; 4-295
TOTAL NLP+BPD	38	30±8	5.0; 0.01-34	970±443	5.3±1.3	17; 5-1731

\*X±DE

\*\*Md; rango

**TABLA 8**

**NEUROLEPTICOS UTILIZADOS**

GRUPO	n	HLP	PFZ	OTROS	2 o más
MUJERES NLP	11	73%	9%	18%	56%
MUJERES NLP+BPD	20	70%	10%	20%	25%
HOMBRES NLP	17	65%	23%	12%	35%
HOMBRES NLP+BPD	18	90%	5%	5%	28%
TOTAL NLP	28	69%	16%	15%	45%
TOTAL NLPD+BPD	38	80%	7.7%	12%	26%



**TABLA 9**

**PREVALENCIA DE EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES**

<b>GRUPO</b>	<b>n</b>	<b>DISTONIA*</b> n (%)	<b>ACATISIA**</b> n (%)	<b>PARKINSON***</b> n (%)
<b>MUJERES NLP</b>	11	3 (27)	4 (36)	7 (64)
<b>MUJERES NLP+BPD</b>	20	4 (20)	12 (60)	16 (80)
<b>HOMBRES NLP</b>	17	6 (35)	10 (59)	12 (71)
<b>HOMBRES NLP+BPD</b>	18	6 (33)	11 (61)	5 (28)
<b>TOTAL NLP</b>	28	9 (32)	14 (50)	15 (46)
<b>TOTAL NLPD+BPD</b>	38	10 (26)	23 (60)	29 (76)

\* ESPASMOS MUSCULARES EN LOS ÚLTIMOS 14 DÍAS

\*\* PUNTUACIÓN >1, APARTADO 2 DE E. DIMASCIO

\*\*\* PUNTUACIÓN >2, APARTADO 1 DE E. DIMASCIO

**TABLA 10**

**SEVERIDAD DE EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES**

<b>GRUPO</b>	<b>n</b>	<b>DIMASCIO</b>	<b>S-A</b>
<b>MUJERES NLP</b>	11	4.3±3.0	7.0±4.1
<b>MUJERES NLP+BPD</b>	20	5.3±2.5	10.9±5.5
<b>HOMBRES NLP</b>	17	5.1±3.0	9.7±6.0
<b>HOMBRES NLP+BPD</b>	18	5.1±2.6	9.0±5.7
<b>TOTAL NLP</b>	28	4.6±3.0	8.5±5.2
<b>TOTAL NLPD+BPD</b>	38	5.2±5.5	9.4±5.6

**TABLA 11**

**ENSAYO BORNAPRINA VS BIPERIDEN**

<b>GRUPO</b>	<b>n</b>	<b>MUJERES n (%)</b>	<b>EDAD (años) X ± DE</b>	<b>SOC* n (%)</b>	<b>HLP n (%)</b>
<b>BNP</b>	<b>20</b>	<b>11 (55)</b>	<b>26 ± 5</b>	<b>2 (10)</b>	<b>18 (90)</b>
<b>BPD</b>	<b>20</b>	<b>10 (50)</b>	<b>26 ± 7</b>	<b>3 (15)</b>	<b>17 (85)</b>

\* SÍNDROMES ORGÁNICOS CEREBRALES

\*\* PACIENTES QUE RECIBIAN HALOPERIDOL

**TABLA 12**

**BNP Y BPD EN EL PARKINSON MEDICAMENTOSO  
EXPRESIÓN FACIAL**

<b>GRUPO</b>	<b>BASAL</b>	<b>4 mg</b>	<b>6 mg</b>	<b>8 mg</b>	<b>10 mg</b>	<b>12 mg</b>
<b>BNP (n= 20)</b>	<b>1.4±0.7</b>	<b>1.2±0.8</b>	<b>0.9±0.8</b>	<b>0.9±0.8</b>	<b>0.8±0.7</b>	<b>0.6±0.6*</b>
<b>BPD (n= 20)</b>	<b>1.5±0.6</b>	<b>1.3±0.7</b>	<b>1.2±0.7</b>	<b>1.2±0.8</b>	<b>1.0±0.8</b>	<b>0.8±0.6*</b>

ANOVA: EFECTO DEL Tx F(1, 266)= 2.85; p= 0.09

EFECTO DE TIEMPO F(6, 266)= 7.08; p= 0.0001

INTERACCIÓN F < 1; \*p<0.05 "t" vs basal, Bonferroni

**TABLA 13**  
**BNP Y BPD EN EL PARKINSON MEDICAMENTOSO**  
**AQUINESIA**

GRUPO	BASAL	4 mg	6 mg	8 mg	10 mg	12 mg
<b>BNP</b> (n= 20)	1.4±0.4	1.1±0.6	0.9±0.5	1.4±0.7	0.8±0.7	0.7±0.7*
<b>BPD</b> (n= 20)	1.6±0.9	1.4±0.8	1.2±1.0	2.3±1.5	1.3±0.9	1.2±0.9*

ANOVA: EFECTO DEL Tx F(1, 266)= 4.3; p= 0.04  
 EFECTO DE TIEMPO F(6, 266)= 6.9; p= 0.0001  
 INTERACCIÓN F < 1; \*p<0.05 "t" vs basal, Bonferroni

**TABLA 14**  
**BNP Y BPD EN EL PARKINSON MEDICAMENTOSO**  
**RIGIDEZ**

GRUPO	BASAL	4 mg	6 mg	8 mg	10 mg	12 mg
<b>BNP</b> (n=20)	1.7±0.6	1.8±0.5	1.4±0.6	1.1±0.8	1.0±0.8	0.8±0.5*
<b>BPD</b> (n=20)	1.8±0.9	1.4±0.8	1.3±1.0	2.3±1.5	1.3±0.9	1.2±0.5*

ANOVA: EFECTO DEL Tx F(1, 266)= 1.4; p= 0.24  
 EFECTO DE TIEMPO F(6, 266)= 2.9; p= 0.01  
 INTERACCIÓN F < 1; \*p<0.05 "t" vs basal, Bonferroni

**TABLA 15**  
**BNP Y BPD EN EL PARKINSON MEDICAMENTOSO**  
**TEMBLOR**

GRUPO	BASAL	4 mg	6 mg	8 mg	10 mg	12 mg
<b>BNP</b> (n= 20)	1.0±0.7	1.1±0.8	0.8±0.6	0.8±0.8	0.8±0.7	0.8±0.5*
<b>BPD</b> (n= 20)	0.9±0.8	1.1±0.8	1.3±1.0	0.8±0.8	0.8±0.8	0.8±0.5*

ANOVA: EFECTO DEL Tx F < 1  
 EFECTO DE TIEMPO F(6, 266) = 3.3; p = 0.004  
 INTERACCIÓN F < 1; \*p < 0.05 't' vs basal, Bonferroni

**TABLA 16**

**ESTUDIO DOSIS UMBRALES DE HALOPERIDOL**

GRUPO	EDAD* (años)	SEXO (M/H)	DIAS PARA D.U.*	D. U. HLP (mg/d)*
HLP	29.8±8.1	2/18	17.5±10.1	3.4±1.5
PLACEBO	30.4±9.4	4/16	18.9± 9.8	3.9±2.5
SUBUMBRALES	30.8±6.9	8/17	-----	3.4±2.4 **
*MEDIA±D.E.		**MEJORIA ≥ 35%		

