

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez

Tesis:

**“El uso de antipsicóticos típicos asociados a ISRS incrementa los
síntomas extrapiramidales”**

Para obtener el título de especialista en psiquiatría

PRESENTA:

DR. JOSÉ CARLOS CARBAJAL PADILLA

Dr. Miguel Herrera Estrella

Asesor Teórico

Dr. Félix A. Ambrosio Gallardo

Asesor Metodológico



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.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| RESUMEN | 3 |
| INTRODUCCIÓN | 4 |
| MARCO TEÓRICO | 5 |
| TRASTORNOS MOTORES..... | 5 |
| INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA (ISRS)..... | 6 |
| ACATISIA | 7 |
| DISTONÍA | 9 |
| PARKINSONISMO INDUCIDO POR MEDICAMENTOS | 10 |
| SÍNTOMAS DE DISCINESIA TARDÍA..... | 13 |
| SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO..... | 14 |
| PATOGENESIS DE SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES CON ISRS..... | 14 |
| NEUROLÉPTICOS | 20 |
| DISTONÍA AGUDA INDUCIDA POR TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO | 20 |
| DISCINESIA TARDÍA..... | 20 |
| PREVALENCIA Y LOS FACTORES DE RIESGO PARA LOS SÍNDROMES EXTRAPIRAMIDALES | 21 |
| TRATAMIENTO ACTUAL DE LOS SEP..... | 26 |
| ANTICOLINÉRGICOS..... | 26 |
| AGENTES ADRENÉRGICOS: BETA BLOQUEADORES Y CLONIDINA..... | 27 |
| BENZODIACEPINAS Y AMANTADINA | 27 |
| TRATAMIENTO CON ANTAGONISTAS 5HT2 | 27 |
| ANTAGONISTAS 5HT2..... | 28 |
| ESCALAS DE MEDICIÓN DE SEP..... | 29 |
| JUSTIFICACIÓN | 33 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 33 |
| HIPÓTESIS | 33 |

| | |
|------------------------------|----|
| OBJETIVO GENERAL..... | 33 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 33 |
| METODOLOGÍA | 34 |
| SELECCIÓN DE LA MUESTRA..... | 34 |
| Criterios de inclusión..... | 34 |
| Criterios de exclusión | 34 |
| PROCEDIMIENTO | 34 |
| VARIABLES | 35 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 35 |
| RECURSOS..... | 35 |
| ÉTICA MÉDICA..... | 36 |
| RESULTADOS..... | 37 |
| DISCUSIÓN | 45 |
| CONCLUSIONES..... | 46 |
| BIBLIOGRAFÍA | 49 |
| ANEXOS | 51 |

RESUMEN

Entre las enfermedades más comunes que son atendidas en la práctica psiquiátrica están las que afectan la personalidad, el área afectiva, o los trastornos psicóticos. El uso de psicofármacos para el tratamiento de estas enfermedades es una herramienta muy útil; de estos los más usados son los medicamentos antidepresivos y anti psicóticos. La combinación de neuroléptico e ISRS es muy frecuente, sin embargo no se ha investigado directamente hasta el momento si los medicamentos neurolépticos y los ISRS pueden interactuar e influir directamente en la presentación de síntomas extrapiramidales, solo se han hecho numerosos reportes de casos. No obstante hace falta estudiar adecuadamente esta asociación y no hay reportes en pacientes mexicanos. La realización de este estudio podría impactar en la toma de decisiones acerca del uso conjunto de estos medicamentos. El objetivo de este trabajo fue determinar: si los pacientes tratados con antipsicóticos típicos e ISRS (inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina) presentan más efectos extrapiramidales que los que solo tienen antipsicóticos típicos o ISRS. La hipótesis fue que los pacientes tratados con antipsicóticos típicos e ISRS presentarían más efectos extrapiramidales y acatisia que los que fueron tratados únicamente con antipsicótico típico o ISRS. Para poder determinarlo se seleccionó a pacientes hospitalizados en el Hospital Fray Bernardino Álvarez, los cuales tomaron antidepresivos ISRS y/o antipsicóticos por primera vez, con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno límite de la personalidad, hombres y mujeres de 18 a 55 años. Se les aplicó una encuesta sociodemográfica y la escala de Simpson Angus para síntomas extrapiramidales dentro de los primeros 3 días de tratamiento y posteriormente en la segunda semana de tratamiento. La muestra constó en total con 70 pacientes (60% mujeres y 40% hombres), la edad promedio fue de 24.5 años \pm 8.6 años. El tiempo promedio entre ambas valoraciones fue de 12 \pm 3 días. Los pacientes se clasificaron en 3 grupos (con antipsicótico, con ISRS, y con antipsicótico e ISRS). El grupo de pacientes tratados con antipsicótico típico constó de 25 pacientes de los cuales 16 eran hombres (64.0%) y 9 mujeres (36.0%), con una edad promedio de 25 años. El grupo de pacientes tratados con ISRS constó de 24 pacientes de los cuales 4 eran hombres (16.7%) y 20 fueron mujeres (83.3%), la edad promedio fue de 26. El grupo de pacientes tratados con antipsicótico típico e ISRS constó de 21 pacientes de los cuales 8 fueron hombres (38.0%) y 13 fueron mujeres (61.9%); la edad promedio fue de 24 años.

Solo en el grupo de antipsicótico se encontró mayor riesgo de tener síntomas extrapiramidales en el sexo masculino, al tomar simultáneamente anticomiciales y la probabilidad de presentarlos incrementa con dosis mayores de antipsicótico. En ese mismo grupo fue más frecuente el antecedente de traumatismo craneoencefálico. En ningún grupo se encontró relación alguna con antecedente de consumo de sustancias o heredofamiliares. Se encontró que el puntaje total promedio en la escala de Simpson Angus fue de 4.280 para el grupo de solo antipsicótico, de 0 para el grupo de ISRS y de 1.520 para el grupo de ISRS y antipsicótico, por lo que no se comprobó la hipótesis, encontrándose un resultado paradójico pues el grupo con ambos medicamentos tiene un puntaje menor en la escala de Simpson Angus. Sin embargo los pacientes con ISRS y antipsicótico tuvieron dosis más bajas de antipsicótico, lo que pudiera haber influido en la menor presentación de síntomas extrapiramidales.

INTRODUCCIÓN

Entre las enfermedades más comunes que son atendidas en la práctica psiquiátrica están las que afectan la personalidad, el área afectiva, o los trastornos psicóticos. El uso de psicofármacos para el tratamiento de estas enfermedades es una herramienta muy útil, de estos los más usados son los medicamentos antidepresivos y anti psicóticos.

Los medicamentos antipsicóticos son la causa más común de síntomas extrapiramidales (SEP) inducidos por medicamentos. Estos medicamentos son indispensables para el tratamiento de trastornos psicóticos pero también son ampliamente usados para trastornos de ansiedad, trastornos conductuales, e hipocondriasis.

