

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

“Frecuencia de Discinesia Tardía en una muestra de pacientes tratados con antipsicóticos”

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN
PSIQUÍATRIA

P R E S E N T A

DRA. ERIKA LUBIN PAREDES

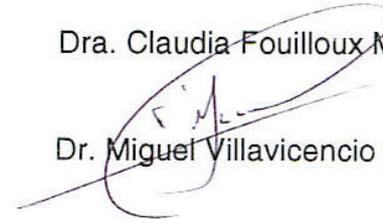


Asesor Teórico

Dr. Miguel Ángel Herrera Estrella

Asesores Metodológicos

Dra. Claudia Fouilloux Morales



Dr. Miguel Villavicencio Casildo



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 esta 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.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES: quiénes con su apoyo y amor me han guiado para alcanzar mis metas. He aquí el fruto de lo que han sembrado.

A MIS ASESORES DE TESIS: por su paciencia y haberme transmitido su sabiduría en este proyecto.

A MIS PROFESORES: quiénes compartieron sin recelo alguno su sabiduría y experiencias de vida a lo largo de estos cuatro años.

A LAS INSTITUCIONES CONCERNIENTES: Por haberme acogido con calidez durante esta ardua travesía, que con este proyecto llega a su fin. En especial al Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez” (Hospital Sede), UNAM, Instituto Nacional de Neurología, Neurocirugía y Neuropsiquiatría, Instituto Nacional de Pediatría y Hospital General “Gea González”.

INDICE GENERAL

| | |
|----------------------------------|----|
| I. TÍTULO | 4 |
| II. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO | 5 |
| III. INTRODUCCIÓN | 6 |
| -Marco Teórico | 7 |
| -Propósito | 22 |
| -Planteamiento del problema | 22 |
| -Objetivos | 22 |
| -Hipótesis | 22 |
| IV. MATERIAL Y MÉTODOS | 23 |
| -Tipo de estudio | 24 |
| -Diseño | 24 |
| -Selección de la muestra | 24 |
| -Definición de variables | 25 |
| -Características del Instrumento | 27 |
| -Descripción de procedimientos | 28 |
| -Análisis Estadístico | 28 |
| V. RESULTADOS | 29 |
| VI. DISCUSIÓN | 38 |
| VII. BIBLIOGRAFIA | 42 |

I. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Se llevo a cabo un estudio de tipo Encuesta Comparativa; es decir, prospectivo parcial, transversal, observacional y comparativo acerca de la presencia de discinesia tardía en pacientes esquizofrénicos quiénes son tratados con antipsicóticos típicos y atípicos.

En el presente estudio se incluyeron pacientes ambulatorios, captados en los diferentes servicios de la consulta externa del Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”; se reviso el expediente clínico, seleccionando aquellos pacientes con criterios diagnósticos clínicos del CIE-10 y DSM IV- TR para Esquizofrenia, siendo constante dicho diagnóstico con la evaluación previa al mismo por un mínimo de tres Psiquiatras Adscritos a dicho hospital, lo que represento una alta confiabilidad y validez del diagnóstico.

Estos pacientes se colocaron en dos grupos: aquellos que fueron tratados con antipsicóticos típicos (50 pacientes) y atípicos (50 pacientes) de manera regular en el último año; a quienes se les aplico la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales, de sus siglas en inglés (AIMS) en una sola ocasión, para valorar la presencia o ausencia de Discinesia Tardía en ambos grupos.

Así mismo para propósitos del estudio se identificaron las variables demográficas de sexo, edad y estado civil; así como otras variables descriptivas de: años de duración de la Esquizofrenia, años de duración del tratamiento antipsicótico (típico y atípico) y uso de anticolinérgico.

Los resultados fueron analizados con el software estadístico S.P.S.S versión 12, donde se utilizaron solamente medidas de tendencia central, dispersión, chi cuadrada y “t” de student.

II. INTRODUCCIÓN

El Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez” es uno de los hospitales de concentración más grandes a nivel Nacional, en donde frecuentemente se hace el diagnóstico de Esquizofrenia, basándose en los criterios clínicos del CIE-10 y el DSM IV-TR. Una vez realizado el diagnóstico, el Psiquiatra decide la elección del tratamiento, tomando en cuenta algunos factores de la población como su estado socioeconómico y cultural, edad de inicio de la Esquizofrenia, severidad, funcionalidad previa, etc.; así como otros factores relacionados con el medicamento como son costo y efectos secundarios. El tratamiento farmacológico para estos pacientes puede ser con antipsicóticos típico o atípico.

Para objetivos de esta tesis se eligió la población de pacientes con Esquizofrenia, ya que es una patología crónica y por tal motivo su tratamiento farmacológico debe ser durante un período prolongado; así mismo se sabe que los trastornos motores inducidos por los medicamentos más frecuentes en psiquiatría son atribuidos a los fármacos antipsicóticos

Como la historia natural de los trastornos psicóticos puede conllevar formas de parkinsonismo, distonía, acatisia y discinesia tardía, debe valorarse adecuadamente la retirada o reintroducción del fármaco responsable, ya que hasta la actualidad el tratamiento de estos efectos secundarios es poco satisfactorio. Todo ello debe tenerse en cuenta debido al impacto negativo en la calidad de vida de estos pacientes; además de que se traduce en mal apego al tratamiento antipsicótico y con esto se facilita la recaída.

La mayoría de las investigaciones realizadas hasta la actualidad demuestran que la Discinesia tardía es más frecuente con el uso de antipsicóticos típicos; sin embargo estos estudios se han realizado en poblaciones orientales y occidentales. En México se han realizado trabajos de tesis acerca la prevalencia de la Discinesia Tardía y los factores de riesgo para presentarla. Por lo que el interés de abordar este tema como estudio de tesis fue observar si la frecuencia de Discinesia tardía es mayor con el uso de antipsicóticos típicos o atípicos en una muestra de pacientes esquizofrénicos mexicanos.

MARCO TEÓRICO

Se comenzará mencionando algunos aspectos de los antipsicóticos, como su clasificación y mecanismo de acción para después abordar los criterios diagnósticos, fisiopatología y prevalencia de la Discinesia tardía, haciendo una descripción más detallada de los estudios de mayor importancia hasta la actualidad acerca de este último punto.

ANTIPSICOTICOS TIPICOS

La era moderna del tratamiento médico de la Esquizofrenia se inició con la introducción de la clorpromazina en Francia en 1952 y en los Estados Unidos en 1954. (38)

Los mecanismos de acción de los antipsicóticos son muy variables, pero todas estas drogas ocupan los receptores postsinápticos dopaminérgicos, logrando un antagonismo dopaminérgico D2 (en las vías dopaminérgicas mesolímbico-cortical, nigroestriadas y tuberoinfundibular). Algunos de estos receptores están localizados en el núcleo caudado y otros núcleos de los ganglios basales que pertenecen al sistema motor extrapiramidal, lo cual inutiliza el transporte neural en el ganglio basal que participa en el control de movimientos voluntarios e involuntarios; también desinhibe circuitos primitivos que producen anormalidades extrapiramidales en el tono y el movimiento muscular. (38)

La expresión clínica de la alteración de la regulación de la retroalimentación en ganglios basales puede originar posturas distónicas, síntomas de parkinsonismo (temblor, rigidez y bradicinesia) acatisia o inquietud, movimientos coreicos o atetósicos (de torsión). (38)

La asociación entre el bloqueo D2 y el sistema extrapiramidal no es directa, es decir, no hay asociación temporal inmediata entre la administración de los fármacos y la aparición de los diferentes patrones sintomáticos. (38)

Los antipsicóticos inicialmente se clasificaban como aquellos que tenían una potencia alta, lo que significaba administrar una dosis diaria de pocos miligramos (clorpromazina, tioridazina) aunque causaban sedación e hipotensión ortostática, pero sin efectos extrapiramidales y los de baja potencia, en los cuales la administración de dosis diaria era alta, siendo el rango igual o mayor a 100 miligramos (haloperidol, flufenazina), asociándose a mayores efectos extrapiramidales. (38)

De acuerdo a su fórmula química los antipsicóticos se clasifican en:

Fenotiacinas alifáticas: tiene menor afinidad por el receptor D2, afinidad moderada para los receptores alfa adrenérgicos e histaminérgicos H1 y menor afinidad para la acetilcolina. Los efectos extrapiramidales son leves. En este grupo se encuentran la levomepromazina (dosis de 25-500 mg/día). (38)

Fenotiacinas piperacínicas: mayor afinidad por los receptores D2, por lo que los efectos extrapiramidales y neuroendocrinos son mayores, con menor afinidad a los receptores adrenérgicos, histamínicos y colinérgicos. A este grupo pertenecen la trifluoperacina (dosis de 5-30mg/d), perfenazina (dosis de 8-48mg/d) y flufenazina (dosis de 1-20mg/d). (38)

Fenotiacinas piperidínicas: su afinidad a los receptores D2 y colinérgica es baja, por lo que se necesitan mayores dosis para disminuir los síntomas psicóticos, pero también pueden producir efectos secundarios. En este grupo esta la tioridazina (dosis de 200-700mg/d) y la pipotiazina que solo se encuentra en presentación de depósito intramuscular. (38)

Tioxantenos: tienen afinidad considerable a los receptores D2 y D1, con acción escasa sobre receptores histaminérgicos, adrenérgicos y colinérgicos. Se utilizan dosis bajas para los síntomas psicóticos, pero producen efectos secundarios extrapiramidales considerables. En este grupo se encuentra el zuclopentixol en presentación oral (dosis de 10-70 mg/día) o inyectable de depósito (dosis de 250-750mg/día). (38)

Butirofenonas: Paul Jansen aisló el haloperidol en 1958. Su afinidad por los receptores D2 es la más alta que se conoce (70-90%), produciendo síntomas extrapiramidales y neuroendocrinos de mayor intensidad. Tiene menor afinidad por los receptores alfa 1 e histaminérgicos y efecto escaso sobre los colinérgicos. Su dosis va de 6-20mg/día. (38)

Antipsicóticos de depósito: el penfluridol no es propiamente una butirofenona pero si comparte sus propiedades, además de que tiene una vida media muy larga, por lo que se considera de depósito, pudiéndose administrar una vez por semana. Otros antipsicóticos de depósito son el decanoato de flufenazina, el decanoato de haloperidol, el palmitato de pipotiazina, el palmitato de zuclopentixol. Todos estos pueden causar efectos secundarios debido a su vida media larga. (38)

ANTIPSICOTICOS ATÍPICOS.

En la década de los setentas se demuestra la eficacia de la clozapina como antipsicótico atípico por su mecanismo de acción particular. A partir de 1990 son aprobados por la FDA otros antipsicóticos atípicos como son la risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona. (38)

En el 2000 la amisulprida y el aripiprazol. Todas estas drogas tienen menor afinidad por los receptores D2, también actúan sobre los D1, D3 y D4; tienen afinidad por los receptores de serotonina (5HT1a, 5HT1b, 5HT1c, 5HT2a, 5HT2b, 5HT3) así como para los receptores histamínicos H1, M1 para la acetilcolina y alfa1 adrenérgico. El bloqueo de estos receptores puede provocar una selectividad relativa de las estructuras límbicas sobre las nigroestriadas, lo que puede disminuir el riesgo de síntomas extrapiramidales asociados al tratamiento. (38)

Clozapina: tiene mayor afinidad por los receptores D1, D4, y ocupa los D2 en un 30-60%, su afinidad al alfa 1 y 5HT2 es alta, por ello la ausencia de efectos extrapiramidales, y mayor efecto sobre los síntomas psicóticos negativos; su afinidad a los H1 es alta, de ahí que produzca sedación. Esta indicada en la discinesia tardía. (38)

Risperidona: fue introducida en Europa en 1993. Ocupa en un 50% los receptores D2 y en un 60% los 5HT2, a dosis mayores de 1 mg. De su grupo es el que tiene mayor afinidad a los D2, por lo que el riesgo de producir efectos extrapiramidales y neuroendocrinos es mayor, a dosis mayores de 8mg/d. Su afinidad por los alfa 1, H1 y M1 es poca. Dosis promedio de 3-12 mg/d. (38)

Olanzapina: pertenece al grupo de las tienobenzodiazepinas, teniendo muchas similitudes farmacológicas con la clozapina, ya que tiene mayor afinidad por los D1, D3, D4 y menor por los D2, 5HT2, alfa 1, H1, M1. Sin embargo se han llegado a reportar casos de movimientos discinéticos, aunque menos frecuente que con el haloperidol. La dosis va de 10-20mg/d. (38)

Quetiapina: es una dibenzodiazepina, derivada y muy similar a la clozapina. Con afinidad alta por diversos receptores, caracterizada por el doble bloqueo 5HT2 y D2, con mayor afinidad para la serotonina. Afinidad alta por los alfa 1 y alfa 2, y los H1, por lo que dentro de su grupo es la más sedante. La dosis va de 150-750mg/d. Puede llegar a producir efectos extrapiramidales en un 4-9%, esto dependerá de dosis altas. (38)

Ziprasidona: es una benzisotiazolilpiperazina. A dosis de 20-40 mg/d, tiene una afinidad del 85% para los 5HT2 y del 65% para los D2, de ahí la ausencia de efectos extrapiramidales. La dosis terapéutica va de 80-160mg/d. (38)

OTROS MEDICAMENTOS QUE PRODUCEN MOVIMIENTOS ANORMALES.