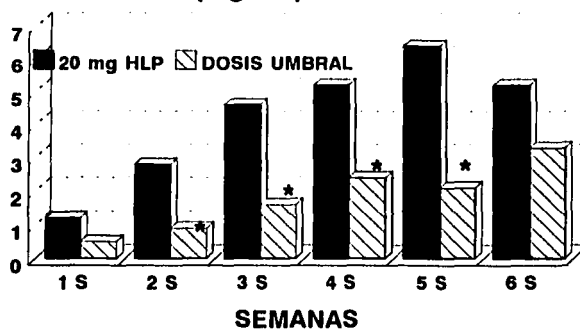
**TABLA 17**

**ACATISIA**

<b>HALOPERIDOL mg/d</b>	<b>n</b>	<b>PACIENTES CON ACATISIA n (%)</b>
<b>1</b>	<b>19</b>	<b>7 (37)</b>
<b>2</b>	<b>17</b>	<b>8 (47)</b>
<b>3</b>	<b>12</b>	<b>8 (67)</b>
<b>4</b>	<b>10</b>	<b>8 (80)</b>
<b>5</b>	<b>7</b>	<b>3 (43)</b>
<b>6</b>	<b>4</b>	<b>3 (75)</b>

**FIGURA 5**

**BIPERIDEN (mg/día)**



ANOVA: EFECTO DEL TIEMPO "F"(5,209)= 6.32;  $p < 0.0001$

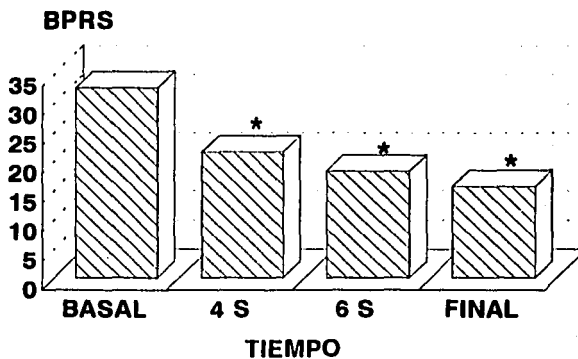
EFECTO DEL Tx "F"(1,209)=27.80;  $p < 0.0001$

INTERACCION "F"(5,209);  $p = 0.3$

\*  $p < 0.05$ , "t" de Bonferroni

**FIGURA 6**

**DOSIS SUBUMBRALES DE HALOPERIDOL**

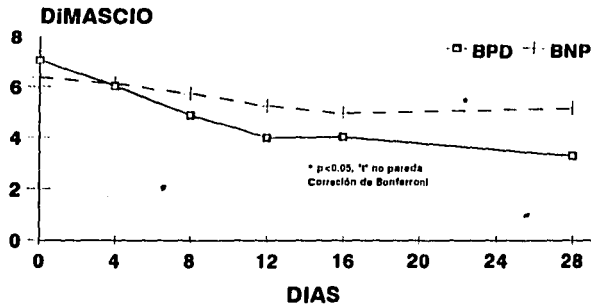


$F(3,54) = 37.6$ ,  $p < 0.0001$

\* $p < 0.05$  vs BASAL ("t" pareada, Bonferroni)

**FIGURA 1**

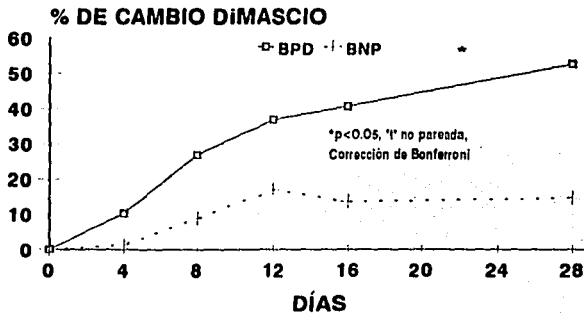
**SEVERIDAD DE EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES**



ANOVA: EFECTO DEL TIEMPO (5,223)  $p < 0.0001$   
EFECTO DEL TRATAMIENTO (5,223)  $p = 0.0087$   
INTERACCIÓN (5,223)  $p = 0.0320$

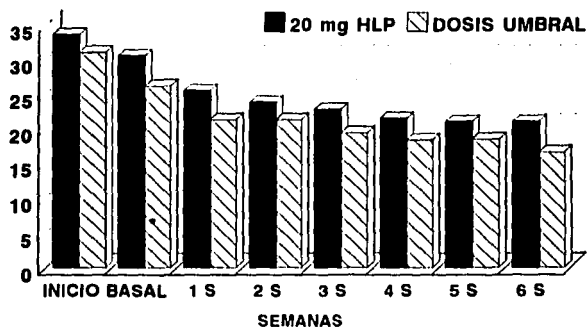
**FIGURA 2**

**CAMBIO EN LOS EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES**



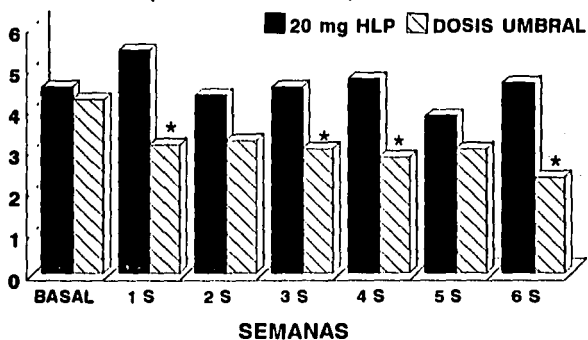
ANOVA: EFECTO DEL TIEMPO (4,185)  $p = 0.0059$   
EFECTO DEL TRATAMIENTO (1,185)  $p = 0.0001$   
INTERACCIÓN (4,185)  $p = 0.568$

**FIGURA 3**  
**BPRS**



ANOVA: EFECTO DEL TIEMPO "F"(7,285)=11.6;  $p < 0.0001$   
 EFECTO DEL Tx "F"(1,285)=1.4; NS  
 INTERACCIÓN "F"(7,285) < 1

**FIGURA 4**  
**DiMASCIO (PARKINSONISMO)**



ANOVA: EFECTO DEL TIEMPO "F"(6,246)=1.8;  $p = < 0.08$   
 EFECTO DEL Tx "F"(1,246)=29.5;  $p < 0.0001$   
 INTERACCIÓN "F"(7,246);  $p = 0.16$

\*  $p < 0.05$ , "t" de Bonferroni

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**



## REFERENCIAS

1. Addonizio G. Rapid Induction of Extrapyramidal Side Effects with Combined Use of Lithium and Neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol* 5:296-298, 1985.
2. Addonizio G y cols. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Acta Psychiat Scand* 123:47-55, 1988.
3. Adler LA, Angrist B, Reiter S y cols. Neuroleptic-Induced Acathisia: A Review. *Psychopharmacol* 97:1-11, 1989.
4. 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.
5. Adler LA, Duncan E, Kim A. y cols. Akathisia: Selective  $\beta$  Blockers and Rating Instruments. *Psychopharmacol Bull.* 25:451-456, 1989.
6. Adler LE, Pecevich M, Nagamoto H. Bereitschaftspotential in Tardive Dyskinesia. *Movem Dis* 4:105-112, 1989.
7. Alpert M, Diamond F, Kesselman M. Correlation Between Extrapyramidal and Therapeutic Effects of Neuroleptics. *Compreh Psychiat* 18:333-336, 1977.
8. American Psychiatry Association: Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders. Third edition revised. American Psychiatric Association, Washington, 1987.
9. Andreasen NC. Positive vs. Negative Schizophrenia: A Critical Evaluation. *Schizophren Bull* 11:380-389, 1985.
10. Arana GW, Goff DC, Baldessarini RJ y cols. Efficacy of Anticholinergic Prophylaxis for Neuroleptic-Induced Acute Dystonia. *Am J Psychiatry* 145:993-996, 1988.
11. Avissar S, Schreiber G. Muscarinic Receptor Subclassification and G-Proteins: Significance for Lithium Action in Affective disorders and for the Treatment of the Extrapyramidal Side Effects of Neuroleptics. *Biol Psychiatry* 26:113-130, 1989.
12. Awouters F, Niemegeers CJE, Janssen PAJ. "Tardive" Dyskinesia: Etiological and Therapeutic Aspects. *Pharmacopsychiat* 23:33-37, 1990.