Los SEP son reacciones adversas medicamentosas (RAM) conocidas de los antipsicóticos, el bloqueo de los receptores de dopamina ha sido aceptado como el mecanismo más común involucrado, sin embargo los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) no actúan directamente en el sistema dopaminérgico y también han sido relacionados a SEP. La patogénesis de tales efectos adversos pudiera ser heterogénea, aunque se desconoce, se ha sugerido que pudiera estar causada por inhibición de la transmisión dopaminérgica mediada por serotonina. Además la fluoxetina ha mostrado inhibir la síntesis de dopa en las áreas ricas en dopamina en el cerebro anterior de ratones.

El alto índice de no respuesta a los agentes convencionales antiacatisia llevó a los clínicos a buscar en nuevas alternativas de tratamiento; se sugirió el uso de los antagonistas 5 HT₂ para contrarrestar el bloqueo de dopamina D₂, los cuales pueden prevenir el inicio o mitigar la severidad de los SEP inducidos por neurolépticos. El incremento de los niveles séricos de prolactina y la respuesta favorable a los anticolinérgicos está en relación con el decremento de la actividad dopaminérgica.

Se ha visto que los nuevos antipsicóticos atípicos, muestran más actividad antagonista 5 HT₂ que bloqueo a los receptores D₂, lo que ha resultado en un índice reducido de SEP así como acatisia y discinesia tardía.

Los SEP frecuentemente causan miedo y puede ser un serio perturbador de la relación medico paciente; por lo tanto cada médico que prescribe bloqueadores dopaminérgicos debe estar familiarizado con su prevalencia, los factores de riesgo y debe saber cómo prevenir esta condición. Si esto no ocurre puede llevar al incumplimiento del tratamiento lo que predispone a una recaída. Por lo tanto el conocimiento acerca de esta RAM es fundamental para una buena decisión en las prescripciones cotidianas.

La combinación de neuroléptico e ISRS es muy frecuente, sin embargo no se ha investigado directamente hasta el momento si los medicamentos neurolépticos y los ISRS pueden interactuar e influir directamente en la presentación de RAM, solo se han hecho numerosos reportes de casos (que se describirán más adelante). Por lo que hace falta investigar acerca de esto.

Esta información podría ser útil al momento de decidir que medicamentos prescribir conjuntamente y evitar efectos secundarios no deseados en el paciente, lo que a su vez podría incidir sobre el apego a este tratamiento.

El objetivo de este estudio es determinar si la aparición clínica de efectos extrapiramidales es mayor con la toma conjunta de ISRS y antipsicóticos, por lo que se

planea hacer un estudio en pacientes que acuden al Hospital Fray Bernardino Álvarez que estén tomando estos medicamentos y determinar la intensidad de los efectos extrapiramidales (en caso de presentarlos) mediante la aplicación de una escala.

MARCO TEÓRICO

TRASTORNOS MOTORES

DEFINICIONES: El DSM IV-TR incluye un apartado de trastornos motores inducidos por medicamentos debido a su frecuente importancia y los clasifica como sigue:

Parkinsonismo inducido por neurolépticos: temblor parkinsoniano (burdeo rítmico, de reposo, con una frecuencia entre 3 y 6 ciclos /seg. y que afecta miembros cabeza o lengua), rigidez muscular (rigidez muscular parkinsoniana, es decir, en rueda dentada o continua en “tubo de plomo”) o acinesia (es decir disminución de la mímica facial espontánea, gesticulación, habla o movimientos corporales) que aparecen a las pocas semanas de iniciar o aumentar la dosis de un neuroléptico (o después de disminuir la medicación utilizada para tratar síntomas extrapiramidales). (1)

Síndrome neuroléptico maligno: rigidez muscular grave, temperatura elevada, y otros síntomas (p. ej. Sudación, disfagia, incontinencia, alteraciones del nivel de conciencia que van de la confusión al coma, mutismo, elevación o labilidad en la tensión arterial, elevación de la creatin fosfocinasa (CPK), que aparece en relación al consumo de neurolépticos. (1)

Distonía aguda inducida por neurolépticos: posición anormal (p. ej. tortícolis, retrocolis) o espasmo de los músculos de la cabeza (p.ej. trismo, boca entre abierta, muecas, disartria, crisis oculógiras), el cuello (disfagia, espasmo laríngeo, disfonía), las extremidades o el tronco que aparecen varios días después de iniciar o aumentar las dosis de neurolépticos (o después de disminuir la medicación utilizada para tratar los síntomas extrapiramidales). (1)

Acatisia aguda inducida por neurolépticos: quejas subjetivas de inquietud que se acompañan de movimientos observables (p.ej. Movimientos de piernas, paseos o incapacidad para permanecer sentado o estar de pie) que aparecen varias semanas después de iniciar o aumentar las dosis de neurolépticos (o después de disminuir la medicación utilizada para tratar los síntomas extrapiramidales). (1)

Discinesia tardía inducida por neurolépticos: movimientos involuntarios de tipo coreiforme, atetoide o rítmicos (que duran más de 4 semanas) de la lengua la mandíbula o las extremidades que aparecen asociados al consumo de neuroléptico durante varios meses (mínimo 3 meses o 1 mes en mayores de 60 años). (1)

Temblor postural inducido por medicamentos: temblor fino que aparece durante los intentos por mantener una postura que se asocia al consumo de un medicamento (p.ej. litio, antidepresivos, ácido valproico). (1)

Trastorno motor inducido por medicamentos no especificado: esta categoría se observa para trastornos del movimiento inducidos por medicamentos no clasificados en ninguno de los trastornos específicos mencionados antes. Los ejemplos incluyen: 1) parkinsonismo, acatisia aguda, distonía aguda o movimientos discinéticos relacionados con medicamentos distintos de los neurolépticos; 2) cuadros clínicos que recuerdan el síndrome neuroléptico maligno relacionado con medicamentos distintos del neuroléptico y; 3) distonía tardía. (1)

A continuación se hará una revisión por separado de los ISRS y antipsicóticos típicos y como estos se relacionan a la presentación de síntomas extrapiramidales, y se hablara sobre los tratamientos contra los efectos extrapiramidales.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA (ISRS).

GENERALIDADES SOBRE LOS ISRS

Los ISRS han demostrado un alto grado de selectividad en el bloqueo de recaptura neuronal de serotonina, factores tales como una mejor tolerabilidad y seguridad superior registrada en su sobredosificación comparado con los convencionales antidepressivos tricíclicos ha contribuido a su extensa popularidad. Además las indicaciones clínicas se han expandido mas allá de la depresión incluyendo el trastorno obsesivo compulsivo, de pánico y de alimentación. (2)

Comparten un mecanismo de acción altamente selectivo sobre la receptación de serotonina, con un mínimo efecto sobre otros receptores. Dada la menor incidencia de efectos anticolinérgicos, antihistamínicos y alfabloqueantes, así como la mayor facilidad para su dosificación, hacen que sean los fármacos antidepressivos más usados en Atención Primaria. (2)

Los efectos adversos de los fármacos antidepressivos son consecuencia del bloqueo de los diferentes receptores (muscarínicos, histaminérgicos, adrenérgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos); por lo que a menor afinidad en el bloqueo de estos receptores, menores reacciones adversas producirá el fármaco.