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y ansiolíticos pueden causar acatisia. La metoclopramida, levodopa, agonistas directos o indirectos de la dopamina y otras catecolaminas pueden producir en mayor grado discinesia tardía. (38)

En menor grado los anticolinérgicos, antihistamínicos, anticonceptivos orales y aún con menor frecuencia la fenitoína, carbamacepina, etosuximida, fenobarbital, carbonato de litio, benzodiazepinas, IMAO, fármacos tricíclicos, metildopa, metadona, digoxina, abstinencia al alcohol, tolueno, flunaricina y cinaricina. (38)

DISCINESIA TARDIA

El primer caso de Discinesia tardía (DT) fue reportado en 1957, 5 años después de la introducción de los neurolépticos dentro de la psicofarmacología. Desde entonces, la DT ha sido el mayor dilema clínico en el tratamiento de la psicosis. En 1972 y 1973 en el paquete donde se vendían los antipsicóticos ya contenían información acerca de la Discinesia Tardía. (26)

A. CRITERIOS DIAGNOSTICOS

De acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM IV-TR, la Discinesia tardía inducida por neurolépticos es un trastorno de aparición tardía de movimientos involuntarios coreoatetoides moderados en una o más regiones del cuerpo o movimientos leves en dos o más regiones del cuerpo; los más comunes afectan la región orofacial (lengua, mandíbula), los dedos de las manos y de los pies, también la cabeza, cuello, tronco y caderas. Duran más de cuatro semanas y adquieren cualquiera de las siguientes formas: movimientos coreicos (rápidos, espasmódicos, no repetitivos); atetósicos (lentos, sinuosos, continuos); rítmicos (estereotipados). Surgen durante la exposición al fármaco o en las primeras cuatro semanas posteriores al abandono por vía oral o después de las primeras 8 por vía de depósito. (17)

El individuo debe haber tomado por lo menos tres meses, de manera continua el antipsicótico y en el caso de las personas mayores de 60 años un mes. En los casos más graves pueden cursar con irregularidades en la respiración, y deglución, lo que produce aerofagia, eructos y gruñidos. (17)

Los síntomas no se deben a una enfermedad neurológica o médica (Enfermedad de Huntington, Corea de Sydenham, Enfermedad de Wilson, hipertiroidismo, discinesia aguda debida a otros medicamentos).(17)

Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un trastorno motor agudo inducido por neurolépticos (disonía o acatisia aguda inducida por neurolépticos). (17)

B.-FISIOPATOLOGIA

La fisiopatología de la Discinesia Tardía parece ser poco comprendida, sin embargo, se han propuesto numerosas teorías: incluyendo la sobresensibilidad de los receptores de la dopamina, la hiperactividad de las catecolaminas, y la hipoactividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA); siendo la primera la más aceptada, debido al mecanismo de acción de los neurolépticos (típicos) sobre la dopamina en la Esquizofrenia y en los adultos mayores. Esto sugiere que el bloqueo postsináptico de los receptores dopaminérgicos por los antipsicóticos aumenta el número o la sensibilidad de estos receptores. (8,41)

Sin embargo; esto no puede explicar del todo la patogénesis de la Discinesia Tardía; en primer lugar porque la sobresensibilidad ocurre en las dos primeras semanas del uso de los antipsicóticos, y la Discinesia tardía se desarrolla después del uso prolongado. Así mismo la sobresensibilidad desaparece en las semanas posteriores de la suspensión del medicamento y la discinesia tardía persiste a lo largo de meses o incluso años. También se ha propuesto que la Discinesia tardía es el resultado del daño neuronal causado por los radicales libres. La dopamina es metabolizada por la monoamino oxidasa en ácido dihidroxyfenilacético; en donde participa el peróxido de hidrógeno, el cuál es un potente oxidante. Se cree que este peróxido de hidrógeno puede generar radicales libres que reaccionan con proteínas, lípidos, y otros componentes celulares, lo que inevitablemente conlleva a una disfunción neuronal. Esta hipótesis permite el uso de antioxidantes como opción para el tratamiento de la discinesia tardía. Como resultado de las teorías mencionadas, se ha puesto especial interés en el sistema gabaérgico. Las neuronas gabaérgicas juegan un papel central en las regiones subcorticales del cerebro, las cuáles producen los movimientos anormales. La discinesia tardía puede estar asociada con la disminución del ácido descarboxilasa glutámico, la cual es la enzima que sintetiza el GABA, encontrada en varias regiones del cerebro. Sin embargo, los medicamentos que actúan en el GABA han fracasado significativamente en la mejoría de los síntomas de la discinesia tardía. (8,41)

Se menciona que la Discinesia Tardía orofacial y la del tronco y las extremidades son dos subsíndromes distintos, por lo tanto se habla de una fisiopatología distinta, con diferentes correlaciones clínicas y diferente respuesta al tratamiento farmacológico. (21)

C.- EVOLUCION.

Los síntomas asociados con la Discinesia Tardía pueden variar a lo largo del tiempo (por ejemplo se pueden encontrar un mes, pero al siguiente ya no y la frecuencia puede aumentar o disminuir) pudiendo involucrar varias partes del cuerpo y son más severos cuando hay estrés. El curso es impredecible, ya que puede progresar en su severidad, se puede mantener estable o remitir, a pesar de la suspensión de la droga. (54)

La reducción de la dosis de los neurolépticos puede resultar en una reducción, aumento o en ningún cambio en la severidad de los síntomas, en donde en algunos casos puede ser irreversible (54).

Por tal motivo algunos problemas para determinar la Discinesia Tardía consisten en la variabilidad de la misma discinesia más que en las Escalas empleadas para su detección. Debido a que los pacientes pueden mostrar de manera individual una amplia variabilidad en el sitio y la severidad de los movimientos involuntarios relacionados con el ajuste de los medicamentos, ansiedad, postura y movilidad; ya que puede haber fluctuaciones espontáneas día con día o incluso en diferentes momentos del mismo día. Por lo que se sugiere que se deben de aplicar las Escalas cada cierto tiempo y de ser posible que sean aplicadas varias veces en el mismo día por el mismo evaluador. (20)

En cuanto a mortalidad se concluyó en un meta-análisis de 7 estudios que la Discinesia Tardía debe ser considerada como un factor de riesgo débil en términos de la mortalidad; quedando inconcluso si es un factor de riesgo por si solo o si es subyacente de algún factor orgánico desconocido. (3)

D.-FACTORES DE RIESGO.

Según el DSM IV-TR los factores de riesgo son: tratamiento prolongado con antipsicóticos, sexo femenino, presencia de trastorno del estado de ánimo, presencia de trastorno cognoscitivo. (17)

Otros factores de riesgo son: raza, genética, tabaquismo, presencia de enfermedad médica, ingesta de alcohol, enfermedad orgánica, edad, toma de medicamentos como la metoclopramida y la amoxapina. (17)

La exposición con antipsicóticos es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la Discinesia Tardía, sobre todo con aquellos que tienen mayor afinidad a los receptores D2, aunque no hay evidencias convincentes de cual de los antipsicóticos típicos produzcan mayor riesgo. (30)

En cuanto a la asociación con trastorno psiquiátrico se ha reportado una prevalencia del 4% en los pacientes esquizofrénicos que cursan su primer episodio psicótico. (30)

La edad parece ser el factor de riesgo más consistentemente identificado con relación al paciente para el desarrollo de la discinesia tardía (DT). Con el aumento de la edad aumenta no solo la incidencia, sino también la severidad y persistencia de la DT. En un estudio longitudinal y prospectivo con 215 pacientes nunca expuestos a antipsicóticos se evaluó la incidencia de la DT posterior al inicio de neurolépticos; de los cuáles 160 pacientes tuvieron una edad media de 77 años. Después de las 43 semanas el 31% de los pacientes presentaron TD. (30)

En otro estudio prospectivo y longitudinal donde participaron 439 pacientes con edad mayor de 45 años se reportó una tasa de incidencia media anual del 29% en el primer año, 50% en el segundo año y 63% en el tercer año; concluyendo que la incidencia es 6 veces más alta en comparación con los adultos jóvenes. (34)

Aunque en el 2000 Fenton sugiere que el 40% de las personas de más o igual de 60 años presentan discinesia espontánea. (18)

Con respecto al género, se habla de una correlación entre el sexo femenino y el aumento de riesgo para desarrollar Discinesia Tardía. Debido a la influencia de los estrógenos en los trastornos de los movimientos y posiblemente por los efectos aditivos de los estrógenos y los antagonistas de la dopamina. Así mismo, los estrógenos declinan en la fase postmenopausica, pudiendo precipitar la DT por la liberación de los receptores de dopamina boqueados, como sucede con la suspensión de los antipsicóticos. (30)

En cuanto a la raza la mayoría de los estudios epidemiológicos para establecer la prevalencia de la DT incluyen poblaciones occidentales. Por ejemplo, en una revisión de 56 estudios occidentales Kane y col. reportan rangos de prevalencia que van desde 0.5% hasta 65%, con un promedio de 20% (36). Jeste y col. al revisar los estudios realizados en cuatro continentes se percatan que la prevalencia más baja de la DT fue reportada en Asia. (23)

En algunos países asiáticos la prevalencia de Discinesia Tardía ha variado, por ejemplo, en Shangai la prevalencia reportada ha sido del 8.4%, en Hong Kong se habla de un 9.3%, aumentando hasta un 21.1% en los adultos mayores chinos que habitan en Singapur y un 27.3% en los malayos que también habitan en Singapur. Observando que estas cifras contrastan con la prevalencia de 53.8% reportada en pacientes euroasiáticos. Dichas diferencias podrían explicar algunas diferencias interétnicas, posiblemente genéticas, que pudieran influir en la vulnerabilidad para desarrollar la DT. Así mismo se ha sugerido que los factores ambientales, tales como los diferentes patrones de prescripción tienen mayor importancia en los diferentes patrones de prevalencia; sin embargo no hay evidencias empíricas que muestren que los antipsicóticos de depósito tengan mayor riesgo para la DT. (51)

Halliday y col. mencionan que los afro-americanos presentan dos veces más riesgo de desarrollar DT que los caucásicos. (30)

González en 1976 realizó su tesis acerca de la prevalencia de la Discinesia Tardía en 89 pacientes mexicanos tratados en el servicio de Hospital Parcial del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez", encontrando una prevalencia del 18.6% (27); siendo un poco mayor la prevalencia reportada por Muñoz en su tesis de 1977, correspondiendo al 23.59% en 89 pacientes mexicanos del mismo hospital. (40)

Con respecto a la condición médica se menciona que la Diabetes Mellitus y los Trastornos afectivos son las dos enfermedades que han sido asociadas con el desarrollo de la DT. En un estudio de Woener y col. se incluyeron a 160 ancianos (rango de edad de 57-79 años) que iniciaban con algún antipsicótico; 24 pacientes tenían Diabetes al inicio del estudio y 136 pacientes no. Los que presentaban Diabetes recibieron una dosis diaria un poco menor de neuroléptico (dosis equivalente a la cloropromacina de 99.7mg) y los no diabéticos (dosis equivalente de cloropromacina de 125.8mg). Después de 43 semanas los pacientes diabéticos tuvieron un riesgo mayor para el desarrollo de la DT (índice de riesgo de 2.38). (op.cit., 30). En el caso de los Trastornos afectivos como la manía, depresión o ambas los valores de prevalencia en estos pacientes para desarrollar DT van del 26-74%, siendo mínimo el riesgo con los antipsicóticos atípicos. (30)

Se han encontrado algunas asociaciones de la Esquizofrenia como factor de riesgo para la Discinesia tardía tomando en cuenta que se ha hablado de una implicación de los circuitos fronto-estriado-talámicas en la fisiopatología de la Esquizofrenia y el déficit en las funciones ejecutivas y de memoria, por la disrupción de este sistema. Esta disrupción también pudiera explicar la alta incidencia de Discinesia tardía en la Esquizofrenia. (30)

Además de que algunos autores mencionan que la Discinesia tardía orofacial ha sido específicamente asociada con los síntomas negativos y déficit neuropsicológico de la Esquizofrenia (deterioro en las tareas de la memoria evocada más que en las tareas de memoria de reconocimiento y funciones ejecutivas). En este sentido Pantelis y colaboradores realizaron un estudio donde incluyeron 60 pacientes hospitalizados con criterios diagnósticos del DSM III-R para la Esquizofrenia. El análisis reveló una interacción significativa de la Discinesia tardía orofacial y las dificultades en la realización de las tareas. Los síntomas negativos y la discinesia tardía orofacial fueron independiente y positivamente asociados con el valor de la memoria de trabajo espacial. (44)

Desde el punto de vista de la genética se investigó la significancia del polimorfismo del gen CYP1A2 en la susceptibilidad de la discinesia tardía en pacientes esquizofrénicos (n=335) del norte de la India. La discinesia tardía fue diagnosticada en ~29% (96/335) de estos sujetos. De los 96 positivos para discinesia tardía, 28 habían sido tratados con antipsicóticos típicos solamente, 23 con antipsicóticos atípicos solamente y 45 pacientes recibieron ambos tipos durante el curso de su enfermedad. La CYP1A2*2, *4, *5, *6 se encontraron en esta población de manera monomórfica. La CYP1A2*1C y CYP1A2*1F fueron polimórficas. Se encontró una asociación significativa entre la CYP1A2*1F con la Esquizofrenia. (53)