13. Axelsson R. On the Serum Concentrations and Antipsychotic Effects of Thioridazine, Thioridazine Side-Chain Sulfoxide and Thioridazine Side-Chain Sulfone, in Chronic Psychotic Patients. *Curr Ther Res* 21:587-605, 1977.
14. Appelbaum PS. The Right to Refuse Treatment with Antipsychotic Medications: Retrospect and prospect. *Am J Psychiatry* 145:413-419, 1988.
15. Ayd FJ. A Survey of Drug-Induced Extrapyrarnidal Reactions. *JAMA* 175: 102-108, 1961.
16. Babiker E. Noncompliance in Schizoprhenia. *Psychiatr Dev* 4:329-337, 1986.
17. Baker LA, Cheng LY, Amara IB. The Withdrawal of Benztropine Mesylate in Chronic Schizophrenic Patients. *Brit J Psychiatry* 143:584-590, 1983.
18. Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH: Significance of Neuroleptic Dose and Plasma Levels in the Pharmacological Treatment of Psychosis. *Arch Gen Psychaitry* 45: 79-91, 1988.
19. Band-Lu R, Chen-Ko H, Lin W-L y cols. CSF Neurochemical Study of Tardive Dyskinesia. *Biol Psychiatry* 25: 717-724, 1989.
20. Barnes TRE. A Rating Scale for Drug-Induced Akathisia. *Brit J Psychiatry* 154:672-676, 1989.
21. Barnes TRE. Comment on the WHO Consensus Statement. *Brit J Psychaitry* 156:413-414, 1990.
22. Barnes TRE. Drug-Induced Movement Disorders. *Physician* 23:731-733, 1984.
23. Barnes TRE, Braude WM. Akathisia variants and tardive dyskinesia. *Arch Gen Pyschiatry* 42:874-878, 1985.
24. 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.
25. Barnes TRE, Liddle PF, Curson DA y cols.. Negative Symptoms, Tardive Dyskinesia and Depression in Chronic Schizophrenia. *Brit J Psychiatry* 155 (suppl 7):99-103, 1989.
26. Bartels M, Gaertner HJ, Golfinopoulos G. Acathisia-syndrome: Involvemente of noradrenergic mechanisms. *J Neural Trans* 52:33-39,

1981.

27. Bathien N, Koutlidis RM, Rondot P. EMG Patterns in Abnormal Involuntary Movements Induced by Neuroleptics. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 47:1002-1008, 1984.

28. Berkick C. Methysergide-induced akathisia *Clin Neuropharmacol* 11:87-89, 1988.

29. Betermiez P, Delahousse J, Pedinielli JL. Les Anti-Cholinergiques au Cours des Traitments Neuroleptiques. *Encéphale* 12:169-174, 1986.

30. Bhugra D, Baker S. State-Dependent Tardive Dyskinesia. *J Nerv Ment Dis* 178: 720, 1990.

31. Binder R, Levy R. Extrapyrarnidal Reactions in Asians. *Am J Psychiatry* 138:1243, 1981.

32. Black JL, Richelson E. Antipsychotic Drugs: Prediction of Side-Effects Profile Based on Neuroreceptor Data Derived from Human Brain Tissue. *Mayo Clin Procc* 62:369-372, 1987.

33. Borinson RL y cols: Risperidone: Clinical Safety and Efficacy in Schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 28:213-218, 1992.

34. Borinson PL, Hibi A, Blowers AJ, Diamond BL. Antipsychotic Drug Action: Clinical, Biochemical and Pharmacological Evidence for Site Specificity of Action. *Clin Neuropharmacol* 6:137-150, 1983.

35. Bowers MB. Cerebrospinal Fluid Homovanillic Acid and Hypokinetic Side-Effects of Neuroleptics. *Psychopharmacol* 85:184-186, 1985.

36. Boyer WF, Bakalar NH, Lahe CR. Anticholinergic Prophylaxis of Acute Haloperidol-Induced Acute Dystonic Reactions. *J Clin Psychopharmacol* 7:164-166, 1987.

37. Brown KW, Glen SE, White T. Low Serum Iron Status and Akathisia. *Lancet* 1:1234-1236, 1987.

38. Brown P. Review: Drug-Induced Akathisia in Medical and Surgical Patients. *Intl J Psychiatry Med* 18: 1-15, 1988.

39. Burnett GB, Prange AJ, Wilson IC y cols. Adverse Effects of Anticholinergic Antiparkinsonian Drugs in Tardive Dyskinesia. *Neuropsychobiol* 6:109-120, 1980.

40. Bylund DB. Interactions of Neuroleptic Metabolites with

Dopaminergic, Alpha Adrenergic, and Muscarinic Cholinergic Receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 217:81-86, 1981.

41. Caligiuri MP, Lohr JB. A Potential Mechanism Underlying the Voluntary Suppression of Tardive Dyskinesia. *J Psychiat Res* 23:257-266, 1989.

42. Caligiuri MP, Lohr JB, Bracha S y cols. Clinical and Instrumental Assessment of Neuroleptic-Induced Parkinsonism in Patients With Tardive Dyskinesia. *Biol Psychiatry* 29:139-148, 1991.

43. Carvey PM, Kao LC, Tanner C y cols. The Effect of Antimuscarinic Agents on Haloperidol-Induced Behavioral Hypersensitivity. *Eur J Pharmacol* 120:193-199, 1986.

44. Carpenter WT, Heinrichs DW, Alphas LD. Treatment of Negative Symptoms. *Schizophren Bull* 11:440-452, 1985.

45. Carlsson A. Does dopamine play a role in schizophrenia. *Psychol Med* 7:583-597, 1977.

46. Casey DE. Tardive Dyskinesia. En, *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress* (cap. 148), Meltzer HY (ed). Raven Press, New York, 1987.

47. Casey DE, Povisen UJ, Meidahl B y cols. Neuroleptic-Induced Tardive Dyskinesia and Parkinsonism: Changes During Several Years of Continuing Treatment. *Psychopharmacol Bull* 22:250-253, 1986.

48. Channabasavanna SM, Goswami U. Akathisia during lithium prophylaxis. *Brit J Psychiatry* 144:555-556, 1984.

49. Charlton BC. Melanocyte-Stimulating Hormone in Tardive Dyskinesia. *Biol Psychiatry* 27:671, 1990.

50. Chiodo LA, Bunney BS. Typical and Atypical Neuroleptics: Differential Effects of Chronic Administrations on the Activity of A9 and A10 Midbrain Dopaminergic Neurons. *J Neurosci* 3:1607-1619, 1983.