A continuación se mencionan los efectos secundarios más comunes asociados a los antidepressivos según su mecanismo de acción:

- La inhibición de la receptación de noradrenalina, puede producir estimulación del SNC, temblor, taquicardia y disfunción sexual.
- La inhibición de la recaptación de serotonina puede dar lugar a estimulación del SNC, nerviosismo, insomnio, cefalea, intolerancia digestiva, agresividad y disfunción sexual.
- La inhibición de la recaptación de dopamina puede producir agravamiento de una psicosis y el bloqueo de los receptores dopaminérgicos, puede dar efectos extrapiramidales y galactorrea.

- El bloqueo de los receptores muscarínicos es el responsable de los efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, visión borrosa, constipación, retención urinaria, etc.).
- El bloqueo histaminérgico produce sedación y aumento de peso.
- El bloqueo selectivo alfa2- adrenérgico puede producir priapismo.
- Muchas reacciones extrapiramidales se han reportado (en reportes de caso) con el empleo de ISRS (acatisia, reacciones distónicas, parkinsonismo, discinesia) la mayoría de las cuales se refieren a fluoxetina (que es el más usado)

En un estudio realizado por Hedenmalm Karin et al. (3) en el 2006 a 64 pacientes con SEP tratados con ISRS, reportados en la base de datos nacional de Suecia de RAM se encontró que la distonía aguda fue la más frecuente (n=21), seguida por discinesia (n=16), parkinsonismo (n=15) acatisia (n=10), discinesia tardía (n=5), corea (n=5), atetosis (n=4), y tics (n=2) , (algunos pacientes tenían más de 1 SEP). Los medicamentos reportados incluyen citalopram (n=25), paroxetina (n=23), sertralina (n=7), fluoxetina (n=5), fluvoxamina (n=5), (en 1 paciente aparecieron SEP con el uso de 2 diferentes ISRS). (3)

En 38 pacientes hubo reportes de síntomas extrapiramidales (59%) fueron en mujeres y 26 en hombres. Entre todos los reportes de efectos adversos medicamentosos con ISRS la proporción de mujeres fue ligeramente mayor aunque no significativa. No se identificó relación entre los SEP y el sexo, la edad media fue de 58 años. Los pacientes reportados con parkinsonismo fueron significativamente mayores (edad media de 66 años) que aquellos con distonía aguda (edad media 44 años), acatisia (edad media de 44 años), o discinesia (edad media de 53 años). (3)

Las dosis medias de los ISRS usadas en los pacientes con SEP fueron: citalopram 20mg, paroxetina 20mg, fluoxetina 20mg, fluvoxamina 100mg y sertralina 4mg. La duración de los tratamientos hasta el inicio de los SEP fue la siguiente: de 0 a 6 días 20%, 7 a 14 días 27%, 15 a 30 días 10%, 31 a 90 días 22% y más de 90 días 20%. Se observó un incremento reciente, en la dosis tomada, en 15% de los pacientes con aparición de SEP una semana o más después del tratamiento. En 4 casos la réexposición a ISRS resultó en la reaparición de SEP. (3)

A continuación se presentará un desglose de los SEP reportados más frecuentes (acatisia, distonía, parkinsonismo, discinesia tardía y síndrome neuroléptico maligno) clasificándolos a su vez por ISRS; sin embargo no contamos con reportes de casos en México por lo que se mostraran los encontrados en reportes internacionales.

ACATISIA

Fluoxetina

El primer caso de acatisia inducida por fluoxetina fue descrito por Tate en una mujer de 39 años de edad con trastorno bipolar, sin embargo este reporte se complica pues recibía de manera concomitante haloperidol, cuyo metabolismo se ve inhibido por la fluoxetina (evidencia reportada de interacción entre ISRS y antipsicótico típico).

Posteriormente Lipinsky y asociados presentaron 5 pacientes los cuales manifestaron acatisia después de recibir fluoxetina 20 a 60mg/día para el tratamiento de TOC o depresión. En ellos se observó la presencia de síntomas de intranquilidad, vaivén constante, movimientos involuntarios de pies y piernas y marcada ansiedad, siendo clínicamente indistinguibles de la acatisia inducida por neurolépticos. El inicio de la intranquilidad motora y la ansiedad varió de 12 hrs a 5 días después de iniciado el tratamiento. La reducción de la dosis de fluoxetina, el tratamiento con propanolol o ambos, redujeron la severidad de la acatisia.

Un sistema de monitorización nacional de Nueva Zelanda (The New Zealand Intensive Medicines Monitoring Program) para las reacciones adversas asociadas a uso de fluoxetina reveló 15 casos de efectos extrapiramidales en 5555 pacientes en un periodo de 4 años. Entre estos casos solo 2 pacientes mostraron acatisia uno de ellos con sintomatología severa mientras recibía haloperidol concomitante para esquizofrenia. (2)

Fluvoxamina

Dos reportes de caso han implicado a fluvoxamina como el agente causal en el desarrollo de acatisia. Una mujer de 36 años de edad con trastorno obsesivo compulsivo y un episodio depresivo (tratada con 200mg de fluvoxamina) experimentó inquietud, insomnio, agitación, acatisia y marcada angustia. La reducción de la dosis de fluvoxamina causó la resolución de los síntomas de acatisia en el 7° día. El otro fue un hombre de 42 años con TOC, el paciente se quejaba de acatisia (2)

Sertralina

El ISRS Sertralina también se ha asociado con el síndrome de acatisia en varios casos, los síntomas reportados incluyen inquietud motora, ansiedad, temblor, acatisia e ideación suicida, como con los otros medicamentos la resolución ocurrió con la reducción y discontinuación del tratamiento, o con tratamiento con propanolol o benzodiacepinas. (2)

Paroxetina

Dos casos involucran a la paroxetina como causa de acatisia. Adler y Angrist en 1995 presentaron el caso de un hombre de 62 años con trastorno de pánico y depresión quien se quejaba de acatisia con movimientos de vaivén de los pies, lo cual empezó 3 días tras el incremento de 10 a 20 miligramos de paroxetina. La adición de propanolol y clonazepam permitió la continuación de paroxetina con remisión de la acatisia. El segundo caso involucra a una mujer de 18 años la cual posterior a 6 días de paroxetina para depresión, reportó inquietud, ansiedad, insomnio y acatisia, el tratamiento con propanolol resultó en una marcada mejoría 4 días después de su uso. (2)

DISTONÍA

Fluoxetina

Meltzer y colegas en 1979 reportaron un caso de distonía inducida por ISRS en un paciente deprimido de 25 años quien desarrolló tortícolis y rigidez mandibular aproximadamente 3 días después de iniciado el tratamiento con fluoxetina 30 mg/día. La reacción de distonía remitió rápidamente con el uso de trihexifenidilo IM. (2)