Otro factor de riesgo que se ha estudiado es el tratamiento intermitente con antipsicóticos. En base a esto se llevo a cabo un estudio donde se examino la asociación entre la cantidad acumulada de neurolépticos, el número de interrupciones del tratamiento antipsicótico y la cantidad acumulada de anticolinérgico con la incidencia y la severidad de la discinesia tardía. Se incluyeron 133 pacientes con antecedente de haber tomado neurolépticos al menos 3 meses. La prevalencia de la discinesia tardía fue de 36.1%. Se encontró que solo el número de interrupciones del antipsicótico se relacionó significativamente con la presencia de discinesia tardía. No se observaron efectos significativos entre la duración de la toma de antipsicóticos o en la duración de la toma de anticolinérgicos. (55)

El uso de medicamentos anticolinérgicos, el desconocimiento de la enfermedad y la presencia de los síntomas extrapiramidales posterior a la exposición de los antipsicóticos pueden ser predictores para el desarrollo de la DT. (55)

Los anticolinérgicos han sido citados como un posible factor de riesgo para la génesis de la Discinesia Tardía. En un estudio con 1745 pacientes se reporta que el uso combinado de antipsicóticos y anticolinérgicos fue asociado significativamente al aumento de riesgo de desarrollo de DT. (20)

Greil y col. realizaron un estudio doble ciego controlado con placebo en 10 pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia y Discinesia Tardía severa, con antecedente de tratamiento prolongado de con neuroléptico al menos durante 2 años además de anticolinérgico. Encontrando que la severidad de la Discinesia Tardía disminuyó de manera significativa en 9 pacientes cuando se suspendió el anticolinérgico, manteniéndose dicha mejoría durante las 6 semanas de uso de placebo. Concluyendo que la suspensión del anticolinérgico podría ser una conducta a seguir en el tratamiento de la Discinesia Tardía. (28)

Sin embargo los hallazgos han sido contradictorios ya que Muñoz, en 1977 realiza su tesis acerca de los factores de riesgo para la presencia de Discinesia Tardía en 89 pacientes mexicanos del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez", donde reportó el uso combinado de antipsicótico y anticolinérgico en un 94.38%; a pesar de esto, no encontró una significancia importante como para considerar el uso de anticolinérgico como factor de riesgo para el desarrollo de la Discinesia Tardía. (40)

Por otro lado Silver y col. compararon el efecto del biperiden (anticolinérgico selectivo M1) y la amantadina (dopaminérgico) en los síntomas extrapiramidales de tipo parkinsonismo y la Discinesia Tardía inducida por neurolépticos en 26 pacientes hospitalizados, con diagnóstico de Esquizofrenia y tratamiento prolongado y regular con antipsicótico y trihexifenidilo (anticolinérgico).

El antipsicótico se mantuvo estable, pero el trihexifenidilo se sustituyó por placebo bajo condición de ciego durante 1 semana, posteriormente los pacientes se asignaron de manera aleatoria doble ciego durante 2 semanas con 100 mg de amantadina b.i.d. ó 2 mg de biperiden b.i.d. Se encontró que tanto la amantadina como el biperiden disminuyeron los síntomas parkinsonicos y no exacerbaron la discinesia tardía. Se concluyó que tanto la amantadina como el biperiden pueden mejorar la Discinesia Tardía leve. (50)

Otro factor de riesgo que se menciona es la coexistencia de los Síntomas Extrapiramidales y la DT. En 23 estudios se ha sugerido que los síntomas extrapiramidales son un riesgo para el desarrollo de Discinesia tardía. Del mismo modo no se sabe cuál es la contribución de la discinesia espontánea en la prevalencia de la DT, ya que varios estudios hablan de pacientes con Esquizofrenia vírgenes a neurolépticos con rangos que van de 0-5%. (55)

E.-PREVALENCIA.

La Asociación Psiquiátrica Americana establece que La Discinesia Tardía inducida por los antipsicóticos ocurre del 10-35%, siendo el 60% leve y aproximadamente el 10% es severa. Se presenta en el 25% de los pacientes tratados con antagonistas de los receptores de dopamina tratados durante más de 4 años. (38)

Se han realizado numerosos estudios para determinar la prevalencia en las personas expuestas a estos medicamentos; desafortunadamente las diferencias metodológicas (instrumentos de medición de la discinesia, el tiempo de intervalo entre la aplicación de las pruebas, diagnóstico certero y las grandes variaciones en las poblaciones estudiadas) hacen difícil la comparación de los resultados. Sin embargo se habla de una incidencia anual de discinesia tardía en adultos jóvenes del 5% en el primer año, 10% a los 2 años y 15% a los 3 años. (54)

En otro estudio la prevalencia que se calcula es más alta, mencionando que más del 50% de los casos de Discinesia tardía es causada por la administración prolongada de los antipsicóticos. En los 5 primeros años la prevalencia de Discinesia tardía en los pacientes psiquiátricos expuestos a antipsicóticos va del 17-42%. (15)

En Escocia la última prevalencia reportada fue de 1999 al 2000, encontrando porcentajes probables para discinesia tardía del 43%, aunque el 52% de estos pacientes habían sido tratados con antipsicóticos atípicos solamente. En este sentido se sugirió que la DT podría ser secundaria a los antipsicóticos típicos que habían sido prescritos previamente.

También se observó que la prevalencia aumentó al doble a lo largo de 20 años, probablemente debido a que hay más pacientes que reciben tratamiento farmacológico y a dosis mayores, por lo que la intervención temprana hace que el paciente tome medicamento a edad más temprana y el tiempo de tratamiento sea más prolongado, teniendo también riesgo de interrumpir el tratamiento. (30)

Por otro lado se han realizado diversos estudios para determinar la prevalencia de la Discinesia Tardía con los antipsicóticos típicos y atípicos.

Por ejemplo se llevo a cabo una revisión de 11 estudios con antipsicóticos atípicos. Las características de dichos estudios fueron las siguientes: en 5 estudios 1235 pacientes fueron tratados con risperidona. En 2 estudios se utilizó la olanzapina (n=610). En 2 estudios se administró quetiapina (n=386). En 1 estudio se prescribió amisulprida (n=331) y 1 estudio con ziprasidona (n=207); durante una duración media y mediana ponderada de 263 y 306 días respectivamente. Los diseños de los estudios fueron doble ciego y aleatorizados (n=3); extensiones abiertas de estudios doble ciego y aleatorizados (n=4), y estudios abiertos (n=4). De los cuatro estudios que contaban con control (todos ellos con diagnóstico de Esquizofrenia) 3 usaron haloperidol (n=448) y 1 uso placebo (n=71). Las poblaciones estudiadas incluyeron a niños (n=77), adultos (n=1419), adultos y personas mayores (n=794) y exclusivamente pacientes de 54 años o más (n=479). La incidencia media anual ponderada de discinesia tardía para los antipsicóticos atípicos fue de 0% en los niños, 0.8% (intervalo de 0.0 a 1.5%) en los adultos, 6.8% en la población mixta de adultos y ancianos y 5.3% (intervalo de 0.0 a 13.4%) en los pacientes de 54 años o más; en comparación con el 5.4% (intervalo de 4.1 a 7.4%) en adultos tratados con haloperidol. Los autores de esta revisión mencionan que las posibles limitaciones de estos estudios fueron que se utilizaron dosis altas de haloperidol y períodos de seguimiento durante 1 año o más. Además de que no se valoró el efecto de diferentes antipsicóticos atípicos en pacientes que nunca habían recibido tratamiento con antipsicóticos típicos para que de esa manera se pudiera estimar el riesgo verdadero. (9)

De León y col. determinaron el riesgo de presentar Discinesia tardía con los antipsicóticos típicos y atípicos en 516 pacientes. De los cuáles 11% no tuvieron exposición previa con atípicos, 9% eran tratados en el momento del estudio y de manera previa con antipsicóticos típicos, 18% con exposición previa de menos de 5 años con antipsicóticos típicos, seguida de atípicos y 62% fueron tratados por más de 5 años con antipsicóticos típicos además de atípicos. Se utilizó la AIMS junto con los criterios de Schooler y Kane para determinar la Discinesia tardía. La prevalencia reportada fue la siguiente: 5% en pacientes vírgenes a tratamiento, 19% en los tratados solo con atípicos, 19% en los tratados con típicos por menos de 5 años y 42% en los tratados con típicos por más de 5 años.

Estos autores concluyeron que no se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de Discinesia tardía en los pacientes que solo habían sido tratados con antipsicóticos atípicos y los que habían sido tratados con antipsicóticos típicos durante menos de 5 años. (14)

En un estudio longitudinal y prospectivo se trataron 122 pacientes ambulatorios con 1 mg de risperidona (n=61) y 1 mg de haloperidol (n=61) durante 9 meses. Los pacientes tratados con haloperidol presentaron de manera más significativa DT en comparación con el grupo tratado con risperidona. (10)

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, donde se incluyeron 166 pacientes tratados con risperidona durante 1995/96, siendo seguidos una vez al año durante 5 años. La edad media al momento de la inclusión fue de 38 años, la duración media de la enfermedad fue de 12 años. Se determinó la DT con la AIMS, además de aplicar pruebas para valorar la función cognitiva y la PANSS para síntomas psicóticos. Al inicio del estudio 14% tuvieron DT, 50% no la percibían pero sí referían cierta molestia. Se reportó una incidencia anual del 0.2%. (7)

Se menciona en un estudio doble ciego, que 6 mg/d de risperidona tenía un efecto benéfico sobre la discinesia tardía en un intervalo de 8 semanas. Sin embargo no se sabía cuál era el beneficio a largo plazo. Por tal motivo se realizó un estudio con diez pacientes esquizofrénicos y con criterios diagnósticos de Schooler y Kane para discinesia tardía. Los antipsicóticos convencionales y antiparkinsonicos fueron suspendidos 1 semana previa al estudio. El resultado final mostró que había cinco respondedores (55.6 %) y cuatro no respondedores (44.4 %). La dosis de risperidona final media para los nueve pacientes fue de 6.7 miligramos / día. Todos los pacientes mantuvieron sus síntomas estables y los cinco pacientes tuvieron mejoría marcada de la discinesia tardía. Sin embargo los resultados observados en el estudio de seguimiento de 40 semanas por Glazer y col. mostraron que la remisión completa era infrecuente (2 %), la gravedad de la discinesia disminuyó en solamente 20 % de los pacientes que dejaron de tomar neurolepticos y el índice de una recaída respecto a la psicosis se acercó a 50 %. (25,26)

A pesar de que la mayoría de los estudios arriba citados mencionan una mayor prevalencia de discinesia tardía con el haloperidol (antipsicótico típico) en relación a la risperidona (antipsicótico atípico) se han reportado casos aislados que mencionan datos contradictorios. Las características de estos casos fueron las siguientes: dos pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia y vírgenes a tratamiento; uno de ellos tratado con 1.5 mg de risperidona, además de 2.5 mg de trihexifenidilo durante 5 meses (anticolinérgico); al segundo mes de suspensión del anticolinérgico inicia con movimientos discinéticos orolinguales. El otro paciente es tratado con 4 mg de risperidona y 40 mg de paroxetina, presentando los movimientos discinéticos a las 14 semanas de tratamiento. (19)

Cuatro casos habían sido tratados previamente con antipsicóticos típicos por corto tiempo. En uno de ellos se había prescrito 6 mg de tiotixeno durante 1 mes, previo al tratamiento con 5 mg de risperidona. Al séptimo mes inicia con movimientos discinéticos orolinguales. El segundo caso había sido tratado de manera breve con dosis bajas de haloperidol, siendo cambiado a risperidona (3 mg); a los 12 meses inicia con movimientos anormales de la lengua. El tercer caso inicia su tratamiento con 5 mg de haloperidol durante 5 meses, siendo cambiado por 1.5mg de risperidona; 16 meses después inicia con movimientos discinéticos orolinguales y del tronco. El último caso fue tratado brevemente con haloperidol, siendo cambiado a risperidona 6 mg; 8 meses después presenta movimientos discinéticos. (33)

Se ha observado que la incidencia de la Discinesia tardía inducida por antipsicóticos en pacientes con Esquizofrenia crónica que son tratados con risperidona es de aproximadamente de 0.34% por año. (7)

En cambio los pacientes que presentan su primer episodio psicótico son más sensibles tanto a los efectos benéficos como a los efectos secundarios de todos los antipsicóticos. (7)

Otro de los antipsicóticos atípicos en donde hay resultados menos contradictorios es con la olanzapina. La habilidad de la olanzapina para mejorar la DT inducida por la risperidona no esta muy claro; en estos casos se piensa primero en la clozapina (34).