51. Chiu HFK, Lee S, Chan CHS. Misdiagnosis of Respiratory Dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 83: 494-495, 1991

52. Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, McEwan GW, Ananble A, Beauclair L, Arnott W. A Canadian Multicenter Placebo-Controlled Study of Fixed Doses of Risperidone and Haloperidol in the Treatment of Chronic Schizophrenic Patients. *J Clin Psychopharmacol* 13:25-40, 1993.

53. Chouza C, Caamano JL, Aljanti R y cols. Parkinsonism, Tardive Dyskinesia, Akathisia, and Depression Induced by Flunarizine. *Lancet* 1:1303-1304, 1986.
54. Coffman JA, Nasrallah HA, Lyskowski J y cols. Clinical Effectiveness of Oral and Parenteral Rapid Neuroleptization. *J Clin Psychiatry* 48:20-24, 1987.
55. Cohen S, Khan A, Zheng Y y cols. Tardive Dyskinesia in the Mentally Retarded: Comparison of Prevalence, Risk Factors and Topography with Schizophrenic Population. *Acta Psychiatr Scand* 83:234-237, 1991.
56. Comaty JE. Propranolol Treatment of Neuroleptic-Induced Akathisia. *Psychiatric Ann* 17:150-153, 1987.
57. Comaty JE, Janicak PG, Rajaratnam J y cols. Is Maintenance Antiparkinsonian Treatment Necessary? *Psychopharmacol Bull* 26:267-270, 1990.
58. Cookson JC. Side Effects During Long-Term Treatment With Depot Antipsychotic Medication. *Clin Neuropharmacol* 14:24-32, 1991.
59. Coppens HJ, Slooff CJ, Paans AM, Wiegman T, Vaalburg W, Korf J. High Central D2-Dopamine Receptor Occupancy as Assessed with Positron Emission Tomography in Medicated but Therapy-Resistant Schizophrenic Patients. *Biol Psychiatry* 29:629-634, 1991.
60. Crow TJ. Molecular Pathology of Schizophrenia: More than One Disease Process?. *Brit Med J* 1:66-68, 1980.
61. Csernansky JG, Kaplan J, Holman CA y cols. Serum Neuroleptic Activity, Prolactin, and Tardive Dyskinesia in Schizophrenic Outpatients. *Psychopharmacol* 81:115-118, 1983.
62. Cummings JL, Wirshing WC. Recognition and Differential Diagnosis of Tardive Dyskinesia. *Intl J Psychiatry Med* 19:133-144, 1989.
63. Davis JM. Comparative Doses and Costs of Antipsychotic Medication. *Arch Gen Psychiatry* 33:858-861, 1976.
64. Davis JM. Maintenance Therapy and the Natural Course of Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 46:18-21, 1985.
65. Davidson JW, Dren AT, Miller RD. BW-234: a non-Dopamine Receptor-Blocking Antipsychotic Drug without Extrapyramidal Side-Effects? *Drug Dev Res* 6:13-17, 1985.

66. Decina PA, Caracci G, Sandik RH y cols. Cigarette Smoking and Neuroleptic-Induced Parkinsonism. *Biol Psychiatry* 28:502-508, 1990.
67. Decina P, Murkherjee S, Caracci G, Harrison K. Painful Sensory Symptoms in Neuroleptic-Induced Extrapyramidal Syndromes. *Am J Psychiatry* 149:1075-1079, 1992.
68. Denicker P. From Chlorpromazine to Tardive Dyskinesia (Brief History of Neuroleptics). *Psychiatr J Univ Ottawa* 14:253-259, 1989.
69. DiMascio A, Bernardo DL, Greenblat DJ, Marder JE: A Controlled Trial of Amantadine in Drug-Induced Extrapyramidal Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 33:599-602, 1976.
70. 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.
71. El-Defrawi MH, Craig TJ. Neuroleptics, Extrapyramidal Symptoms, and Serum Calcium Levels. *Compreh Psychiatr* 25:539-545, 1984.
72. Fahn S. High Dosage Anticholinergic Therapy in Dystonia. *Neurol* 33:1255-1261, 1983.
73. Fahn WE, Lake CR. Amantadine Versus Trihexyphenidyl in the Treatment of Neuroleptic Induced Parkinsonism. *Am J Psychiatry* 133:940-943, 1976.
74. Fahn WE, Lake CR, Richman BW. Drug Induced Parkinsonism a Re-Evaluation. *Dis Nerv Systm* 12:6-14, 1975.
75. Farde L, Wiesel FA, Halldin C, Sedval G: Central D2-Dopamine Receptor Occupancy in Schizophrenic Patients Treated with Antipsychotic Drugs. *Arch Gen Psychiatry* 45:71-76, 1988.
76. Farde L, Wiesel FA, Sedvall G, Nordstrum AL. D1- and D2-Dopamine Receptor Occupancy During Treatment with Conventional and Atypical Neuroleptics. *Psychopharmacol* 99:28-31, 1989.
77. Farde L, Wiesel FA, Stone-Elander SH, Halldin CH, Nordstrom AL. D2 Dopamine Receptors in Neuroleptic-Naïve Schizophrenic Patients. *Arch Gen Psychiatry* 47:213-219, 1990.
78. Fisch RZ. Trihexyphenidyl Abuse: Therapeutic Implications for Negative Symptoms of Schizophrenia? *Acta Psychiatr Scand* 75:91-94, 1987.

79. Fleischhacker WW, Roth SD, Kane JM. The Pharmacologic Treatment of Neuroleptic-Induced Akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 10:12-21, 1990.
80. Fleming WW, Trendelenburg U. Development of Supersensitivity to Norepinephrine after pre-Treatment with Reserpine. *J Pharmacol Exp Ther* 133:41-51, 1961.
81. Freedman R, Silverman MM, Schwab PJ. Patients' Awareness of Extrapyramidal Reactions to Neuroleptic Drugs: Possible Evidence for the Role of Catecholamines in Perception. *Psychiatry Res* 1:31-38, 1979.
82. Fuxe K, Bolme P, Agnati L y cols. The Effect of L- and D-Propranolol on Central Monoamine Neurons: I. Studies on Dopamine Mechanisms. *Neurosci Lett* 3:45-52, 1976.
83. Gaffney GR, Tune LE. Serum Neuroleptic Levels and Extrapyramidal Side Effects in Patients Treated With Amoxapine. *J Clin Psychiatry* 46:428-429, 1985.
84. Ganesh S, Rao JM, Cowie VA. Akathisia in Neuroleptic Medicated Mentally Handicapped Subjects. *J Ment Def Res.* 33:323-329, 1989.
85. Garver DL, Davis JM, Dekirmenjian H, et al. Dystonic Reactions Following Neuroleptics: Time Course and Proposed Mechanisms. *Psychopharmacol* 47:199-201, 1976.
86. Gelders YG. Thymostenic Agents, a Novel Approach in the Treatment of Schizophrenia. *Brit J Psychiatry* 155 (suppl 5):33-36, 1989.
87. Gerlach J, Thorsen K, Fog R. Extrapyramidal Reactions and Amine Metabolites in Cerebrospinal Fluid during Haloperidol and Clozapine Treatment of Schizophrenic Patients. *Psychopharmacol* 40:341-350, 1975.
88. Glazer WM, Morgenstern H, Schooler N, et al. Predictors of Improvement in Tardive Dyskinesia Following Discontinuation of Neuroleptic Medication. *Brit J Psychiatry* 157:585-592, 1990.
89. Goetz CG; Klawans HI. Drug Induced Extrapyramidal Disorders- A Neuropsychiatric Interphase. *J Clin Psychopharmacol* 1:297-310, 1981.
90. Goff JM, Egan MF, Kirch DG y cols. Trial of Fluoxetine Added to Neuroleptics for the Treatment-Resistant Schizophrenic Patients. *Am J Psychiatry* 147:492-494, 1990.