Brod en 1989 implicó la fluoxetina sola o en uso concurrente con haloperidol como causa de rigidez muscular que incluía el tronco y extremidades en una mujer de 38 años con depresión, con una reacción distónica atípica parecida a un apretón involuntario de manos con espasmo muscular localizado en el antebrazo. La flexión constante del cuello, trismus, rigidez del cuello y lengua, disartria, contracciones espasmódicas en los músculos de la mandíbula y laringe, y postura troncal distónica con blefarospasmo han sido reportadas como otras presentaciones de distonía aguda, manifestadas tempranamente al incrementar la dosis de tratamiento con fluoxetina; entre los 15 casos de SEP identificados durante la monitorización prospectiva de reacciones adversas con fluoxetina la mayoría comprendieron reacciones distónicas como tortícolis, trismus y opistótonos. (2)

Coulter et al. (4) describieron un paciente quien había estado asintomático después de 60 mg de fluoxetina al día por 4 meses, en el que ocurrieron opistótonos 2 días después de la administración de litio, el litio se suspendió, pero los síntomas remitieron hasta la suspensión de la fluoxetina. No hubo efectos adversos cuando se reinició el litio solo. (4)

Fluvoxamina

George y Trimble en 1993 implicaron a la fluvoxamina como causa de espasmos musculares de la mandíbula en una mujer de 36 años con TOC y tics. Cuatro semanas antes ella inició tratamiento con fluvoxamina 200 mg/día con lo que notó rigidez y espasmo de la mandíbula que interferían con la alimentación y el habla. Una reducción de la dosis a 100mg/día resultó en la resolución de los síntomas. Un intento de reanudar la dosis previa causó una recurrencia de los síntomas distónicos. En un estudio doble ciego placebo controlado de 4 semanas, en el que se valoraba la eficacia de fluvoxamina en depresión, se reportó distonía en 4 pacientes después de 7 días de tratamiento. Este efecto no se observó en paciente con placebo. Estas reacciones se describieron como de medianas en severidad y no necesitaron discontinuación del tratamiento o reducción de dosis. (2)

Sertralina

Shihabuddin en 1994 reportó (en una mujer de 35 años de edad quien fue tratada por 3 días con una dosis de 200 mg/día de sertralina) la presentación de rigidez bilateral de mandíbula y tortícolis. Estos síntomas se acompañaron de rigidez de cuello y acatisia. La distonía se resolvió en 20 min tras una dosis de 50 mg de difenhidramina. Se describió un caso adicional (Hoaken 1995) de distonía inducida por sertralina (con acatisia) en una mujer deprimida de 78 años, ella se quejaba de rigidez corporal generalizada, dentro de unos pocos días de un incremento en la dosis de sertralina de 100 a 150 mg/día. Los síntomas desaparecieron 4 días después de que la sertralina fue descontinuada (2)

Paroxetina

En el Reino Unido, el comité de seguridad de medicinas y la agencia de control de medicinas recibió un acumulado total de 39 reportes de SEP asociados con Paroxetina para el final de 1992. Aproximadamente el 38% de estos casos se identificaron como distonía aguda orofaciales, incluyendo un caso de crisis oculogira. La mayoría de las manifestaciones empezaron dentro de los primeros 3 días de tratamiento y fueron autolimitadas. Solo se requirió tratamiento con agentes anticolinérgicos en 2 pacientes; 2 pacientes recibían tratamiento concomitante con neuroléptico.

Berk en 1993 reportó un episodio de distonía lingual en un hombre de 26 años con TOC quien había estado recibiendo paroxetina por aproximadamente 3 meses. Una reducción del 30% de la dosis diaria resultó en la resolución de los síntomas. Un caso adicional de crisis oculógiras inducidas por paroxetina fue descrito en un niño de 9 años con trastorno por déficit de atención y síntomas compulsivos. Aproximadamente 3 días después de la adición de 10 mg de paroxetina a un régimen de pimozide, se presentaron síntomas como dolor ocular y desviación sostenida de la mirada hacia arriba.

PARKINSONISMO INDUCIDO POR MEDICAMENTOS

Numerosos reportes de caso han asociado el uso de fluvoxamina ya sea con el desarrollo de signos parkinsonianos o la exacerbación de Enfermedad de Parkinson (EP) idiopática subyacente.

Se reportó rigidez aguda en rueda dentada y alteraciones de la marcha entre los SEP reportados por Mltzer y asociados en 1979 después de 3 días de tratamiento con fluoxetina 30 mg/día en un hombre bipolar de 25 años. Tate en 1989 reportó parkinsonismo incapacitante y acatisia en una mujer que recibió una combinación de fluoxetina y haloperidol, ella experimentó rigidez en rueda dentada, facies aplanada y alteraciones de la marcha suficientemente severas como para justificar hospitalización. Estos síntomas remitieron 7 días después de la discontinuación de haloperidol y fluoxetina. Notoriamente el tratamiento solo con haloperidol fue reinstaurado posteriormente sin problemas significativos. Este reporte de caso fue seguido por observaciones no publicadas de deterioro clínico en pacientes con Parkinson durante el tratamiento con fluoxetina que llevó a la monitorización intensiva de los pacientes expuestos a ISRS. Bou-chard y asociados en 1989 identificaron 2 pacientes quienes experimentaron empeoramiento de su discapacidad motora (bradicinecia y rigidez en rueda dentada asimétrica) después del inicio de 40 mg/día de fluoxetina. Los signos y síntomas parkinsonianos retornaron a su estado basal cuando la fluoxetina se retiró. Steur en 1993 describió a 4 pacientes con EP quienes experimentaron un incremento positivo de la discapacidad parkinsoniana aproximadamente 10 a 14 días después del inicio de fluoxetina 20 mg/día. (2)

Chouinard y Sultan en 1992 documentaron empeoramiento de la Enfermedad de Parkinson (EP) en un hombre deprimido de 64 años después de 3 semanas de tratamiento con fluoxetina, se notaron obvias exacerbaciones en su temblor de

reposo, expresión facial, bradicinecia, y estabilidad postural. Como con otros casos el medicamento indujo efectos detrimentales en el parkinsonismo que fueron reversibles con la discontinuación de fluoxetina. Esto ha sugerido que el incremento de la actividad serotoninérgica con inhibición resultante en neuronas nigroestriatales dopaminérgicas puede predisponer a estos pacientes quienes tienen previo compromiso de la función nigroestriatal causada por la EP.