El riesgo para desarrollar discinesia tardía después de la exposición con olanzapina es baja; se ha reportado que el riesgo al año con olanzapina es de 0.52 % y con el haloperidol de 7.45 %. (4). Otros autores reportan valores más altos. En este estudio se evaluaron 904 pacientes con Esquizofrenia tratados con olanzapina (n = 707) y haloperidol (n = 197), con una dosis de 20 mg/d, durante 6 meses. Los pacientes tuvieron una edad media de 37 años. Aquellos quienes fueron tratados con haloperidol mostraron de manera más significativa discinesia tardía en comparación con los tratados con olanzapina (16.2% vs7.1%, p0.001). (9)

Estos mismos resultados se encontraron en un estudio comparativo, aleatorio, doble ciego, con una muestra más grande que el anterior en el cuál la olanzapina y el haloperidol son utilizados por más de 2.6 años. Se reporta que el riesgo relativo de la discinesia tardía durante todo el período de seguimiento para el haloperidol (n= 522) fue de 11.37 y para la olanzapina (n=1192) de 2.66 (95% CI=1.50-4.70).), por lo que el riesgo en el primer año fue de 0.52% con la olanzapina (n=513) y 7.45% con el haloperidol (n=114). (4)

Estos resultados indican un riesgo significativamente bajo de la discinesia tardía con la olanzapina en contraste con el haloperidol. (4)

Herrán y col. mencionan casos aislados donde se ha identificado la presencia de Discinesia tardía posterior al tratamiento con olanzapina. En caso se encontró la paciente había sido tratada previamente con 10 mg/d de haloperidol, cambiándolo a olanzapina por parkinsonismo y síntomas negativos hasta llegar a una dosis de 30mg/d. A los 2 meses inicio con movimientos involuntarios periorales moderados. Así mismo se menciona de una paciente de 65 años de edad, con diagnostico de Esquizofrenia residual, tratada con decanoato de flufenazina (25 mg/mes) pero debido a los síntomas negativos que presento se cambio el tratamiento a 20mg de olanzapina, suspendiendo la flufenazina. Los síntomas negativos mejoraron de manera leve pero 7 meses después se desarrollaron movimientos atetoides de la lengua y de las mejillas. Por lo que se suspende la olanzapina y se inicia tratamiento con 100 mg/d de clozapina, sin presentar mejoría. Estos autores concluyen que la Discinesia tardía no fue producida por la suspensión de la terapia antipsicótica previa (31).

En el caso de la clozapina, también se ha observado un riesgo significativamente bajo, incluso se ha visto una disminución de los movimientos discineticos, considerándose un tratamiento efectivo. Sin embargo se reporta un caso que sugiere que el tratamiento a largo plazo con la clozapina puede ser asociado con discinesia tardía en un individuo con mínima exposición a antipsicóticos típicos. Las características de este caso son las siguientes: femenino de 33 años, con historia de 16 años de Esquizofrenia paranoide, tratada inicialmente con haloperidol a dosis de 5-10 mg/d durante 1 año, después se cambió a decanoato de flufenazina 37.5 mg intramuscular cada 2 semanas durante 1 año; teniendo poca mejoría; por lo que se cambia a clozapina a una dosis inicial de 400 mg/d, siendo aumentada gradualmente en 1 año a 875 mg/d. Tuvo mejoría parcial de sus síntomas psicóticos positivos y negativos. A los 10 años y medio de tratamiento inicia con movimientos involuntarios repetitivos de intensidad leve en mejillas y lengua. (37)

Con respecto a la quetiapina se sabe que puede producir discinesia tardía, aunque no se ha determinado su prevalencia; sin embargo se sugiere que es mucho menor en comparación con los antipsicóticos típicos. (1)

En un estudio abierto y multicéntrico con 151 pacientes (edad media de 77 años), se utilizó la quetiapina a dosis media de 100 mg durante 1 año; encontrando que además de la buena tolerancia al medicamento, presentaron una disminución significativa de los síntomas extrapiramidales, pero no modificaron los valores de la AIMS. (22)

Por otro lado se han reportado algunos casos aislados donde se presenta discinesia con el uso de quetiapina; por ejemplo: femenino de 44 años de edad, con diagnóstico de Esquizofrenia, resistente a los antipsicóticos convencionales durante varios años (haloperidol, perfenazina, tioridazina y penfluridol). La mayoría de estos tratamientos se asociaron con acatisia severa y parkinsonismo. Posteriormente se inicia quetiapina a 300 mg/d durante 6 meses, recuperándose completamente de sus síntomas psicóticos, pero se disminuye a 150 mg/d por sedación; a los 6 meses presenta movimientos coreicos de la lengua, mejillas; cambiando el tratamiento a clozapina presentando mejoría de ambos cuadros. El otro caso se relaciona a femenino de 25 años de edad con diagnóstico de Trastorno Bipolar tipo I, con evolución de cuatro años, quien recibe diversos tratamientos (litio, carbamazepina, divalproato de sodio, lamotrigina, gabapentina, topiramato, fluoxetina, bupropion y antipsicóticos atípicos como la olanzapina, risperidona). Al final recibe 125 mg /día de quetiapina. A las seis semanas inicia con movimientos involuntarios en las mejillas, siendo suspendida, remitiendo totalmente los movimientos involuntarios a los 10 meses. En es caso se sugiere que el Trastorno Bipolar aumenta el riesgo para la Discinesia tardía. (24)

En relación a la ziprasidona (antipsicótico atípico) solo se encontró un reporte de caso acerca de un paciente masculino de 49 años con Trastorno Bipolar de 12 años de evolución, quien había sido tratado con litio, lamotrigina, carbamazepina, amitriptilina, desipramina, fluoxetina, paroxetina, citalopram, y oxcarbazepina. Durante muchos años recibió tiotixeno (neuroléptico atípico). Por lo que presentó discinesia tardía leve, la cuál desapareció cuando lo suspendió y no recayó cuando se le inició risperidona, que la tomo durante 2 años. Posteriormente su tratamiento cambió a litio, clonazepam, ziprasidona, citalopram y buspirona. A los 4 meses de haber iniciado la ziprasidona a 100mg/día, volvió a experimentar síntomas de discinesia tardía moderada. Esto sugirió que la ziprasidona puede estar asociada con la reincidencia de Discinesia tardía, particularmente en un paciente con varios factores de riesgo, como el tratamiento a largo plazo con antipsicóticos típicos y Trastorno Bipolar. (27)

PROPOSITO

La Esquizofrenia es un padecimiento psiquiátrico crónico, en donde el control adecuado depende directamente del tratamiento farmacológico, el cuál puede ser con antipsicótico típico o atípico; sin embargo estos medicamentos pueden causar efectos secundarios importantes, en particular la Discinesia Tardía.

La mayoría de los estudios realizados mencionan que esta entidad es producida con mayor frecuencia con los antipsicóticos típicos. En cuanto a la raza se menciona que los afroamericanos presentan dos veces más riesgo de desarrollar la Discinesia Tardía que los caucásicos (19); sin embargo hay pocos reportes acerca de la población latinoamericana.

La finalidad de este trabajo consiste en identificar con que tipo de antipsicótico (típico o atípico) es más frecuente la Discinesia Tardía en una muestra de pacientes esquizofrénicos mexicanos.

Hasta la actualidad no hay un tratamiento eficaz para la Discinesia Tardía, lo que significa que es irreversible, ocasionándole al paciente un deterioro en la calidad de vida y por ello un mal apego al tratamiento antipsicótico que lo lleva finalmente a la recaída de sus síntomas psicóticos y mayor deterioro cognitivo, social, familiar, laboral, etc.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La frecuencia de Discinesia Tardía en pacientes esquizofrénicos esta relacionado con el tipo de fármaco antipsicótico empleado (típico o atípico)?

OBJETIVO GENERAL.

-Diferenciar la frecuencia de la Discinesia tardía en una muestra de pacientes tratados con antipsicóticos típicos y atípicos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

-Comparar la frecuencia de Discinesia tardía en una muestra de pacientes tratados con antipsicóticos típicos y atípicos.

-Comparar las características demográficas y las características clínicas relevantes de la muestra de estudio en una muestra de pacientes tratados con antipsicóticos típicos y atípicos.

HIPOTESIS DE TRABAJO

-La Discinesia Tardía es más frecuente con el uso de antipsicóticos típicos en relación a los atípicos.

HIPOTESIS NULA (H₀)-

La Discinesia Tardía no es más frecuente con el uso de los antipsicóticos típicos en relación con los atípicos.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Se llevo a cabo un estudio de tipo **Encuesta Comparativa**, de acuerdo a las siguientes características:

- a) De acuerdo al período en que es captó la información fue de tipo **Prospectivo**.
- b) De acuerdo con la evolución del fenómeno estudiado fue de tipo **Transversal**.
- c) De acuerdo a la comparación de poblaciones fue de tipo **Comparativo**.
- d) De acuerdo con la interferencia del Investigador en el fenómeno que se analizo fue de tipo **Observacional**. (39)

DISEÑO.

El diseño de este estudio se presenta en la tabla siguiente:

| | |
|----------------|----------------|
| G ₁ | O ₁ |
| G ₂ | O ₁ |

Donde;

G₁= pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos típicos.

G₂= pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos atípicos.

O₁= evaluación de Discinesia Tardía.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

UNIVERSO DEL ESTUDIO.

Pacientes del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez" que acudieron a la Consulta Externa.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se captaron 100 pacientes, los cuales se incluyeron en dos grupos: 50 pacientes tratados con antipsicóticos típicos y 50 pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

- Encontrarse en un intervalo de edad de 18 a 60 años.
- Haber tenido criterios diagnósticos del DSM IV-TR y CIE-10 para Esquizofrenia previamente diagnosticados por al menos tres Psiquiatras adscritos al Hospital

“Fray Bernardino Álvarez”. La implicación de este criterio de inclusión consistió en que represento una alta confiabilidad y validez del diagnóstico.

- Haber sido tratados con el mismo antipsicótico típico o atípico al menos durante 1 año de manera regular.

- Aquellos pacientes que consintieron de manera verbal participar en el estudio y que permitieron la aplicación de la Escala AIMS.

Criterios de Exclusión

- Haber presentado alguna enfermedad médica o neurológica que originará los movimientos involuntarios anormales.

- Aquellos pacientes que hubieran sido medicados con metoclopramida u otros medicamentos que estuvieran relacionados directamente con el inicio de la Discinesia Tardía.

Criterios de Eliminación

- Los pacientes que no cooperaron de manera adecuada para la aplicación de la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales.

- Aquellos pacientes que se encontraban en la fase aguda de la Esquizofrenia.

- Aquellos pacientes que presentaron un deterioro cognitivo que no permitió la comprensión de las indicaciones dadas por el investigador para la aplicación de la Escala.

- Aquellos pacientes en quienes no se pudo recabar la información acerca de sus características demográficas o que no se encuentre el expediente clínico que complementará los datos pertinentes.

DEFINICION DE VARIABLES

Variable Independiente: Tipo de Antipsicótico (típico y atípico).

Definición conceptual:

Se le denomina antipsicótico al medicamento que corrige la psicosis de cualquier etiología. (DSM IV-TR).

De acuerdo a su mecanismo de acción, los antipsicóticos se pueden clasificar en típicos: son las drogas que ocupan los receptores postsinápticos

dopaminérgicos, logrando un antagonismo dopaminérgico D2 (en las vías dopaminérgicas mesolímbico-cortical; nigroestriadas y tuberoinfundibular).

Antipsicóticos atípicos: tienen un mecanismo de acción peculiar, ya que estas drogas tienen menor afinidad por los receptores D2, actuando también sobre los D1, D3 y D4, así como en los receptores de serotonina (5HT1a, 5HT1b, 5HT1c, 5HT2a, 5HT2b, 5HT3) además de los receptores histaminérgicos H1, M1 para la acetilcolina y alfa1 adrenérgico. El bloqueo de estos receptores puede provocar una selectividad relativa de las estructuras límbicas sobre las nigroestriadas, lo que puede disminuir el riesgo de síntomas extrapiramidales asociados al tratamiento.

Definición operacional:

Antipsicótico típico: dentro de este grupo se encuentra al haloperidol vía oral y haloperidol decanoas, trifluoperazina, perfenazina, penfluridol, sulpiride, pipotiazina.

Antipsicótico atípico: en este grupo encontramos a la risperidona, olanzapina, amisulprida, quetiapina, clozapina,

Variable Dependiente: Presencia o Ausencia de Discinesia tardía

Definición conceptual:

La discinesia tardía inducida por neurolepticos es un trastorno de aparición tardía que se caracteriza por movimientos involuntarios coreoatetoides; los más comunes afectan la región orofacial (lengua, mandíbula) y a los dedos de las manos y de los pies, también en la cabeza, cuello, tronco y caderas (DSM IV-TR).

Medición de la variable: Puntaje obtenido en la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS).

Para propósito de este estudio se consideró la presencia de discinesia tardía a partir de los criterios de Jeste y Wyatt que definen la discinesia tardía cuando se encuentran en la AIMS 2 puntos o más en dos áreas corporales. (34,35) Siendo utilizados estos mismos criterios por otros investigadores. (12,26) Quedando los grupos de la siguiente manera:

Pacientes Sin discinecia: Cuando no presentaron síntomas, es decir, puntajes de cero en la escala AIMS.

Pacientes Con discinecia: cuando presentaron un mínimo de 2 ó más puntos en 2 áreas corporales.