91. Gold JM, Egan MF, Kirsh DG y cols. Tardive Dyskinesia: Neuropsychological, Computerized Tomographic, and Psychiatric Symptom Findings. *Biol Psychiatry* 30:587-599, 1991.

92. Goldschmidt PL, Savary L, Simon P. Comparison of the Stimulatory Effects of Eight Antiparkinsonian Drugs. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr* 8:257-261, 1984.

93. Goswami U, Dutta S, Kuruvilla K y cols. Electroconvulsive Therapy in Neuroleptic-Induced Parkinsonism. *Biol Psychiatry* 26:234-238, 1989.

94. Greil W, Haag H, Rosznagl Gy cols. Effect of Anticholinergics on Tardive Dyskinesia. A Controlled Discontinuation Study. *Brit J Psychiatry* 145:304-310, 1984.

95. Grohmann R, Scherer S, Schmidt LG. Adverse Drug Reactions in Psychiatric Inpatients. *Pharmacopsychiat* 18:31-32, 1985.

96. Gudlesky G, Berry S, Meltzer HY. The Mechanisms Action of Atypical and Novel Antipsychotic Drugs. *Psychopharmacol Bull* 25:237-382, 1989.

97. Hansen LB, Larsen NE, Vestergard P. Plasma Levels of Perphenazine (Trilafon) Related to Development of Extrapyramidal Side Effects. *Psychopharmacol* 74:306-309, 1981.

98. Harvey P, Davidson MT, Powchick P y cols. Time Course and Clinical Predictors of Treatment Response in Schizophrenia. *Schizphren Res* 5:161-166, 1991.

99. Hauser RS. Neuroleptic-Induced Parkinsonism and Parkinson's Disease: Differential Diagnosis and Treatment. *J Clin Psychiatry* 44:13-16, 1983.

100. Hoffman BF. The Diagnosis and Treatment of Neuroleptic-Induced Parkinsonism. *Hosp Comun Psychiatry* 32: 110-114, 1981.

101. Hoffman WF, Labs SM, Casey DE. Neuroleptic-Induced Parkinsonism in Older Schizophrenics. *Biol Psychiatry* 22: 427-439, 1987.

102. Hollmann M, Brode E, Greger G, Muller-Peltzer H, Wetzelsberger N. Biperiden Effects and Plasma Levels in Volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 27:619-621, 1984.

103. Horiguchi J. Low Serum Iron in Patients with Neuroleptic-Induced Akathisia and Dystonia Under Antipsychotic Drug



Treatment. Acta Psychiatr Scand 84:301-303, 1991.

104.Horiguchi J, Nishimatsu O, Inami Y. Successful Treatment with Clonazepam for Neuroleptic-Induced Akathisia. Acta Psychiatr Scand 80:106-107, 1989.

105.Hullett FJ, Levy AB. Amoxapine-Induced-Akathisia. Am J Psychiatry 140:820, 1983.

106.Hunter KR. The Role of Anticholinergic Drugs in Extrapyrmidal Syndromes. Neuropharmacol 20:1315-1317, 1981.

107.Hyttel J, Christensen AV, Arnt J. Neuroleptic Classification: Implications for Tardive Dyskinesia. Mod Probl Pharmacopsychiat 21:49-64, 1983.

108.Itoh H, Fujii Y, Ichikawa K. Blood Level Studies of Haloperidol. Adv Hum Psychopharmacol 3:29-88, 1984.

109. Jacobs MB. Diltiazem and akathisia. Ann Intern Med 99:794-795, 1983.

110. Janicak PG, Javaid JI, Sharma RP y cols. Trifluoperazine Plasma Levels and Clinical Response. J Clin Psychopharmacol 9:340-347, 1989.

111.Jellinek T. Mood Elevating Effect of Trihexyphenidyl and Biperiden in Individuals Taking Antipsychotic Medication. J Dis Nerv Syst 44:553-554, 1977.

112.Jellinek T, Gardos G, Cole JO. Adverse Effects of Antiparkinson Drug Withdrawal. Am J Psychiatry 138:1567-1571, 1981.

113.Jeste DV, Wyatt RJ. Therapeutic Strategies Against Tardive Dyskinesia. Arch Gen Psychiatry 39:803-816, 1982.

114.Johnson DAW. Prevalence and Treatment of Drug-Induced Extrapyrmidal Symptoms. Brit J Psychiatry 132:27-30, 1978.

115.Johnson GFS, Hunt GE, Rey JM. Incidence and Severity of Tardive Dyskinesia Increase with Age. Arch Gen Psychiatry 39:486, 1982.

116.Johnston EC, Crow TJ, Ferrier IN y cols. Adverse Effects of Anticholinergic Medication on Positive Schizophrenic Symptoms. Psychol Med 13:513-527, 1983.

117.Kane JM. Treatment of Schizophrenia. Schizophren Bull 15:25-35, 1989.

- 118.Keepers GA, Casey DE. Prediction of Neuroleptic-Induced Dystonia. *J Clin Psychopharmacol* 7: 342-345, 1987.
- 119.Keepers GA, Clappison VJ, Casey DE. Initial Anticholinergic Prophylaxis for Neuroleptic-Induced Extrapyramidal Syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 40:1113-1117, 1983.
- 120.Keith S, Matthews S. The Diagnosis of Schizophrenia: A Review of Onset and Duration Issues. *Schizophren Bull* 17:51-67, 1991.
- 121.Kern RS, Green MF, Satz P y cols.. Patterns of Manual Dominance in Patients with Neuroleptic-Induced Movement Disorders. *Biol Psychiatry* 30:483-492, 1991.
122. Kessler KA, Waletzky JP. Clinical Use of Antipsychotics. *Am J Psychiatry* 138:202-209, 1981.
- 123.Kissling W. The Current Unsatisfactory State of Relapse Prevention in Schizophrenic Psychoses- Suggestions for Improvement. *Clin Neuropharmacol* 14:139-142, 1985.
- 124.Kistrup K, Gerlach J. Selective D1 and D2 Receptor Manipulation in Cebus Monkeys: Relevance for Dystonia and Dyskinesia in Humans. *Pharmacol Toxicol* 61:157-161, 1987.
- 125.Klemm WR. Evidence for a Cholinergic Role in Haloperidol-Induced Catalepsy. *Psychopharmacol* 85:139-142, 1985.
- 126.Klemm WR. Experimental Catalepsy: Influences of Cholinergic Transmission in Restraint-Induced Catalepsy. *Experientia* 39:228-230, 1983.
- 127.Kontaxakis VP, Vaidakis NM, Chritodoulou GN y cols. Neuroleptic-Induced Catatonia or a Mild Form of Neuroleptic Malignant Syndrome?. *Neuropsychobiol* 23:38-40, 1990.
- 128.Korpi E, Costakos D, Jed R. Interconversions of Haloperidol and Reduced Haloperidol in Guinea Pig and Rat Liver Microsomes. *Biochem Pharmacol* 34:2923-2927, 1985.
129. Kris I, Tyson LB, Gralla RF. Extrapyramidal Reactions with High-doses of Metoclopramide. *N Engl J Med* 309:433, 1983.
- 130.Kulik AV, Wilbur R. Case Report of Propranolol (Inderal) Pharmacotherapy for Neuroleptic-Induced Akathisia and Tremor. *Prog Neuropsychopharmacol*, 7:223-225, 1983.
- 131.Kuny S, Binswanger U. Neuroleptic-Induced Extrapyramidal

Symptoms and Serum Calcium Levels. *Neuropsychobiol* 21:67-70, 1989.