La fluoxetina ha sido el ISRS más extensamente estudiado, Coulter et al. (4) en su publicación refieren que la fluoxetina fue uno del pequeño número de medicamentos incluidos en la monitorización intensiva de medicinas en Nueva Zelanda. Se encontró en 15 pacientes una probable relación causal entre fluoxetina y efectos extrapiramidales. Las características clínicas de estos pacientes aparecen en la siguiente tabla:

| Descripción de 15 pacientes quienes experimentaron efectos extrapiramidales después de tomar fluoxetina para depresión. | | | | | | | | |
|--|-------------|------|------------------------------|---------------------|--|--|--|--|
| Paciente | Edad (años) | Sexo | Dosis de fluoxetina (mg/día) | Duración de terapia | Medicinas concomitantes | Reacción | Resultados al retiro de fluoxetina | Información adicional |
| 1 | 88 | F | 20 | 13 días | Ninguna | Distonía aguda; Torticolis | Recuperación | |
| 2 | 32 | M | 80 | 7 días | Ninguna | Distonía leve | Recuperación después de 7 días | |
| 3 | 81 | M | 60 | 1 mes | Ninguna | Temblores en labios | Recuperación | |
| 4 | 27 | F | 20 | 4 meses | Ninguna | Espasmos en pierna derecha | Marcada mejoría | Previo daño cerebral; triplejía espástica |
| 5 | 71 | M | 20 | 1 mes | Tiroxina 0.5mg/día; ranitidina 150mg/día | Opistótonos; rigidez | Recuperación | Hipotiroidismo |
| 6 | 73 | M | 60 | 4 meses | Carbonato de litio 750mg/día | Opistótonos; ataxia | Recuperación. (Los síntomas continuaron cuando el litio se suspendió) | Reacción 2 días después de iniciado el litio |
| 7 | 29 | M | 20 | 7 días | Haloperidol 10mg/mes IM por 4 meses | Acatisia severa | Recuperación 14 días después de que la fluoxetina se retiró | Esquizofrenia |
| 8 | 74 | F | 20 | 14 días | Trifluoperazina 2mg/día (a largo plazo) | Trismus | recuperación | |
| 9 | 49 | M | 40 | 3 meses | Buspirona | Temblores severos (generalizados) | Recuperación cuando ambos medicamentos se retiraron | |
| 10 | 78 | M | 20 | 6 semanas | Famotidina 80mg/día por 8 meses; dipiridamol 50mg/día por 6 meses, aspirina 150mg/día por 6 meses | Temblores en brazo y pierna izquierdos | Se continuó con fluoxetina. No mejoró | Esofagostomiasis por reflujo, enfermedad vascular periférica |
| 11 | 73 | F | 20 | 4 meses | Digoxina 0.1875 mg/día por años, furosemida 20mg/día por años; alopurinol 100mg/día por años; indometacina 50mg/día PRN | Acatisia; temblores de reposo | Recuperada recuperación 4-5 días después de que la fluoxetina y metoclopramida se suspendieron | Fibrilación atrial, falla cardíaca |
| 12 | 70 | F | 20 | 1 mes | Metoclopramida 30mg/día por 1 mes | Distonía; temblores | Recuperación | Metoclopramida para náusea |
| 13 | 67 | F | 20 | 10 meses | Carbamazepina 600mg/día por 10 meses; captopril 25mg/día por 2 años; trimipramina 100mg/día por 8 años; carbonato de litio 750mg/día por 8 años. | Distonía (lado derecho de la cabeza) | La fluoxetina continuó con estricto control de dosis. Los espasmos desaparecieron | Hipertensión, depresión bipolar, suspensión de consumo excesivo de drogas (una admisión con pérdida de la conciencia por sobredosis de drogas) |
| 14 | 25 | M | 20 | 5 meses | Pericacina por 1 mes | Empeoramiento de espasmos en piernas | Mejoría | Previo daño severo en cabeza |
| 15 | 47 | F | 20 | 6 meses | Pimozide 6mg/día por 8 meses; bencotropina 1mg/día por 8 meses; nortriptilina 50mg/día por 8 meses | Discinesia tardía | Mínima mejoría | También se suspendió Pimozide y bencotropina |

De: Coulter: Am J Psychiatry, Volumen 152(1). Enero, 1995.122-125

De todos los pacientes tratados con fluoxetina durante un periodo de 4 años (1917 hombres y 3539 mujeres) el índice de reportes de efectos extrapiramidales fue de 2.7 por 1000. 4.2 para hombres, 2.0 para mujeres y 1.3 para los pacientes únicamente con fluoxetina. Las reacciones extrapiramidales fueron el quinto efecto colateral mas reportado después de las manifestaciones psiquiátricas (ansiedad, agitación, etc), diarrea, náusea, vómito e insomnio.

La asociación causal fue probable para los primeros 5 pacientes y posible para el resto. Se prescribió fluoxetina para depresión en todos los casos. Siete de los pacientes fueron mujeres y ocho fueron hombres; sus edades variaron de 25 a 88 años. Nueve de los 15 pacientes fueron mayores de 65 años, 11 pacientes recibieron 20 mg/día fluoxetina, uno de ellos recibió 40 mg/día, 2 de ellos recibieron 60 mg/día y uno de ellos recibió 80 mg/día. En 12 pacientes los síntomas parkinsonianos empezaron de 7 días a 4 meses después de la primera administración de fluoxetina. Las reacciones incluyeron distonía suave, temblor, espasmo de piernas, trismus, tortícolis, opistotonos, acatisia y discinesia tardía.

Para 4 pacientes, fluoxetina fue el único agente usado, 2 de los pacientes estuvieron tomando litio, 4 tomaron neurolepticos, 2 tomaron también antidepresivos triciclicos. Los 2 pacientes que recibieron haloperidol así como fluoxetina habían estado asintomáticos mientras tomaban solo haloperidol por 4 meses pero desarrollaron acatisia 7 días después de la administración de fluoxetina. 8 pacientes tuvieron tolerancia a la administración a largo plazo de trifluoperazina pero desarrollaron trismus 14 días después de la adición de fluoxetina.

En 12 casos con el retiro de la fluoxetina las manifestaciones extrapiramidales mejoraron, aunque esto fue mínimo en los pacientes con discinesia tardía. En otros 2 casos la recuperación ocurrió después de la reducción de la dosis o con el control cuidadoso de la dosificación.

Aunque no se estableció una asociación definitiva entre los ISRS y los síntomas extrapiramidales, en 7 de los 15 pacientes la fluoxetina fue el único medicamento usado.

Ha habido varios reportes de casos de síntomas extrapiramidales (SEP) como resultado del tratamiento con ISRS; en 1997 se reportaron los siguientes datos:

| Número de casos reportados de síndromes extrapiramidales con anti depresivos (ISRS) | | | | | |
|---|---------------------------------------|--------------|--------------|----------------------------|---------|
| Anti depresivo ISRS | Parkinsonismo inducido por drogas (1) | Acatisia (2) | Distonía (3) | Disquinesia reversible (4) | SNM (5) |
| Fluoxetina | 17 | 35 | 15 | 9 | 1 |
| Fluvoxamina | 2 | 2 | 5 | 1 | - |
| Sertralina | - | 9 | 2 | 1 | - |
| Paroxetina | 4 | 2 | 17 | 1 | - |

1.- rigidez facial, bradicinecia, marcha arrastrando los pies, rigidez en rueda dentada, temblor, empeoramiento de enfermedad de Parkinson subyacente.
2.- inquietud, vaivén, incapacidad para permanecer sentado, agitación, irritabilidad.
3.- opistótonos, tortícolis, oculógira, trismus, rigidez troncal.
4.- disquinesia orolingual, movimientos coreiformes, movimientos coreoatetósicos de extremidades troncales
5.- (SNM: síndrome neuroleptico maligno): hipertermia, rigidez muscular, disautonomia, estatus mental alterado, creatinin fosfocinasa elevada.