Características del Instrumento

De los instrumentos utilizados para determinar la Diskinesia el más popular es la AIMS. Otras escalas que también se utilizan de manera frecuente son la Tardive Dyskinesia Rating Scale (TDRS) y la Extrapiramidal Symptoms Rating Sacle (ESRS). Sin embargo la ventaja de la AIMS reside en que es la que más se caracteriza por ser una escala de impresión global, además de que provee un índice comprensivo de los movimientos involuntarios anormales en varios sitios del cuerpo; ofrece una explicación comprensible del procedimiento para aplicarla y una determinación clínica estandarizada. (21)

Gardos y col, mencionan que la AIMS y la TDRS poseen niveles significativos de confiabilidad interrango, por lo ambas son útiles especialmente en la detección de la Discinesia Tardía. (20)

Gharabawi y col. estudiaron la concordancia entre las dos escalas más utilizadas comúnmente, la AIMS y la ESRS para la detección de la Discinesia Tardía en 374 pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia y Trastorno Esquizoafectivo encontrando un 96% de concordancia entre estas dos escalas para la determinación de la Discinesia Tardía. (23)

Dean y col. encontraron que no hay diferencia significativa entre la AIMS y la DISCUS (Dyskinesia Identification Scale Condensed User Versión) en la identificación de la Discinesia Tardía. Sin embargo una determinación instrumental revela de manera significativa un aumento en la prevalencia de la discinesia. (11)

La AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale) es un instrumento heteroevaluado, de 12 ítems que evalúa los movimientos involuntarios asociados con fármacos antipsicóticos, tanto la distonia tardía y la acatisia crónica como la alteración motora espontánea debido a la propia enfermedad. La puntuación de la AIMS consiste en valorar, en los primeros 6 ítems, la gravedad de los movimientos en tres grandes áreas anatómicas (facial/ oral, extremidades y tronco). Además hay 3 ítems para emitirán juicio global y otros dos sobre el estado dental. La puntuación esta basada en una escala de 5 puntos, que oscila entre 0 (no) y 4 (grave). (29)

Sin embargo la AIMS no es un instrumento diagnóstico pero cuantifica de manera útil los movimientos involuntarios, dando índices que pueden ser usados junto con criterios diagnósticos (21). De acuerdo a los criterios de Schooler y Kane se considera presente la Discinesia Tardía cuando se alcanzan dos puntos o más (leves) en al menos dos o más áreas anatómicas o 1 punto o más (moderado) en al menos 1 área anatómica. (48,14)

Variables Descriptivas.

Definición conceptual: dentro de éstas variables se encuentran las características demográficas relevantes para este estudio: sexo, edad y estado civil.

Además de las variables clínicas de la población: años de padecer Esquizofrenia, años de uso del antipsicótico y uso de anticolinérgico.

DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS.

-Se realizo el protocolo de estudio, siendo supervisado por los asesores metodológicos, teórico y por el Comité de Ética del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez".

- Se captaron 100 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de la Consulta Externa del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez".

- A toda la muestra se le aplico la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales en una sola ocasión para identificar la presencia de la Discinesia Tardía.

-Las características demográficas y descriptivas de toda la muestra de estudio que fueran de relevancia para el análisis estadístico se condensaron en una base de datos; siendo éstas: sexo, edad, tiempo de evolución de la Esquizofrenia, duración del uso de antipsicótico (típico y atípico) y uso de anticolinérgico.

-Se realizo el análisis estadístico que se describe a continuación, para comparar la frecuencia de la Discinesia Tardía en el grupo de pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos atípicos y típicos.

-Se realizó la presentación de resultados en gráficas y tablas.

- Se realizó la discusión.

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizo el Programa Software Estadístico SPSS, versión 12. Para describir y presentar las características de la muestra se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión, las cuáles se presentan en tablas y/o gráficos. Para estudiar las diferencias entre dos grupos independientes se utilizo la chi cuadrada y "t" de student (prueba de hipótesis) para las cuáles se fijo su significancia estadística "p" (valor de alfa) en menor o igual a 0.05. (49)

V. RESULTADOS

La muestra del estudio estuvo compuesta por 100 pacientes esquizofrénicos ambulatorios elegidos de manera aleatoria del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez" y han tomado por lo menos tres meses, de manera continua el antipsicótico, se dividió en dos grupos:

Grupo de Antipsicóticos Típicos: compuesto por 50 sujetos

Grupo de Antipsicóticos Atípicos: compuesto por 50 sujetos,

A los sujetos integrados al estudio se les aplicó mediante entrevista individual, la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales, sus siglas en inglés (AIMS), Este sistema es útil para identificar la incidencia de casos evitando los falsos positivos. Para los fines de este estudio, a partir de los puntajes obtenidos se clasificó a los sujetos en dos grupos:

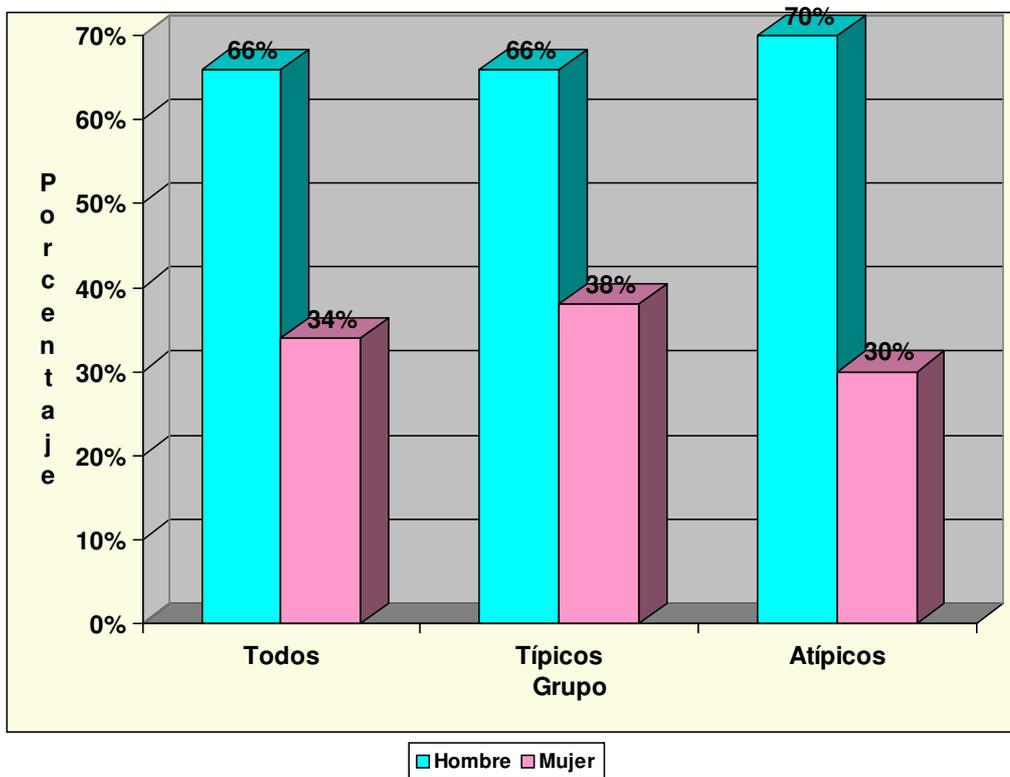
Pacientes Sin discinecia: Cuando no presentaron síntomas, es decir, puntajes de cero en la escala AIMS.

Pacientes Con discinecia: cuando presentaron un mínimo de dos punto en la escala AIMS, en dos áreas corporales.

Cabe resaltar que aunque los puntajes de la Escala AIMS permiten clasificar a la discinesia de acuerdo a la intensidad en leve, moderada y severa; en este estudio sólo se consideró la presencia o ausencia tomando en cuenta los puntajes descritos arriba y no se clasificó en leve, moderada y severa.

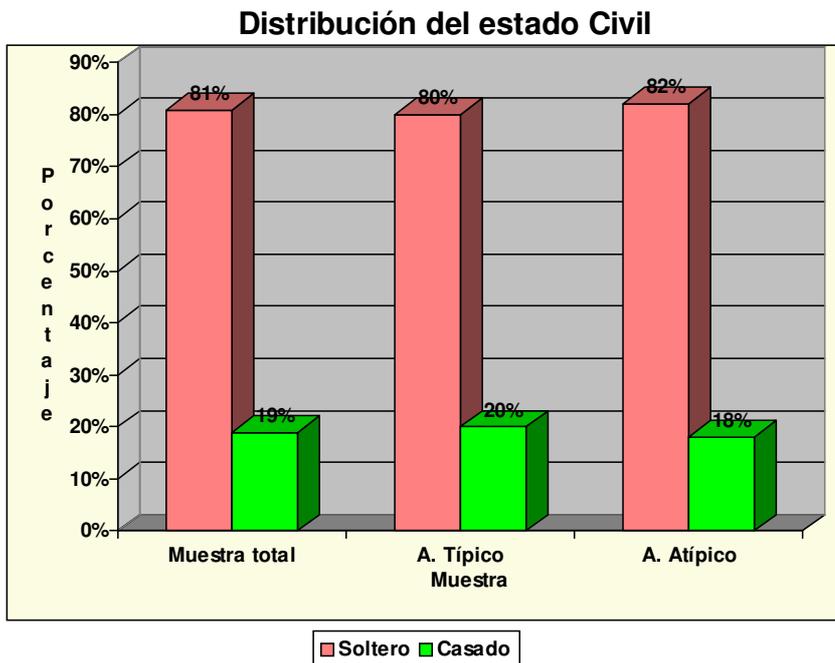
A continuación se describe la distribución por sexo, edad y estado civil en la muestra total de sujetos y para cada submuestra:

Distribución por Sexo



Como se puede apreciar, la muestra total esta conformada principalmente por hombres en una proporción de dos a uno con relación a las mujeres.

Al comparar las frecuencias del sexo en las submuestras a partir del tipo antipsicótico empleado en su tratamiento, se obtuvo un valor de Chi cuadrada de .713 con 1 grado de libertad y una significancia de .398 (mayor al 0.05 esperado), por lo que se acepta que no existen diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias de sexo presentadas por ambos grupos.



En cuanto al Estado civil se encontró que la muestra total esta conformada principalmente por personas solteras, las cuales representan el 81%.

Al comparar las frecuencias del estado civil a partir del tipo de antipsicótico empleado en su tratamiento se obtuvo un valor de Chi cuadrada de .065 con 1 grado de libertad y una significancia de .799 (mayor al 0.05 esperado), por lo que se acepta que no existen diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias por tipo de Estado Civil presentadas por ambos grupos.

| Distribución de la muestra por edad. | | | | | | | | | |
|---|---------------|-------|-------------|---|-------|-------------|--|-------|-------------|
| Edad | Muestra total | | | Pacientes tratados con Antipsicóticos Típicos | | | Pacientes tratados con Antipsicóticos Atípicos | | |
| | Frec. | Porc. | Porc. Acum. | Frec. | Porc. | Porc. Acum. | Frec. | Porc. | Porc. Acum. |
| 18 | 1 | 1.0 | 1.0 | | | | 1 | 2.0 | 2.0 |
| 19 | 1 | 1.0 | 2.0 | 1 | 2.0 | 2.0 | | | |
| 20 | 1 | 1.0 | 3.0 | 1 | 2.0 | 4.0 | | | |
| 21 | 2 | 2.0 | 5.0 | 2 | 4.0 | 8.0 | | | |
| 23 | 2 | 2.0 | 7.0 | 1 | 2.0 | 10.0 | 1 | 2.0 | 4.0 |
| 24 | 1 | 1.0 | 8.0 | | | | 1 | 2.0 | 6.0 |
| 25 | 4 | 4.0 | 12.0 | 2 | 4.0 | 14.0 | 2 | 4.0 | 10.0 |
| 26 | 3 | 3.0 | 15.0 | | | | 3 | 6.0 | 16.0 |
| 27 | 2 | 2.0 | 17.0 | 2 | 4.0 | 18.0 | | | |
| 28 | 2 | 2.0 | 19.0 | 1 | 2.0 | 20.0 | 1 | 2.0 | 18.0 |