132. Lake R, Casey DE, McEvoy JP, et al. Anticholinergic Prophylaxis in Young Adults Treated with Neuroleptic Drugs. *Psychopharmacol Bull* 22:981-984, 1986.

133. Lal S, Nair NPV, Cecire D, Quirion R. Levomepromazine Receptor Binding Profile in Human Brain- Implications for Treatment-Resistant Schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 87: 380-383, 1993.

134. Lang AE. Dopamine Agonists in the Treatment of Dystonia. *Clin Neuropharmacol* 8:38-57, 1985.

135. Lang AE. Akathisia and Restless Legs Syndrome. En, *Parkinson's Disease and Movement Disorder*, Jankovic J, Tolosa E (eds). Baltimore, Munich, 1988. pp.349-346.

136. Lavin MR, Rifkin A. Prophylactic Antiparkinson Drug Use: II. Withdrawal After Long-Term Maintenance Therapy. *J Clin Pharmacol* 31: 769-777, 1991.

137. Lemus CZ, Lieberman JA, Johns CA y cols. Hormonal Response to Fenfluramine Challenges in Clozapine Treated Patients. *Biol Psychiatry* 29:691-694, 1991.

138. Lindvall O, Björklund A. Neuroanatomical Localization of Dopamine in the Brain and Spinal cord. En, *Handbook of Schizophrenia, Neurochemistry and Neuropharmacology of Schizophrenia*, Henn FA, DeLisi LE (eds), Elsevier, Amsterdam, 1987. pp 49-89.

139. Lipinski JF, Zubenko GS, Barreira PJ y cols. Propranolol in the Treatment of Neuroleptic-Induced Akathisia. *Lancet* 2:685-686, 1983.

140. Lipinski JF, Zubenko GS, Cohen BM y cols. Propranolol in the Treatment of Neuroleptic-Induced Akathisia. *Am J Psychiatry* 141:412-415, 1984.

141. Lohr JB, Kuczenski R, Bracha S y cols. Increased Index of Free Radical Activity in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Tardive Dyskinesia. *Biol Psychiatry* 28: 535-539, 1990.

142. Luchins DJ, Jackman H, Meltzer HY. Lateral Ventricular Size and Drug-Induced Parkinsonism. *Psychiatry Res* 9:9-16, 1983.

143. Manos N, Gkiouzevas J, Logothetis J. The Need for Continuous

Use of Antiparkinsonian Medication with Chronic Schizophrenic Patients Receiving Long-Term Neuroleptic Therapy. *Am J Psychiatry* 138:184-188, 1981

144. Manos N, Gkiouzezas J. Discontinuing Antiparkinson Medication in Chronic Schizophrenics. *Acta Psychiat Scand* 63:28-32, 1981.

145. Manos N, Lavrentiadis G, Gkiouzezas J. Evaluation of the Need for Prophylactic Antiparkinsonian Medication in Psychotic Patients Treated With Neuroleptics. *J Clin Psychiatry* 47:114-116, 1986.

146. Marsden CD: Parkinson's disease. *Lancet* 2: 948-952, 1990.

147. Marsden CD, Jenner P. The Pathophysiology of Extrapyrarnidal Side Effects of Neuroleptic Drugs. *Psychol Med* 10:55-70, 1980

148. McEvoy JP. The Clinical Use of Anticholinergic Drugs As Treatment for Extrapyrarnidal Side Effects of Neuroleptic Drugs. *J Clin Psychopharmacol* 3:288-302, 1983.

149. McEvoy JP, Hogarty GE, Steingard S. Optimal Dose of Neuroleptic in Acute Schizophrenia. A Controlled Study of Neuroleptic Threshold and Higher Haloperidol Dose. *Arch Gen Psychiatry* 49:63-72, 1991.

150. McEvoy JP, Stiller RL, Farr R: Plasma Haloperidol Levels Drawn at Neuroleptic Threshold Doses: a Pilot Study. *J Clin Psychopharmacol* 6: 133-138, 1986.

151. McGlashan T, Frenton W. The Positive-Negative Distinction in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 49:63-72, 1992.

152. McInnis M, Petursson H. Withdrawal of Trihexyphenidyl. *Acta Psychiatr Scand* 71:297-303, 1985.

153. Meltzer HY. Clinical Studies on the Mechanism of Action of Clozapine: the Dopamine-Serotonin Hypothesis of Schizophrenia. *Psychopharmacol* 99:18-27, 1989.

154. Meltzer HY, Sommers AA, Luchins DJ. The Effect of Neuroleptics and Other Psychotropics Drugs on Negative Symptoms in Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 6:329-337, 1986.

155. Metzger WS, Newton JE, Steele RW y cols. HLA Antigens in Drug-Induced Parkinsonism. *Movem Dis* 4:121-128, 1989.

156. Melamed E, Achiron A, Shapira A y cols. Persistent and Progressive Parkinsonism after Discontinuation of Chronic

Neuroleptic Therapy: An Additional Tardive Syndrome? Clin Neuropharmacol 14:273-278, 1991.

157. Menza M. A Simple Model of the Interactions of Dopamine Acetylcholine and GABA in Movement Disorders Seen in Psychiatry. Med Hypoth 27:285-288, 1988.

158. Menza MA, Murray GB, Holmes VF y cols. Decreased Extrapiramidal Symptoms With Intravenous Haloperidol. J Clin Psychiatry 48:278-280, 1987.

159. Merrick EM, Schmitt PP. A Controlled Study of the Clinical Effects of Amantadine Hydrochloride (Symmentrel). Curr Ther Res 15:552-558, 1973.

160. Micheli F, Pardal MF, Gatto M y cols. Flunarizine and Cinnarizine-induced extrapyramidal reactions. Neurol 37:881-884, 1987.

161. Midha KK, Hawes EM, Hubbard JW, Korchinski ED, McKay G: A Pharmacokinetic Study of Trifluoperazine in Two Ethnic Populations. Psychopharmacol 95:333-338, 1988.

162. Miller RJ, Hiley CR. Antimuscarinic Properties of Neuroleptics and Drug Induced Parkinsonism. Nature 248:596-597, 1974.

163. Miller LG, Jankovic J. Drug-Induced Dyskinesias. En, Movement Disorders (cap. 9), Jankovic J (ed) Mosby, Nueva York, 1992. pp. 95-111

164. Miller LG, Jankovic J. Metoclopramide-Induced Movement Disorders. Arch Intern Med 149:2486-2492, 1989.

165. Miller LG, Jankovic J. Neurologic Approach to Drug-Induced Movement Disorders: a Study of 125 Patients. South Med J 83: 25-532, 1990.