Tomada y modificada de: Gill. *J Clin Psychopharmacol*, Volumen 17(5). Octubre 1997.377-389

Se han identificado 4 reportes de caso de parkinsonismo inducido por paroxetina. Dos de ellos involucraron el uso concomitante de neurolépticos (2): Nicholson en 1992 describió rigidez en rueda dentada y discapacidad para caminar, facies parkinsónica con babeo en un hombre de 29 años después de aproximadamente 3 días de tratamiento con paroxetina 20 mg/día. El también recibía trifluoperazina 10mg/día. Los síntomas motores desaparecieron 7 días después de la discontinuación de paroxetina. El tratamiento con neuroléptico a esta dosis fue bien tolerado antes y después del uso de paroxetina sin ningún SEP. El segundo caso ocurrió durante la terapia concomitante con molindona. También se describió (Berk 1993) características parkinsónicas (rigidez y sialorrea) durante el curso de tratamiento de TOC con paroxetina en una mujer de 26 años. Se observó resolución completa con la reducción de la dosis. Jiménez-Jiménez y asociados en 1994 describieron la exacerbación de la enfermedad de Parkinson subyacente en una mujer de 35 años de edad después de aproximadamente 1 mes de tratamiento con paroxetina 20 mg/día; se observó mejoría notoria después de la suspensión de paroxetina. (2)

Citalopram

No ha habido reportes de cambios significativos en los niveles plasmáticos de varios antipsicóticos (haloperidol, clorpromazina, metotrimeprazina, perfenazina, periciacina, tioridazina y zuclopentixol) sí citalopram se combina con ellos, sin embargo puede agravar los efectos extrapiramidales inducidos por los antipsicóticos. (5)

SÍNTOMAS DE DISCINESIA TARDÍA

Las discinesias asociadas con uso de ISRS incluyen movimientos repetitivos, involuntarios, hiperquinesia tal como masticación, protrusión lingual, movimiento lingual, hacer ruidos y muecas con los labios. Se han reportado movimientos coreoatéticos en los miembros y el tronco. Como con otros síntomas extrapiramidales agudos, se ha identificado a la fluoxetina como el ISRS responsable de la mayoría de los reportes de caso publicados. Fallon, Fishbain y Bharucha describieron nueve casos con movimientos involuntarios orofaciales, bucolinguales y coreiformes que involucraron tronco y extremidades. Todos los pacientes experimentaron remisión gradual espontánea de discinesia en un periodo de días a semanas después de que la fluoxetina fue discontinuada.

Cada uno de los ISRS estuvo asociado con un reporte de caso de tratamiento emergente de discinesia. Dos meses de tratamiento con fluvoxamina 100 mg/día resultaron en movimientos reversibles orofaciales en una mujer de 38 años con depresión. Estos movimientos fueron descritos como paroxismos de parpadeo rápido, protrusión de labios y contracción asimétrica de músculos faciales.

En una mujer de edad media con TOC después de 4 semanas de tratamiento con sertralina 150 mg/día, se observaron movimientos de torsión anormales de cuello y extremidades de naturaleza coreoatetoide.

También se ha descrito con el uso de paroxetina un inicio relativamente agudo de síntomas discinéticos que incluían la cabeza y las extremidades.

En todos los casos anteriores la suspensión de tratamiento resultó en el cese de movimientos. (2)

SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO

La fluoxetina es el único ISRS implicado en la precipitación del síndrome neuroléptico maligno. Halman y Goldbloom reportaron un caso de una mujer deprimida de 53 años quien desarrolló rigidez generalizada, hipertermia e inestabilidad autonómica 5 días después del inicio de tratamiento con fluoxetina 20mg/día. También se observó leucocitosis y elevación de la creatinina y fósforo. La paciente fue tratada previamente con methotrimeprazina, un derivado de fenotiazina, por un tiempo no especificado. Dada la secuencia temporal de eventos los autores sugieren que la fluoxetina precipitó el síndrome neuroléptico maligno por un rol de facilitación mediada por serotonina con el antecedente de uso crónico de un bloqueador dopaminérgico. (2)

PATOGÉNESIS DE SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES CON ISRS

Los síntomas extrapiramidales (SEP) son reacciones adversas medicamentosas (RAM) conocidas de los antipsicóticos, el bloqueo de los receptores de dopamina ha sido aceptado como el mecanismo más común involucrado, sin embargo los ISRS no actúan directamente sobre receptores dopaminérgicos y también han sido relacionados a SEP (2).

La patogénesis de tales efectos adversos debe ser heterogénea, aunque se desconoce, se sugiere que debe de ser causado por inhibición de la transmisión dopaminérgica mediada por serotonina. La fluoxetina ha mostrado inhibir la síntesis de DOPA en las áreas ricas en dopamina en el cerebro anterior de ratones. El incremento de los niveles séricos de prolactina y la respuesta favorable a los anticolinérgicos están en relación con el decremento de la actividad dopaminérgica (3).

Una comparación de concentraciones de ácido homovanílico en líquido cefalorraquídeo y prolactina sérica antes y después de iniciar fluoxetina reveló un decremento del ácido homovanílico y un incremento en la prolactina. Los autores postularon que esta es una evidencia indirecta de inhibición mediada por serotonina en las neuronas nigroestriatales y tuberoinfundibulares dopaminérgicas. (2)

Se ha propuesto que los pacientes con patología del SNC tienen mayor riesgo así como también se ha sugerido un efecto relacionado a la dosis de ISRS, pues el incremento de ésta puede ser un factor crítico en el desarrollo de acatisia. (2)

En un estudio realizado por Hedenmalm Karin et al. en el 2006 (3) los potenciales factores de riesgo detectados fueron:

1.- Relacionados a la enfermedad: historia de daño al SNC (EVC, demencia vascular, isquemia crónica multifocal, atrofia cortical, anormalidades en el EEG, ataques isquémicos transitorios) (29%), historia de abuso de alcohol (14%), historia de abuso de sustancias (7%), enfermedad de parkinson (7%), historia de epilepsia (4%).

2.- Factores relacionados a farmacodinamia: tratamiento antipsicótico previo (29%), tratamiento concomitante con antipsicóticos (21%), tratamiento concomitante con otras drogas con efectos antidopaminérgicos y serotoninérgicos (litio, trimipramina, mianserina, venlafaxina, metoclopramida) (18%), historia de SEP (21%).

3.- Relacionados a la dosis: dosis alta de ISRS (mayores a 1.5 veces la dosis diaria recomendada) (36%), tratamiento con otros medicamentos que pueden inhibir el metabolismo de ISRS (25%).