| Distribución de la muestra por edad. | | | | | | | | | |
|---|---------------|--------------|-------------|---|--------------|-------------|--|--------------|-------------|
| | Muestra total | | | Pacientes tratados con Antipsicóticos Típicos | | | Pacientes tratados con Antipsicóticos Atípicos | | |
| Edad | Frec. | Porc. | Porc. Acum. | Frec. | Porc. | Porc. Acum. | Frec. | Porc. | Porc. Acum. |
| 29 | 8 | 8.0 | 27.0 | 1 | 2.0 | 22.0 | 7 | 14.0 | 32.0 |
| 30 | 6 | 6.0 | 33.0 | 3 | 6.0 | 28.0 | 3 | 6.0 | 38.0 |
| 31 | 3 | 3.0 | 36.0 | 1 | 2.0 | 30.0 | 2 | 4.0 | 42.0 |
| 32 | 5 | 5.0 | 41.0 | 2 | 4.0 | 34.0 | 3 | 6.0 | 48.0 |
| 33 | 2 | 2.0 | 43.0 | 1 | 2.0 | 36.0 | 1 | 2.0 | 50.0 |
| 34 | 4 | 4.0 | 47.0 | 2 | 4.0 | 40.0 | 2 | 4.0 | 54.0 |
| 35 | 5 | 5.0 | 52.0 | 3 | 6.0 | 46.0 | 2 | 4.0 | 58.0 |
| 36 | 3 | 3.0 | 55.0 | 1 | 2.0 | 48.0 | 2 | 4.0 | 62.0 |
| 37 | 7 | 7.0 | 62.0 | 1 | 2.0 | 50.0 | 6 | 12.0 | 74.0 |
| 40 | 3 | 3.0 | 65.0 | 1 | 2.0 | 52.0 | 2 | 4.0 | 78.0 |
| 41 | 3 | 3.0 | 68.0 | 3 | 6.0 | 58.0 | | | |
| 42 | 5 | 5.0 | 73.0 | 4 | 8.0 | 66.0 | 1 | 2.0 | 80.0 |
| 43 | 3 | 3.0 | 76.0 | 1 | 2.0 | 68.0 | 2 | 4.0 | 84.0 |
| 45 | 2 | 2.0 | 78.0 | 2 | 4.0 | 72.0 | | | |
| 47 | 3 | 3.0 | 81.0 | 1 | 2.0 | 74.0 | 2 | 4.0 | 88.0 |
| 48 | 2 | 2.0 | 83.0 | 2 | 4.0 | 78.0 | | | |
| 49 | 2 | 2.0 | 85.0 | 2 | 4.0 | 82.0 | | | |
| 50 | 1 | 1.0 | 86.0 | 1 | 2.0 | 84.0 | | | |
| 51 | 2 | 2.0 | 88.0 | 2 | 4.0 | 88.0 | | | |
| 52 | 4 | 4.0 | 92.0 | 2 | 4.0 | 92.0 | 2 | 4.0 | 92.0 |
| 54 | 1 | 1.0 | 93.0 | | | | 1 | 2.0 | 94.0 |
| 55 | 5 | 5.0 | 98.0 | 4 | 8.0 | 100.0 | 1 | 2.0 | 96.0 |
| 57 | 2 | 2.0 | 100.0 | | | | 2 | 4.0 | 100.0 |
| Total | 100 | 100.0 | | 50 | 100.0 | | 50 | 100.0 | |

En la distribución de los pacientes por edad se obtuvieron los siguientes estadísticos: una Media de 36.76 años, siendo los 35 años el punto en que se divide en dos a la población (Mediana), sin embargo, se presenta una Moda de 29, lo que en conjunto representa un sesgo positivo de la muestra.

En cuanto a la dispersión de los datos para toda la muestra en su conjunto, se obtuvo una desviación estándar de 10.004 años, en un rango de años que abarca desde los 18 hasta los 57, por lo que se tiene una amplia representación de edades entre los pacientes como se puede corroborar en la tabla adjunta.

En la muestra de pacientes tratados con antipsicótico típico, la media de edad es de 38.20 años, con una desviación típica de 10.517 años, por su parte la mediana se ubica en la edad de 38.5 años.

En contraste para la muestra de pacientes tratados con antipsicótico atípico, se obtuvo una media de edad de 35.32 años y una desviación típica de 9.347 años y una mediana de 33.5 años, es decir que en conjunto, este grupo es ligeramente más joven y homogéneo.

Al comparar las edades entre ambos grupos (antipsicótico típico y atípico empleado en su tratamiento) se obtuvo un valor para la t de student de 1.447 con 98 grado de libertad y una significancia de 0.151 (mayor al 0.05 esperado), por lo que se acepta que no existen diferencias estadísticamente significativas en las edades presentadas por ambos grupos.

Complementario a los datos sociodemográficos, se presentan ahora los referentes a las variables clínicas de interés relacionadas con la Esquizofrenia: Años de padecimiento de la enfermedad, tiempo de uso del antipsicótico y uso de anticolinérgico.

| Distribución de la muestra por años de padecimiento de la enfermedad. | | | | | | | | | |
|--|---------------|-------|-------------|---|-------|-------------|--|-------|-------------|
| | Muestra total | | | Pacientes tratados con Antipsicóticos Típicos | | | Pacientes tratados con Antipsicóticos Atípicos | | |
| Años | Frec. | Porc. | Porc. Acum. | Frec. | Porc. | Porc. Acum. | Frec. | Porc. | Porc. acum. |
| 1 | 6 | 6.0 | 6.0 | 4 | 8.0 | 8.0 | 2 | 4.0 | 4.0 |
| 2 | 5 | 5.0 | 11.0 | 3 | 6.0 | 14.0 | 2 | 4.0 | 8.0 |
| 3 | 6 | 6.0 | 17.0 | 1 | 2.0 | 16.0 | 5 | 10.0 | 18.0 |
| 4 | 4 | 4.0 | 21.0 | 2 | 4.0 | 20.0 | 2 | 4.0 | 22.0 |
| 5 | 11 | 11.0 | 32.0 | 4 | 8.0 | 28.0 | 7 | 14.0 | 36.0 |
| 6 | 10 | 10.0 | 42.0 | 6 | 12.0 | 40.0 | 4 | 8.0 | 44.0 |
| 7 | 4 | 4.0 | 46.0 | | | | 4 | 8.0 | 52.0 |
| 8 | 9 | 9.0 | 55.0 | 2 | 4.0 | 44.0 | 7 | 14.0 | 66.0 |
| 9 | 3 | 3.0 | 58.0 | 2 | 4.0 | 48.0 | 1 | 2.0 | 68.0 |
| 10 | 6 | 6.0 | 64.0 | 2 | 4.0 | 52.0 | 4 | 8.0 | 76.0 |
| 11 | 3 | 3.0 | 67.0 | 2 | 4.0 | 56.0 | 1 | 2.0 | 78.0 |
| 12 | 3 | 3.0 | 70.0 | 1 | 2.0 | 58.0 | 2 | 4.0 | 82.0 |
| 13 | 4 | 4.0 | 74.0 | 2 | 4.0 | 62.0 | 2 | 4.0 | 86.0 |
| 14 | 4 | 4.0 | 78.0 | 2 | 4.0 | 66.0 | 2 | 4.0 | 90.0 |
| 15 | 1 | 1.0 | 79.0 | 1 | 2.0 | 68.0 | | | |
| 16 | 5 | 5.0 | 84.0 | 3 | 6.0 | 74.0 | 2 | 4.0 | 94.0 |
| 17 | 3 | 3.0 | 87.0 | 3 | 6.0 | 80.0 | | | |
| 18 | 1 | 1.0 | 88.0 | 1 | 2.0 | 82.0 | | | |
| 20 | 2 | 2.0 | 90.0 | 1 | 2.0 | 84.0 | 1 | 2.0 | 96.0 |
| 21 | 4 | 4.0 | 94.0 | 2 | 4.0 | 88.0 | 2 | 4.0 | 100.0 |
| 23 | 1 | 1.0 | 95.0 | 1 | 2.0 | 90.0 | | | |
| 26 | 1 | 1.0 | 96.0 | 1 | 2.0 | 92.0 | | | |
| 27 | 1 | 1.0 | 97.0 | 1 | 2.0 | 94.0 | | | |
| 29 | 2 | 2.0 | 99.0 | 2 | 4.0 | 98.0 | | | |

| Distribución de la muestra por años de padecimiento de la enfermedad. | | | | | | | | | |
|--|---------------|-------|-------------|---|-------|-------------|--|-------|-------------|
| | Muestra total | | | Pacientes tratados con Antipsicóticos Típicos | | | Pacientes tratados con Antipsicóticos Atípicos | | |
| Años | Frec. | Porc. | Porc. Acum. | Frec. | Porc. | Porc. Acum. | Frec. | Porc. | Porc. acum. |
| 31 | 1 | 1.0 | 100.0 | 1 | 2.0 | 100.0 | | | |
| Total | 100 | 100.0 | | 50 | 100.0 | | 50 | 100.0 | |

En los años de padecimiento de la enfermedad, se obtuvieron los siguientes resultados: una Media de 9.82 años, siendo 8 años el punto en que se divide en dos a la población (Mediana), sin embargo, se presenta una Moda de 5, lo que en conjunto representa que la muestra tiene un sesgo positivo.

En cuanto a la dispersión de los datos se obtuvo una desviación estándar de 6.994 años, en un rango de años que abarca desde un año hasta 31 años de padecimiento, por lo que se tiene una amplia representación entre los pacientes, sin embargo es necesario destacar la mayor concentración de ellos con menos de 10 años del padecimiento.

Para cada submuestra tenemos lo siguientes estadísticos: para el grupo con antipsicótico típico, una media de 11.56, desviación típica de 8.257 y una mediana de 10 años de padecer la enfermedad, valores superiores a los presentados por los pacientes con tratamiento de antipsicótico atípico, cuyos estadísticos son: media de 8.08, desviación típica de 4.945 y una mediana de 7.0 años de padecer la enfermedad.

Al comparar los años de padecer la enfermedad (Esquizofrenia) entre ambos grupos (antipsicótico típico y atípico empleado en su tratamiento) se obtuvo un valor para la t de student de 2.556 con 80.176 grado de libertad y una significancia de 0.012 (menor al 0.05 esperado), por lo que se acepta que existen diferencias estadísticamente significativas entre los años de padecer la enfermedad por ambos grupos.

| Distribución de la muestra por años de uso del antipsicótico | | | | | | | | | |
|---|---------------|-------|-------------|---|-------|-------------|--|-------|-------------|
| | Muestra total | | | Pacientes tratados con Antipsicóticos Típicos | | | Pacientes tratados con Antipsicóticos Atípicos | | |
| Años | Frec. | Porc. | Porc. Acum. | Frec. | Porc. | Porc. Acum. | Frec. | Porc. | Porc. Acum. |
| 1 | 45 | 45.0 | 45.0 | 22 | 44.0 | 44.0 | 23 | 46.0 | 46.0 |
| 2 | 22 | 22.0 | 67.0 | 10 | | 64.0 | 12 | 24.0 | 70.0 |
| 3 | 16 | 16.0 | 83.0 | 5 | 10.0 | 74.0 | 11 | 22.0 | 92.0 |
| 4 | 7 | 7.0 | 90.0 | 7 | 14.0 | 88.0 | | | |
| 5 | 5 | 5.0 | 95.0 | 3 | 6.0 | 94.0 | 2 | 4.0 | 96.0 |
| 6 | 3 | 3.0 | 98.0 | 1 | 2.0 | 96.0 | 2 | 4.0 | 100.0 |

| Distribución de la muestra por años de uso del antipsicótico | | | | | | | | | |
|---|---------------|-------|-------------|---|-------|-------------|--|-------|-------------|
| | Muestra total | | | Pacientes tratados con Antipsicóticos Típicos | | | Pacientes tratados con Antipsicóticos Atípicos | | |
| Años | Frec. | Porc. | Porc. Acum. | Frec. | Porc. | Porc. Acum. | Frec. | Porc. | Porc. Acum. |
| 7 | 1 | 1.0 | 99.0 | 1 | 2.0 | 98.0 | | | |
| 8 | 1 | 1.0 | 100.0 | 1 | 2.0 | 100.0 | | | |
| Total | 100 | 100.0 | | 50 | 100.0 | | 50 | 100.0 | |

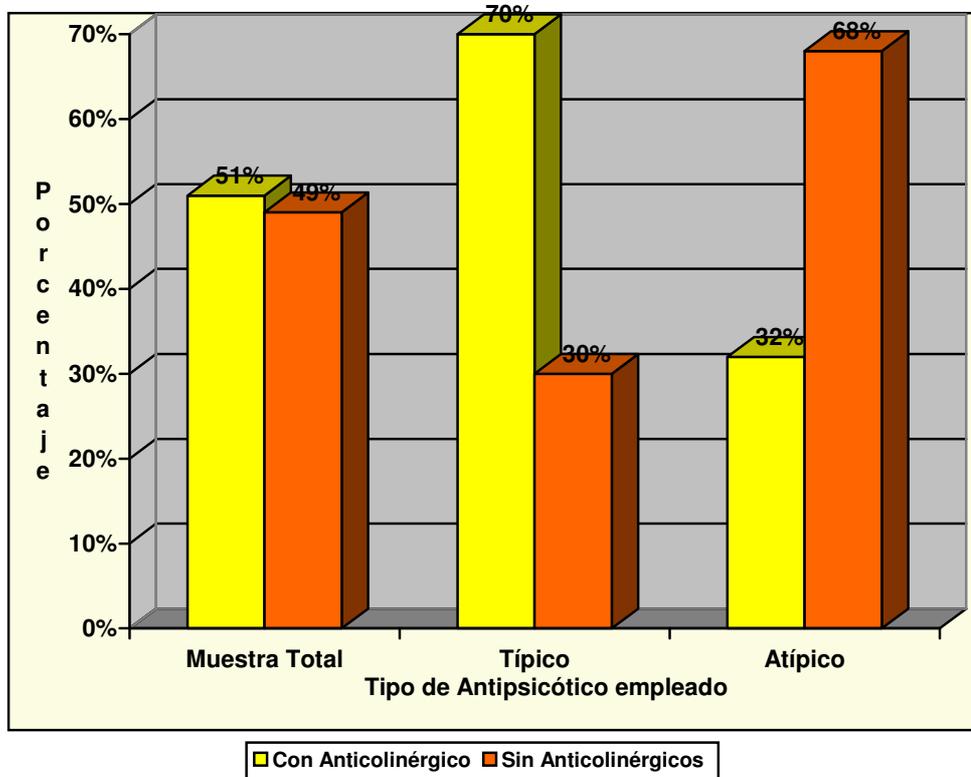
Respecto al tiempo de uso del antipsicótico, el conjunto total de los pacientes presentaron los siguientes estadísticos: una Media de 2.23 años, una mediana de 2 años y una Moda de 1.