166. Mizon JP, Rosa A. Accidents de Sevrage Médicamenteux Antiparkinsoniens et Neuroleptiques. Thérapie 39: 421-425, 1984.

167. Moleman P, Janzen G, von Barga BA y cols. Relationships between Age and Incidence of Parkinsonism in Psychiatric Patients Treated With Haloperidol. Am J Psychiatry 143:232-234, 1986.

168. Moleman P, Schmitz PJM, Ladee GA. Extrapiramidal Side Effects and Oral Haloperidol: An Analysis of Explanatory Patient and Treatment Characteristics. J Clin Psychiatry 43:492-496, 1982.

169. Munetz MR, Cornes CL. Distinguishing Akathisia and Tardive Dyskinesia: a Review of the Literature. *J Clin Psychopharmacol* 3:343-350, 1983.

170. Muskin PR, Melleman LA, Kornfeld DS. A "New" Drug for Treating Agitation and Psychosis in the General Hospital: Chlorpromazine. *Gen Hosp Psychiatry* 8:404-410, 1986.

171. Myslobodsky MS, Holden T, Sandler R. Parkinsonian Symptoms in Tardive Dyskinesia. *South Afr Med J* 69:424-426, 1986.

172. Narabayashi H. Clinical Analysis of Akinesia. *J Neural Transm (Suppl)* 6:129-136, 1980.

173. Orlov P, Kasparian G, DiMascio A y cols. Withdrawal of Antiparkinson Drugs. *Arch Gen Psychiatry* 25: 410-412, 1971.

174. Ortega-Soto HA: El Síndrome Extrapiramidal con el Uso de Psicofármacos. *Psiquiatría (Mex)* 1:141-150, 1985.

175. Ortega-Soto HA: Estudios postmortem en esquizofrenia: una revisión de la literatura mundial. *Salud Mental* 8 (2): 31-40, 1985.

176. Ortega-Soto HA: Niveles Sanguíneos de Neurolepticos. *Salud Mental* 9:30-42, 1986.

177. Ortega-Soto HA: Mecanismo de Acción de los Neurolepticos. *Psiquiatría (Mex)* 2:150-160, 1986.

178. Ortega-Soto HA, Chávez JL, Cecaña G, Jasso A, Hasfura C: Bornaprine, Serum Anticholinergic Activity and Antiparkinsonian effect. VIII Congreso Mundial de Psiquiatría. Abstract 2923, *Excerpta Medica, Amsterdam*, 1989.

179. Ortega-Soto HA, Páez AF, Fernández SA y cols. El Efecto Terapéutico de las Dosis Umbrales de Haloperidol: Resultados Preliminares. *Anales del Instituto Mexicano de Psiquiatría* 4:20-34, 1991.

180. Ortega-Soto HA, Brunner E: Clozapina: estado actual del conocimiento. *Salud Mental* 16 (4):1-12, 1993.

181. Otani K, Kaneko S, Fukushima Y y cols. Involuntary Movements Associated with Mianserin Treatment. *Brit J Psychiatry* 154:113-114, 1989.

182. Overall JE, Gorman DR: The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 10:799-812, 1962.

183. Paik IH, Lee C, Choi B y cols. Mianserin-Induced Restless Legs Syndrome. *Brit J Psychiatry* 155:415-417, 1989.

184. Pall HS, Blake DR, Williams AC y cols. Evidence of Enhanced Lipid Peroxidation in the Cerebrospinal Fluid of Patients Taking Phenothiazines. *Lancet* 1:596-599, 1987.

185. Perényi A, Bagdy G, Arató M y cols. Biochemical Markers in the Study of Clinical Effects and Extrapyramidal Side Effects of Neuroleptics. *Psychiatry Res* 13:119-127, 1984.

186. Pratty JS, Ananth J, O'Brien JE. Relationship Between Dystonia and Serum Calcium Levels. *J Clin Psychiatry* 47:418-419, 1986.

187. Prien RF, Levine J, Cole JO: High Dose Trifluoperazine Therapy in Chronic Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 126:305-313, 1969.

188. Prilipko L. Anticholinergics: The Consensus Statement. WHO Heads of Centres.. *Brit J Psychiatry*

189. Ratey JJ, Salzman C. Recognizing and Managing Akathisia. *Hosp Comm Psychiatry* 35:975-977, 1984.

190. Remington GJ, Voineskos G, Pollock B Y cols. Prevalence of Neuroleptic-Induced Dystonia in Mania and Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 147:1231-1233, 1990.

191. Richardson MA, Haugland G, Craig TJ. Neuroleptic Use, Parkinsonian Symptoms, Tardive Dyskinesia, and Associated Factors in Child and Adolescent Psychiatric Patients. *Am J Psychiatry* 148:1322-1328, 1991.

192. Richelson E, Nelson A. Antagonism by Neuroleptics of Neurotransmitter Receptors of Normal Human Brain in vitro. *Eur J Pharmacol* 103:197-204, 1984.

193. Rifkin A, Quitkin F, Kane J. Are prophylactic Antiparkinson Drugs Necessary? *Arch Gen Psychiatry* 35:483-489, 1978.

194. Risch NJ, Bresseman SB, de León y cols. Segregation Analysis of Idiopathic Torsion Dystonia in Ashkenazi Jews Suggest Autosomic Dominant Inheritance. *Am J Hum Genet* 46:533-538, 1990.

195. Ritchie EC, Bridenbaugh RH, Jabbari B. Acute Generalized Myoclonus Following Buspirone Administration. *J Clin Psychiatry* 49: 242-243, 1988.

196. Ross DR, Walker JI, Peterson J. Akathisia induced by amoxapine.



Am J Psychiatry 140:115-116, 1983.

197. Rupniak NMJ, Jenner P, Marsden CD. The Effect of Chronic Neuroleptic Administration on Cerebral Dopamine Receptor Functions. *Life Sci* 32:2289-2293, 1983.

198. Sachdev P, Longergan C. Acute Drug-Induced Akathisia is not Associated with Low Serum Iron Status. *Psychopharmacol* 103:138-139, 1991.

199. Sandyk R. Sulcal Size and Neuroleptic-Induced Akathisia. *Biol Psychiatry* 27:457-467, 1990.

200. Seeman P y cols. Postmortem Studies in Schizophrenia. *Can J Psychiatry* 47:130-132, 1986.

201. Seeman P. Dopamine Receptor Sequences. Therapeutic Levels of Neuroleptics Occupy D2 Receptors, Clozapine Occupies D4. *Neuro-psychopharmacol* 7:261-284, 1992.

202. Seeman P, Chang GH, VanTol HHM. Dopamine D4 Receptors Elevated in Schizophrenia. *Nature* 365:441-445, 1993.

203. Shear MK, Frabces A, Weiden P. Suicide Associated with Akathisia and Depot Fluphenazine Treatment. *J Clin Psychopharmacol* 3:235-236, 1983.