Otros factores de riesgo propuestos para SEP durante el tratamiento con ISRS incluyen edad avanzada, sexo femenino, una dosis alta de ISRS, un estatus deficiente de citocromo P-450 (CYP) o tratamiento concurrente con inhibidores CYP. (3)

Se han propuesto explicaciones alternativas. Budman y Bruun sugieren que la exposición previa a neurolépticos y/o litio puede sensibilizar a la respuesta dopaminérgica nigroestriatal incrementando la llegada de serotonina del núcleo del raquídeo. Los pacientes con enfermedad de Parkinson subyacente son más susceptibles a experimentar reacciones extrapiramidales, estas manifestaciones desaparecen o mejoran con el retiro de fluoxetina lo que sustenta la evidencia de que la fluoxetina está relacionada.

Una interacción farmacocinética, sin embargo, puede llevar a los síntomas extrapiramidales en los pacientes quienes estuvieron tomando haloperidol, periciazina, trifluoperazina, pimozide, trimipramina, nortriptilina, litio, y carbamazepina. Fluoxetina y norfluoxetina son potentes inhibidores de la actividad del citocromo P450 2D6 y tal inhibición puede contribuir a elevar los niveles plasmáticos y efectos colaterales de antidepresivos y antipsicóticos. Hay numerosos reportes de elevación de los niveles de antidepresivos cíclicos y reacciones extrapiramidales se han reportado con agentes antipsicóticos incluyendo haloperidol y pimozide cuando se administran con fluoxetina.(4)

A continuación se presentan unas tablas con los substratos metabolizados por el citocromo P-450 así como inhibidores e inductores de estas enzimas (lo cual demuestra las interacciones potenciales entre antipsicóticos e ISRS a nivel de este citocromo):

| TABLA DE INTERACCIONES DE LOS SUBSTRATOS DEL CITOCROMO P450 | | | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|---|---|
| Substratos (enzimas primarias para metabolizar) <i> cursiva = nombre comercial</i> {corchetes} = poca o menor potencia negritas = potente (p) = pro-droga > = grupo o clase completa | | | | | | | |
| 1A2 | 2B6 | 2C8 | 2C19 | 2C9 | 2D6 | 3A4,5,7 | |
| Psicotropicos: amitriptilina clorpromazina clomipramina clozapina duloxetina flufenazina fluvoxamina imipramina melatonina {mirtazapina} {olanzapina} perfenazina propafenona {propranolol} ramelteon <i>Rozere</i> tiordiazina tiotixen trifluoperazina Other: anagrelida cafeina cinacalcet cyclobenzaprina <i>Flexeril</i> dacarbazina erlotinib flutamida frovatriptina lidocaina mexiletina naproxen ondansetron {fenacetin} R-warfarina propranolol R-warfarina riluzola <i>Rilutek</i> ropinirola ropivaciana <i>Naropin</i> tacrina <i>Cognex</i> teofilina tizanidina <i>Zanaflex</i> zileutina <i>Zyflo</i> zolmitriptan <i>Zomig</i> | bupropion ciclofosfamida (p) efavirinez <i>Sustiva</i> ifosfamida (p) ketamina meperidina metadona (nicotina) propofol sertralina selegilina {tamoxifen} testosterona | {amiodarona} {carbamazepina} replaglidina rosiglitazona taxols torsemida {verapamil} {zopliclona} | Psicotropicos: amitriptilina citalopram clomipramina diazepam escitalopram flunitrazepam {fluoxetina} imipramina moclobemide sertralina trimipramina Anticonvulsivos: mefenitoina fenitoina Inhibidores de la bomba de protones: {esomeprazol} lansoprazol omeprazol {pantoprazol} Otros: carisoprodol <i>Soma</i> cilostazol clopidogrel ciclofosfamida (p) ifosfamida (p) nefinavir proguanil (p) <i>Malarona</i> propranolol R-warfarina tolbutamida voriconazol | Psicotropicos: fluoxetina {sertralina} acido valproico AINES: aceclofenaco celecoxib diclofenaco flurbiprofeno ibuprofeno indometacina lornoxicam meloxicam {naproxeno} piroxicam suprofen tenoxicam Hipoglucemicos: clorpropamida glipizide <i>Glucotrol</i> Glimepirida <i>Amaryl</i> gliburida <i>DiaBeta</i> nateglinida <i>Starlix</i> {rosiglitazona} { <i>Avandia</i> } tolbutamida <i>Oninase</i> Otros: bosentan candesartan <i>Atacand</i> fluvastatina <i>Lescol</i> irbesartan losartan <i>Cozaar</i> (p) fenobarbital fenitoina sulfas {tamoxifen} S-warfarina tetrahydrocannabinol (marijuana) torsemida <i>Tomide</i> | Psicotropicos: anfetaminas amitriptilina aripiprazol atomoxetina benzotropina clorpromazina {citalopram} clomipramina desipramina doxepina duloxetina fluoxetina fluvoxamina haloperidol imipramina mirtazapina nortriptilina paroxetina perfenazina risperidona {sertralina} tiordiazina venlafaxina Antihistaminicos: clorfeniramina difenhidramina hidroxyzina <i>Atarax</i> Beta Bloqueadores: carvedilol metoprolol propranolol timolol > Medicamentos para la tos Opiaceos: codeina(p) hidrocodona (p) {oxycodona} tramadol Otros: dolesetron(p) doxorubicina encainida MDMA (extasis) metoclopramida <i>Reglan</i> mexiletina fenacetin propafenona <i>Rythmol</i> {ranitidina} { <i>Zantac</i> } tamoxifen(p) tolterodina <i>Detrol</i> tropisetron | Psicotropicos: alprazolam amitriptilina aripiprazol buspirona carbamazepina citalopram {clomipramina} {clozapina} {diazepam} estazolam eszopiclona <i>Lunesta</i> fluoxetina haloperidol imipramina nefazodona pimozide quetiapina risperidona sertralina trazodona triazolam zaleplon <i>Sonata</i> {ziprasidona} zolpidem <i>Ambien</i> Drogas de abuso/ tratamiento: buprenorfina cocaína fentanil ketamina metadona oxycodona fenciclidina <i>PCP</i> Antibioticos/ Antifungicos: macrolidos (not azitromicina) itraconazol ketoconazol telitromicina <i>Ketek</i> Anticonvulsivos: carbamazepina etosuximida felbamato tiagabina <i>Gabitril</i> Zonisamida <i>Zonagan</i> Antihistaminicos: Desloratadina <i>Clarinet</i> fexofenadina <i>Allegra</i> loratadina <i>Claritin</i> | Medicamentos para el Asma: fluticasona <i>Flovent</i> salmeterol <i>Serevent</i> zileuton <i>Zyflo</i> >bloqueadores de los canales de calcio Hormones/quimioterapeuticas: corticoles desogestrel (p) etinil estradiol OCs progestinas /progesterona vincristina y otros Otros: aprepitant <i>Emend</i> cinacalcet esomeprazol granisetron nateglinide <i>Starlix</i> omeprazol pioglitazona <i>Actos</i> quindina sildenafil Statinas (atorvastatina, simvastatina) tolterodina <i>Detrol</i> |
| Tomada de: http://www.genemedrx.com/Cytochrome_P450_Metabolism_Table.php (P450 DRUG-INTERACTIONS INHIBITORS TABLE (compiled by Jessica Oesterheld, M.D.)) (18) | | | | | | | |