En cuanto a la dispersión de los datos se obtuvo una desviación estándar de 1.55 años, en un rango de años que abarca desde un año hasta los 8 años, por lo que se tiene una amplia representación de intervalo de uso del antipsicótico entre los pacientes; sin embargo aproximadamente 75% de la muestra tiene hasta 3 años con ese medicamento.

En la submuestra de pacientes con antipsicótico típico los estadísticos son: media de 2.42, desviación típica de 1.751 y una mediana de 2 años de tratamiento con el medicamento, valores ligeramente superiores a los presentados por los pacientes con tratamiento de antipsicótico atípico, siendo sus estadísticos: media de 2.04, desviación típica de 1.309 y una mediana de 2 años de tratamiento, en la siguiente tabla adjunta se muestra la distribución de los datos para cada muestra.

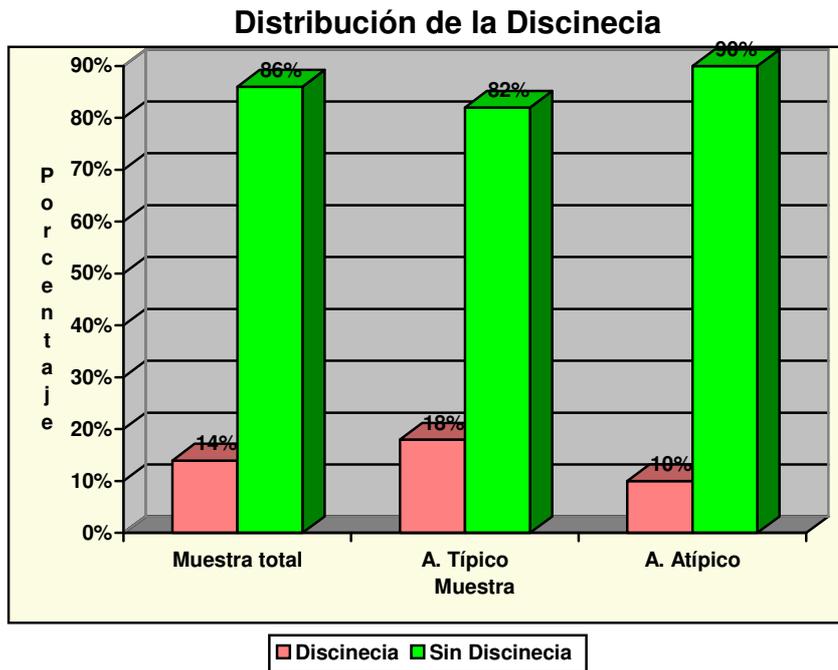
Al comparar los años de uso del tipo de antipsicótico entre ambos grupos (antipsicótico típico y atípico empleado en su tratamiento) se obtuvo un valor para la t de student de 1.229 con 90.731 grado de libertad y una significancia de 0.222 (mayor al 0.05 esperado), por lo que se rechaza que existe una diferencia estadísticamente significativa del tiempo de uso de antipsicótico entre ambos grupos.

Distribución de uso de Anticolinérgico



Se utilizó la prueba chi cuadrada para comparar el tipo de antipsicótico con respecto al uso de anticolinérgico, donde se obtuvo un valor de 14.446 con 1 grado de libertad y una significancia inferior al .001, por lo que se acepta que "Existen diferencias estadísticamente significativas entre el uso de anticolinérgico a partir del tipo de antipsicótico empleado".

Habiendo descrito y comparado las características demográficas y clínicas de los dos grupos de estudio (grupo con antipsicótico típico y grupo con antipsicótico atípico) se llega al punto crucial y objetivo de este estudio que es la comparación de la presencia de Discinesia Tardía con antipsicótico típico y atípico.



Como se aprecia, existe una clara supremacía de sujetos sin discinecia con respecto a los sujetos que si la presentan.

Se utilizó la prueba chi cuadrada para comparar la presencia de Discinecia a partir del tipo de antipsicótico empleado, obteniéndose un valor de 1.329 con 1 grado de libertad y una significancia de .249 (mayor al 0.05 esperado), por lo que no se puede rechazar la hipótesis nula, que dice: "No existen diferencias estadísticamente significativas en la presencia de la discinecia a partir del tipo de antipsicótico empleado".

VI. DISCUSIÓN

La implicación más importante de esta Encuesta Comparativa fue que a diferencia de la mayoría de las investigaciones, no se pudo rechazar la hipótesis nula; debido a que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de Discinesia Tardía con antipsicóticos típicos y atípicos. Es decir, que los hallazgos demuestran una frecuencia similar de Discinesia Tardía con antipsicótico típico (18%) y atípico (10%) en una muestra de 100 pacientes mexicanos.

Lo esperado era que la frecuencia fuera mucho menor con los antipsicóticos atípicos, como se ha descrito en la literatura médica previamente. Por ejemplo Correll y col revisaron 11 estudios acerca del riesgo más bajo de Discinesia tardía asociada con los antipsicóticos atípicos. Reportando una incidencia media anual de 0.8-1.5% en la población de adultos, elevándose hasta un 6.8% en la población mixta de adultos jóvenes y adultos mayores, en comparación al haloperidol (antipsicótico típico) que fue de 4.1-7.4%. (9)

Sin embargo estos datos son contradictorios con respecto al estudio realizado por De León y sus col. ya que no encontraron diferencias significativas en el riesgo de presentar Discinesia tardía con los antipsicóticos típicos y atípicos en 516 pacientes, reportando una prevalencia de 19% en los tratados solo con atípicos, 19% en los tratados con típicos por menos de 5 años. (14) En este caso los hallazgos obtenidos si son compatibles con los de esta tesis.

Las diferencias encontradas podrían explicarse a partir de las diferencias metodológicas (instrumentos de medición de la discinesia, el tiempo de intervalo entre la aplicación de las pruebas, diagnóstico certero y las grandes variaciones en las poblaciones estudiadas) haciendo difícil la comparación de los resultados. Además de que también se han observado algunos problemas para determinar la discinesia debido a la variabilidad de la misma discinesia más que de las Escalas empleadas para su detección, ya que los pacientes pueden mostrar de manera individual una amplia variabilidad en el sitio y la severidad de los movimientos involuntarios relacionados con el ajuste de los medicamentos, ansiedad, postura y movilidad, mostrando fluctuaciones espontáneas día con día o incluso en diferentes momentos del mismo día. En este sentido se sugiere que se deben de aplicar las Escalas cada cierto tiempo y de ser posible varias veces en el mismo día por el mismo evaluador. (20)

Uno de los criterios de inclusión de esta tesis fue que los pacientes tomaron de manera regular durante al menos 1 año el antipsicótico en el momento del estudio; sin embargo no se descarta que hayan tomado previamente un antipsicótico típico y que la Discinesia sea entonces secundaria al antipsicótico típico.

Por ejemplo la última prevalencia reportada en Escocia en el período de 1999 al 2000, encontraron porcentajes probables para discinesia tardía del 43%, aunque el 52% de estos pacientes habían sido tratados con antipsicóticos atípicos solamente. Sugiriendo que la DT pudo ser secundaria a los antipsicóticos típicos que se prescribieron previamente. (30)

Uno de los hallazgos de esta tesis que sería importante resaltar es que no se encontraron diferencias significativas entre el tiempo de toma del antipsicótico en los dos grupos estudiados (grupo con antipsicótico típico y grupo con antipsicótico atípico). Sin embargo no se considero si previo al estudio el tratamiento de estos pacientes fue de manera intermitente (número de interrupciones). Ya que en un estudio se encontró que la prevalencia de discinesia tardía fue de 36.1% y que solo el número de interrupciones del antipsicótico se relacionó significativamente, sin observar efectos significativos entre la duración de la toma de antipsicótico. (55)

Otro hallazgo importante de esta tesis fue que se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el uso de anticolinérgico a partir del tipo de antipsicótico empleado; es decir, en el grupo de antipsicótico atípico se observó que el 70% eran tratados también con anticolinérgico, en comparación con el 30% del grupo de antipsicótico típico. Lo que podría sugerir que el uso de anticolinérgico haya aumentado la frecuencia de discinesia tardía en ambos grupos. Sin embargo la asociación de antipsicótico y anticolinérgico ha sido controversial. Algunos autores mencionan que el anticolinérgico es un factor de riesgo para la discinesia (20,28); en contraste con el estudio realizado por Muñoz donde reportó el uso combinado de antipsicótico y anticolinérgico en un 94.38%, sin encontrar una significancia importante como factor de riesgo para el desarrollo de la Discinesia Tardía. (40) Por otro lado Silver y col. concluyeron que el anticolinérgico puede mejorar la Discinesia Tardía. (50)

Así mismo en esta tesis no se evaluó la coexistencia de los Síntomas Extrapiramidales y la Discinesia Tardía. En 23 estudios se ha sugerido que los síntomas extrapiramidales son un riesgo para el desarrollo de Discinesia Tardía.

CONCLUSIONES

Entonces las conclusiones a considerar serían las siguientes:

-De acuerdo al objetivo principal de esta investigación, no se pudo demostrar si la frecuencia de la Discinesia Tardía es mayor con los antipsicóticos típicos en comparación con los antipsicóticos atípicos, ya que la frecuencia encontrada fue similar, contrastando con lo esperado.

-En cuanto a la comparación de variables demográficas y clínicas de los dos grupos de estudio (antipsicótico típico y atípico) solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los años de padecimiento de la Esquizofrenia que fue mayor en el grupo de antipsicótico típico, lo cual no explica la frecuencia alta encontrada con el antipsicótico atípico.

-Otra variable clínica que se encontró fue la diferencia estadísticamente significativa en el uso de antipsicótico y anticolinérgico. Siendo mayor esta asociación con el uso de antipsicótico típico.

-Este estudio tiene aspectos metodológicos que es necesario contemplar para futuros estudios:

-Un elemento no contemplado en este estudio, fue que la mayoría de los pacientes captados habían sido tratados previamente con más de un tipo de antipsicótico ya sea típico o atípico, en este sentido, no se puede establecer una asociación entre el tiempo de uso de los antipsicóticos y el inicio de la discinesia tardía. Por lo que existe un sesgo en el momento de atribuir la discinesia tardía al antipsicótico con el que el paciente estaba siendo tratado al momento del estudio.

-No se estableció como parte de los criterios en el estudio, con que tipo de antipsicótico en particular ya sea típico o atípico se presenta más frecuentemente la discinesia tardía, para ello es necesario ampliar lo suficiente la muestra para conocer la distribución de los fármacos empleados (risperidona, olanzapina, etc.) en el caso de los atípicos y para el caso de los típicos (haloperidol, perfenazina, etc.), en el caso de los pacientes psicóticos.

-Un punto asociado al anterior es poder establecer los factores de riesgo para la presencia de la discinesia tardía, ya que para ello tendría que haberse tomado solo la muestra de los pacientes con discinesia tardía como muestra total.

-Aún más relevante es poder establecer la intensidad y especificidad de la discinesia tardía en relación con la dosis y tiempo de toma del antipsicótico.

-No se evaluó la coexistencia de los Síntomas Extrapiramidales y la Discinesia Tardía.

En las limitaciones técnicas y metodológicas de este estudio, se plantean nuevas interrogantes y algunos comentarios para futuros estudios en base a este tema:

Realizar un estudio experimental en donde los pacientes con discinesia tardía se dividan en dos grupos, uno que se le añada tratamiento anticolinérgico y al otro no para establecer el efecto que produce el anticolinérgico en la discinesia tardía.

¿Existe relación entre la dosis del antipsicótico con la presencia de discinesia tardía?. Para responder a esta interrogante sería necesario realizar un estudio con pacientes vírgenes a tratamiento y realizar un estudio longitudinal con un mínimo de un año, en donde se realicen mediciones basal, a los 3, 6, 9 meses o más para identificar la Discinesia Tardía y que sean tratados con el mismo tipo de antipsicótico; dando pauta a establecer los factores de riesgo para la presencia de discinesia tardía como la dosis y el tiempo de uso de los antipsicóticos en relación al inicio de la discinesia tardía y la intensidad.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alptekin, K.B.B. Quetiapine-induced improvement of tardive dyskinesia in three patients with Schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacol.* 2002, sept; 17(5):263-264.
2. *Am J Psychiatry* 160:3, March 2003 <http://ajp.psychiatryonline.org>
- 3.- Ballesteros, Javier MD; González-Pinto, Asunción PhD; Bulbena, Antonio MSc(Cantab). Tardive Dyskinesia Associated With Higher Mortality in Psychiatric Patients: Results of a Meta-Analysis of Seven Independent Studies. *J. of Clinical Psychofarmacol.* 2001, april; vol. 20 (2):188-194.
- 4.- Beasley, C.M.; Dellva, M.A. Randomised double-blind comparison of the incidence of Tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long term treatment with olanzapine or haloperidol. *British J. of Psychiatry.* 1999; 174:23-30.
- 5.- Beasley, C.M.; Dellva, MA; Tamura R.N.; Morgenstern H.; Glazer W.M; Ferguson K.; Tollefson G.G. Randomised double-blind comparison of the incidente of Tardive Dyskinesia in patients with Schizophrenia (ZEUS Study). *Int.Clin. Psychopharmacol.* 2002; 17: 207-215.
- 6.- Benazzi, Franco. M.D. Rapid Onset of Tardive Dyskinesia in the Huntington Disease with olanzapine. *J. of Clinical Psychofarmacol.* 2002, august; vol. 22 (4):438-439.
- 7.- Campbell, Melissa MD. Risperidone-Induced Tardive Dyskinesia in First-Episode Psychotic Patients. *J. of Clinical Psychopharmacol.* 1999, june; vol. 19(3):276-277.
- 8.- Casey D.E. Tardive Dyskinesia : pathophysiology and animal models. *J. Clinical of Psychiatry.* 2000; supl 4 , vol 61:5-9.
- 9.- Correll U Christoph, MD; Stefan Leucht, MD; John M. Kane, MD. Riesgo más bajo de discinesia tardía asociada con los anipsicóticos de segunda generación:

una revisión sistemática de los estudios de 1 año. 2004. Am. J. of Psychiatry; 161:414-425.