204. Shen WW. Akathisia: An Overlooked, Distressing, but Treatable Condition. *J Nerv Ment Dis* 169: 599-600, 1981.

205. Simpson GM, Angus JWS. A Rating Scale for Extrapyrarnidal Side Effects. *Acta Psychiatr Scand* 212:11-19, 1970.

206. Simpson GM, Pi EH, Sramek JJ. Adverse Effects of Antipsychotic Agents. *Drugs* 21:138-151, 1981.

207. Singh H, Levinson DF, Simpson GM y cols. Acute Dystonia During Fixed-Dose Neuroleptic Treatment. *J Clin Psychopharmacol* 10:389-396, 1990.

208. Singh MM, Kay SR, Opler LA. Anticholinergic-Neuroleptic Antagonism in Terms of Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia: Implications for Psychobiological Subtyping. *Psychol Med* 17:39-48, 1987.

209. Siris SG, Rifkin A, Reardon GT y cols. Comparative Side Effects of Imipramine, Benzotropine, or Their Combination in Patients Receiving Fluphenazine Decanoate. *Am J Psychiatry* 140:1069-1071,



1983.

210. Siris S. Diagnosis of Secondary Depression in Schizophrenia: Implications for DSM-IV. *Schizophren Bull* 17:75-98, 1991.

211. Smith RC, Alden R, Gordon J y cols. A Rating Scale for Tardive Dyskinesia and Parkinsonian Symptoms. *Psychopharmacol Bull* 19:266-275, 1983.

212. Smith M, Wolf A, Brodie J y cols. Serial (18F)N-methylspiroperidol PET Studies to Measure Changes in Antipsychotic Drug D2 occupancy in Schizophrenic Patients. *Biol Psychiatry* 23:653-663, 1988.

213. Snyder SH. Dopamine Receptors, Neuroleptics and Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 138:460-464, 1981.

214. Soni DS, Samptath G, Shah A y cols. Rationalizing Neuroleptic Polypharmacy in Chronic Schizophrenics: Effects of Changing to a Single Depot Preparation. *Acta Psychiatr Scand* 85:354-359, 1989.

215. Sokoloff A y cols. Dopamine Receptors. En, *Modern Aspects of Pharmacological Treatment of Schizophrenia*.

216. Sovner R, McGorrill S. Stress as a Precipitant of Neuroleptic-Induced Dystonia. *Psychosomatics* 23:707-709, 1982.

217. Sramek JJ, Simpson GM, Morrison RL y cols. Anticholinergic Agents for Prophylaxis of Neuroleptic-Induced Dystonic Reactions: A Prospective Study. *J Clin Psychiatry* 47:305-309, 1986.

218. Steinert J, Erba E, Pugh CR y cols. A Comparative Trial of Depot Pipothiazine. *J Int Med Res* 14:72-77, 1986.

219. Stephen PJ, Williamson J. Drug-Induced Parkinsonism in the Elderly. *Lancet* 1:1082-1083, 1984.

220. Stern TA, Anderson WH. Benzotropine Prophylaxis of Dystonic Reactions. *Psychopharmacol* 61:261-261, 1979.

221. Strauss ME, Lew MF, Coyle JT y cols.. Psychopharmacologic and Clinical Correlates of Attention in Chronic Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 142: 497-499, 1985.

222. Struve FA. Clinical Electroencephalographic Variables Suggesting Extrapyramidal Side Effect Risk. *Clin Electroencephalo* 18:173-179, 1987

223. 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.

224. Tune L, Coyle JT. Serum Levels of Anticholinergic Drugs in Treatment of Acute Extrapramidal Side Effects. Arch Gen Psychiatry 37:293-297, 1980.

225. Tune L, Coyle JT. Acute Extrapramidal Side Effects: Serum Levels of Neuroleptics and Anticholinergics. Psychopharmacol 75:9-15, 1981.

226. Van Putten T. Why do Schizophrenic Patients Refuse to Take Their Drugs?. Arch Gen Psychiatry 31:67-72, 1974.

227. Van Putten T. Drug Refusal in Schizophrenia: Causes and Prescribing Hints. Hosp Comm Psychiatr 29:110-112, 1978.

228. Van Putten T, May PRA, Marder SR. Response to Antipsychotic Medication: the Doctor's and Consumer's veiw. Am J Psychiatry 141:16-19, 1984.

229. Van Putten T, May PRA, Marder SR. Akathisia with Haloperidol and Thiothixene. Arch Gen Psychiatry 41:1036-1039, 1984.

230. Vtrunski PB, Alphs, Meltzer HY. Isometric Force Control in Schizophrenic Patients with Tardive Dyskinesia. Psychiatr Res 37:57-72, 1990.

231. Walker JM, Matsumoto MA, Bowen WD y cols. Evidence for a Role of Haloperidol-Sensitive Delta "Oplate" Receptors in the Motor Effects of Antipsychotic Drugs. Neurol 38:961-965, 1988.

232. Weiden P. Akathisia from Prochlorperazine. JAMA 153:635, 1987.

233. Wells BG, Marken PA, Rickman LA y cols. Characterizing Anticholinergic Abuse in Community Mental Health. J Clin Psychopharmacol 9: 431-435, 1989

234. WHO heads of Centres Collaborating in WHO Co-Ordinated Studies on Biological Aspects of Mental Illness. Prophylactic Use of Anticholinergics in Patients on Long-Term Neuroleptic Treatment. Brit J Psychiatry 156: 412, 1990.

235. Wiesel FA. Effects of High Dose Propranolol Treatment on Dopamine and Norepinephrine metabolism in regions of rat brain.. Neurosci Lett 2:35-38, 1976.

236. Wijsenbeek H, Steiner M, Goldberg SC. Trifluoperazine: A comparison Between Regular and High Doses. *Psychopharmacol* 36:147-150, 1974.
237. Woerner M, Kane JM, Lieberman JA y cols. The Prevalence of Tardive Dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 11: 34-42, 1991.
238. 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.
239. Yassa R, Nastase C, Dupont D y cols. Tardive Dyskinesia in Elderly Psychiatric Patients: A 5-Year Study. *Am J Psychiatry* 149: 1206-1211, 1992.
240. Yassa R, Nair NPV, Iskandar H y cols. Factors in the Development of Severe Forms of Tardive Dyskinesia. *Am J Psychiatry* 147:1156-1163, 1990.
241. Yassa R, Nastase C, Dupont D y cols. Tardive Dyskinesia in Elderly Psychiatric Patients: A 5-Year Study. *Am J Psychiatry* 149:1206-1211, 1992.
242. Yassa R, Lal S. Prevalence of the Rabbit Syndrome. *Am J Psychiatry* 143:656-657, 1986.
243. Yesavage JA, Tanke ED, Sheikh JI. Tardive Dyskinesia and Steady-State Serum Levels of Thiothixene. *Arch Gen Psychiatry* 44:913-915, 1987.
244. Yokogawa K, Nakashima E, Ichimura F y cols.. Fundamental Pharmacokinetic Properties of Biperiden: Tissue Distribution and Elimination in Rabbits. *J Pharmacobio-Dyn* 9:409-416, 1986.
245. Zubenko GS, Cohen BM, Lipinski JF y cols. Use of Clonidine in Treating Neuroleptic-Induced Akathisia. *Psychiatry Res* 13:252-259, 1984.
246. Zubenko GS, Lipinski JF, Cohen BM y cols. Comparison of metoprolol and propranolol in the treatment of akathisia. *Psychiatry Res.* 11:143-149, 1984.
247. Zubenko GS, Cohen BM, Lipinski JF. Antidepressant related akathisia. *J Clin Psychopharmacol.* 7:254-257, 1987.