10.- Chen, M.D. de Jen - Yeu; Bai, M.D.de YA - Mei; Pyng, M.D.de Lein - Yung; Lin, M.D. de Chao - Cheng. Tardive Dyskinesia and Risperidone. Am. J. of Psychiatry. 2001,nov;vol 158 (11):1931- 1932.

11.- Dean C.E.; Rusell J.M.; Kuskowski M.A.; Caliguri M.P. Clinical rating scales and instruments: how do they compare in assessing abnormal involuntary movements?. J. Clin. Psychopharmacol. 2004 jun; 24 (3):298-304.

12.- Dean C.E.; Kuwkowski M. A.; Caliguri M. P. Predictors of neuroleptic induced dyskinesia and parkinsonism: the influence of measurement methods and definitions. J. Clin. Psychopharmacol. 2006, dec; 26 (6):560-565.

13.-De Leon, Jose MD; Susce, Margaret T. RN, MLT; Pan, Run-Mei BSc; Koch, Walter H. PhD; Wedlund, Peter J. PhD. Polymorphic Variations in GSTM1, GSTT1, PgP, CYP2D6, CYP3A5, and Dopamine D₂ and D₃ Receptors and Their Association With Tardive Dyskinesia in Severe Mental Illness. J. of Clinical Psychopharmacol. 2005,October;vol. 25(5):448-456.

14.- De Leon J. The effect of a typical versus atypical antipsychotics on tardive dyskinesia: a naturalistic study. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2006, dec.:5.

15.- Eberhard, Jonas A.; Lindstrom, Eva B.; Levander, Sten. Tardive Dyskinesia and antipsychotics: a 5-year longitudinal study of frequency, correlates and course. International Clinical Psychopharmacol. 2006, January; 21(1):35-42.

16.- Ellingrood Vicki L., Ph.D, Susan K. Schultz, MD, Stephan Arndt, Ph.D. Abnormal Movements and Tardive Dyskinesia in Smokers and Nonsmokers With Schizophrenia Genotyped for Cytochrome P450 2D6. Pharmacotherapy. 2002.

17.-Frances Allen, MD; Pincus Harold Alan, MD. First Michael B, MD. Trastornos motores inducidos por medicamentos. Discinesia Tardía inducida por neurolepticos. G24.0. En: López- Ibor Aliño Juan J.; Valdés Miyar Manuel ed. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Texto revisado (DSM-IV-TR).ed. 1^a. Ed. Masson. 2003: 822.

18.- Fenton WS. Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenia. J. Clinical of Psychiatry. 2000; supp 4;61:10-14

- 19.- Friedman Joseph H.,MD. Rapid Onset Tardive Dyskinesia (“Fly Catcher Tongue”) in a Neuroleptically Naïve Patient induced by risperidone. J. of Pharmacotherapy. 1998.
- 20.- Gardos G. Cole,J.G. Tardive Dyskinesia and anticholinergic drugs. Am.J. Psychiatry.1993,140:200-202.
- 21.- Gervin Maurice; Barnes Thomas R.E. The Royal College of Psychiatrist. Assessment of drug-related movement disorders in Schizophrenia. Advances in Psychiatric Treatment. 2000; 6:332-341.
- 22.-Ghaemi,SN,KO,JY. Quetiapine Related Dyskinesia Tardive. Am. J. of Psychiatry. 2001;vol. 158: 1737.
- 23.- Gharabawi Georges M; Bossie Cynthia; Lassera Robert A.; Turkoz Ibrahim; Rodriguez Stephen; Chouinard Guy. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) and Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS): comparison in assessment tardive dyskinesia. Schizophrenia research. 2005;vol. 77,n.2-3:119-128.
- 24.- Ghelber, Diana MD; Belmaker, R.H. MD. Tardive Dyskinesia With Quetiapine. Am. J. of Psychiatry.1999, may; vol.156(5):796-797.
- 25.- Glazer WM. Review of incidence studies of Tardive Dyskinesia associated with typical antipsycothics. J. Clinical of Psychiatry. 2000; supp 4, vol 61:15-20.
- 26.-Glazer WM. 2000. Expected incidence of Tardive Dyskinesia associated with atypical antipsycothics. J. Clinical of Psychiatry; supp 10 , vol 61:5-14.
- 27.- González Gálvez Natalio. Prevalencia de Diskinesia Tardía en pacientes psiquiátricos mexicanos hospitalizados en el Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”. Tesis, Universidad Nacional Autonoma de México, México, D.F., 1996, diciembre.
- 28.-Greil W; Haag H; Rosznagl G; Ruther E. Effect of anticholinergics on tardive dyskinesia. A controlled discontinuation study. Br.J. Psychiatry; 1984.
- 29.-Guy W. Rockville, ed. AIMS. In:ECDEU. Assessment National Institute of Mental Health. Manual for Psychopharmacology. Rev. ed- Washington DC:us. Department of Health, Education and Welfare. 1976
- 30.- Halliday Jennifer, MRCPsych; Farrington Susan, BA; Macdonald Shiona, MRCPsych; MacEwan Tom, MRCPsych; Sharkey Val, BSc; MacCreadie Robin,DSc. Nithsdale Schizophrenia Surveys 23: movement disorders,year review. British J.of Psychiatry. 2002;181:422-427.

- 31.- Herrán, Andrés MD; Vázquez-Barquero, Jose Luis PhD. Tardive Dyskinesia Associated with Olanzapine. *Ann. of Internal Medicine*. 1999, july; vol.131(1);6-72.
- 32.- Hoff Jorrit, MD; van Hiten Bob J. MD, PhD; Ross Raymund A. L. MD, PhD. A review of the assessment of dyskinesias. *Movement Disorders*. 2001, ene. Vol. 14, cap. 5: 737-743.
- 33.-Hong, Kyung Sue MD; Cheong, Seong Sim MD; Woo, Jong-Min MD; Kim, Eyong MD. Risperidone-Induced Tardive Dyskinesia. *Am. J. of Psychiatry*. 1999, august; vol.156(8):1290.
- 34.- Jeste D.V.Tardive Dyskinesia in older patients. *J. Clinical of Psychiatry*. 2000; suppl 4; vol 61:27-32.
- 35.-Jeste, Dilip V. M.D.; Okamoto, Akiko Sc.D.; Napolitano, Judy R.N.; Kane, John M. M.D.; Martinez, Rick A. M.D. Low Incidence of Persistent Tardive Dyskinesia in Elderly Patients With Dementia Treated With Risperidone. *Am. J. of Psychiatry*. 2000, july; vol. 157(7):1150-1152.
- 36.-Kane John M MD. Atypical antipsychotics in adults: prevalence and incidence. *J. Clinical of Psychiatry*. 2004; vol 65,supl 9.
- 37.-Kumet R. Freeman MD. Clozapine related to Dyskinesia Tardive. *J.Clin. Psychiatry*. 2002;63:167-168.
- 38.-Kaplan, Harold I. MD; Saddock Benjamin J. MD. Capítulo III. Antagonistas de los receptores dopaminérgicos. En: *Tratado de Psiquiatría*/VI. ed. 6ª. Ed. Intermedica.1997. vol 3: 1901.
- 39.- Montesano Delfin Jesús Rafael. *Manual de Protocolo de Investigación* . Ed. Auroch. 1999: 3-170.
- 40.- Muñoz Sandoval Francisco Javier. Determinar los factores de riesgo en pacientes atendidos en el servicio de Hospital parcial con diagnóstico de discinesia tardía del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez". Tesis. Universidad Nacional Autonoma de México. México, D.F. 1997, febrero.
- 41.- Richelson E. Receptor pharmacology of neuroleptics: relation to clinical effects.*J. Clinical of Psychiatry*. 1999; suppl 10 , vol 60: 5-14.
- 42.- Rodrigo A.B. MD; Hugo M.Jones MD; Lyn S. Pilowssky MD. Atypical antipsychotic drug and Tardive Dyskinesia. *J. of Pharmacol*.2004; 18 (1):124-127.

- 43.- Rosenquist, Klara J. B.S.; Walker, Susan S. M.D.; Ghaemi, S. Nassir M.D. Tardive Dyskinesia and Ziprasidone. *Am. J. of Psychiatry*. 2002, august; vol 15: 1436.
- 44.- Pantelis, Christos M.R.C.Psych., F.R.A.N.Z.C.P.; Stuart, Geoffrey W. Ph.D.; Nelson, Hazel E. Ph.D.; Robbins, Trevor W. Ph.D.; Barnes, Thomas R.E. M.D., F.R.C.Psych. Spatial Working Memory Deficits in Schizophrenia: Relationship With Tardive Dyskinesia and Negative Symptoms. *Am. J. of Psychiatry*. 2001, august; vol. 158 (8):1276-1285.
- 45.- Sabina Abidi, MD, Sreenivasa M Bhaskara, MB, FRCPC, MRCPsych, DPM: From Chlorpromazine to Clozapine—Antipsychotic Adverse Effects and the Clinician's Dilemma. *Canadian J. of Psychiatry*. 2003, December.
- 46.- Shaffer. D., MD, MHS, M. Butterfield, MD, MPH, The Food and Drug Administration, Durham VAMC and Duke University School of Medicine, Rockville, MD. Metoclopramide and Tardive Dyskinesia: A review of the FDA adverse, event reporting system. *Clinical Pharmacol. and Therapeutics*. 2002, feb; vol 71 (2): 24.
- 47.- Sherr Jay, Ph.D; Deborah Medoff, Ph.D; Guvant Thaker, M.D. Neuroleptic Discontinuation and Tardive Dyskinesia Risk. *Am. J. of Psychiatry*. 1999, july; 156:1125.
- 48.- Schooler N.R.; Kane J.M. Research diagnoses for tardive dyskinesia (letter). *Arch. Gen. Psychiatry*. 1982; 39:486-487.
- 49.- Sidney Siegel. *Estadística no paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta*. Ed. Trillas. 1988:130.
- 50.- Silver H; Geraisy N; Schwartz M. No difference in the effect of biperiden and amantadine on parkinsonian and Tardive Dyskinesia type involuntary medicated chronic schizophrenic patients. *J. Clin. Psychiatry*; 1995, sep; 56(9): 435.
- 51.- Siow-Ann Chong, MBBS, MMED (Psychiatry); Rathi Mahendran, MBBS, MMED (Psychiatry); David Machin MSC, PhD, CSTAT, Honmrcrb; Hong-Chonn Chua, MBBS, MMED (Psychiatry); Gordon Parker, MD, PhD, DSC, FRANZCP; John Kane, MD. Tardive Dyskinesia Among Chinese and Malay Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2002, feb; vol 22, #1:26–30.
- 52.- Tiwari, A.K; S N Deshpande, A R Rao, T Bhatia, S R Mukit, V Shriharsh, B Lerer, V L Nimagaonkar and B K Thelma. Genetic susceptibility to Tardive Dyskinesia in chronic schizophrenia subjects: I. Association of CYP1A2 gene polymorphism. *The Pharmacogenomics J*. 2005; 5: 60–69.

53.-Tiwari, A K 1; Deshpande, S N 2,3; Rao, A R 4; Bhatia, T 3; Mukit, S R 3; Shriharsh, V 3; Lerer, B 5; Nimagaonkar, V L 3,6; Thelma, B K Genetic susceptibility to Tardive Dyscinesia in chronic schizophrenia subjects: I. Association of CYP1A2 gene polymorphism. Pharmacogenomics J. 2005(1):60-69.

54.-Wickman M Julie; Ph D;Julie Cold, PD, BCPP. Recognizing and Treating Tardive Dyscinesia J. of Pharmacol. 2005.

55.- Van Harten, Peter N. MD, PhD; Hoek, Hans W. MD, PhD; Matroos, Glenn E. MD; Koeter, Maarten PhD; Kahn, Rene S. MD, PhD. Intermittent Neuroleptic Treatment and Risk for Tardive Dyskinesia: Curacao Extrapiramidal Syndromes Study III. Am. J. of Psychiatry. 1998, april; vol.155 (4):565-567.