| TABLA DE INTERACCIONES INHIBITORIAS DEL CITOCROMO P450 | | | | | | |
|--|--|--|---|---|--|--|
| Inhibidores (reduce o bloquea la habilidad de la enzima para metabolizar los substratos) | | | | | | |
| 1A2 | 2B6 | 2C8 | 2C19 | 2C9 | 2D6 | 3A4,5,7 |
| aciclovir amiodarona cafeina cimetidina ciprofloxacino enoxacina echinacea famotidina flutamida fluvoxamina jugo de toronja lidocaína lomefloxacina mexiletina <i>Mexitil</i> moclobemide norfloxacina ofloxacina anticoleptivos orales perfenazina fenacetin propafenona ropinirol tacrina ticlopidina tocainida verapamil zileuton <i>Zyflo</i> | clopidogrel <i>Plavix</i> efavirenz fluoxetina fluvoxamina ketoconazol memantina nelfinavir anticoleptivos orales paroxetina ritonavir tiotepa ticlopidina <i>Ticlid</i> | gemfibrozil glitazonas trimetoprim | artemisinín cloranfenicol delavirdine efavirenz esomeprazol felbamato {fluconazol} {fluoxetina} fluvoxamina indometacina inh modafinil <i>Provigil</i> omeprazol <i>Prilosec</i> anticoleptivos orales oxcarbazepina ticlopidina topiramato voriconazol | amiodarona anastrozol cimetidina delavirdina efavirenz fenofibrato <i>Tricor</i> fluconazol {fluoxetina} fluvoxamina fluvastatina isoniazida ketoconazol leflunomida modafinil fenilbutazona {sertralina} sulfametoxazol tamoxifen teniposida ácido valproico voriconazol <i>Vfend</i> {zafirlukast}, { <i>Accolate</i> } 5-fluorouracil | amiodarona {amitriptilina} bupropion celecoxib clorfeniramina clorpromazina cimetidina cinacalcet {citalopram} clorfeniramina clomipramina {desipramina} difenhidramina doxepina duloxetina {fluvoxamina} fluoxetina goldenseal halofantrina haloperidol {hydroxyzina} imipramina metadona metoclopramida moclobemida paroxetina pimozide propafenona quinidina/quinina ritonavir {sertralina} terbinafina tioridazina ticlopidina | amiodarona amprenavir aprepitant - inicialmente atazanavir Reyataz {cimetidina} ciprofloxacino claritromicina delavirdina diltiazem doxiciclina echinacea enoxacin eritromicina fluconazol fluvoxamina jugo de toronja indinavir itraconazol ketoconazol miconazol nefazodona nelfinavir ritonavir saquinavir telitromicina verapamil voriconazol |
| Tomada de: http://www.genemedrx.com/Cytochrome_P450_Metabolism_Table.php (P450 DRUG-INTERACTIONS INHIBITORS TABLE (compiled by Jessica Oesterheld, M.D.)) (18) | | | | | | |

| TABLA DE INTERACCIONES INDUCTORAS DEL CITOCROMO P450 | | | | | | |
|--|--|----------|--|--|-----------|---|
| Inductores (incrementan la habilidad de las enzimas para metabolizar los substratos) | | | | | | |
| 1A2 | 2B6 | 2C8 | 2C19 | 2C9 | 2D6 | 3A4,5,7 |
| carbamazepina carne al carbon humo de cigarro verduras crucíferas esomeprazol griseofulvina insulina lansprazol humo de marijuana moricizina omeprazol rifampin ritonavir | lopinavir/ritonavir fenobarbital fenitoína rifampin | rifampin | gingko biloba rifampin hierba de San Juan | aprepitant-largo plazo barbituricos bosentan carbamazepina rifampin- cronico ritonavir and aceleradores Pis hierba de san juan-largo plazo | ?rifampin | aprepitant –largo plazo barbituricos bosanten carbamazepina efavirenz felbamato glucocorticoides modafinil nafcillin nevirapin {oxcarbazepina} fenitoína primidona rifampinas hierba de san juan pioglitazona <i>Actos</i> topiramato a >200 mg/d |
| Tomada de: http://www.genemedrx.com/Cytochrome_P450_Metabolism_Table.php (P450 DRUG-INTERACTIONS INHIBITORS TABLE (compiled by Jessica Oesterheld, M.D.)) (18) | | | | | | |

Durante la década pasada el rol del polimorfismo genético en la predicción de RAM ha sido intensamente estudiado, y han sido identificadas muchas variantes en los genes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 asociados con reducida o ausente actividad enzimática. (3) Diferencias genéticas entre los pacientes pueden contribuir a la intolerancia medicamentosa, variaciones en los genes CYP2D6 que codifican debrisoquin hidroxilasa

pueden resultar en un deterioro del metabolismo hepático de antidepresivos, llevando a altas concentraciones plasmáticas y más efectos colaterales. De todas maneras las diferencias genéticamente determinadas en proteínas receptoras, transportadores de membrana, y moléculas de transducción de señales pueden también tener importantes efectos farmacodinámicos en la tolerancia a los antidepresivos. (6)

Una actividad reducida de una enzima involucrada en el metabolismo de un medicamento debe de esperarse a causa de altas concentraciones plasmáticas del medicamento y un riesgo incrementado de RAM dependientes de la concentración medicamentosa. No obstante como varios ISRS en particular paroxetina, fluoxetina y fluvoxamina inhiben enzimas CYP, la interacción farmacocinética resulta en un incremento de las concentraciones de medicamentos antidopaminérgicos y llegan a relacionarse con SEP hasta en un 28%.

El polimorfismo de los blancos de las drogas también ha sido asociado con RAM. Específicamente variables alélicas de los genes codificantes para transportadores y receptores de serotonina y dopamina se han asociado con RAM de ISRS y con SEP durante el tratamiento con antipsicóticos. (3)

Las variantes CYP en la población escandinava se muestran en la siguiente tabla (No se encontró datos en pacientes Mexicanos) (3):

| Frecuencias de alelos detrimenales CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19 en casos con síntomas extrapiramidales (n=20) en relación a la población general | | | |
|---|--|--|---|
| Tipo de ISRS | Frecuencia del alelo CYP2D6 mutado* | Frecuencia del alelo CYP2C9 mutado~ | Frecuencia del alelo CYP2C10 mutado^ |
| Citalopram (n=8) | 25.0% (4/16) | 18.8% (3/16) | 12.5% (2/16) |
| Paroxetina (n=6) | 16.7% (2/12) | 25.0% (3/12) | 16.7% (2/12) |
| Sertralina (n=2) | 50.0% (2/4) | 25.0% (1/4) | 25.0% (1/4) |
| Fluoxetina (n=2) | 25.0% (1/4) | 25.0% (1/4) | 25.0% (1/4) |
| Fluvoxamina (n=2) | 25.0% (1/4) | 50.0% (2/4) | 0.0% (0/4) |
| Total (n=20) | 25.0% (10/40) | 25.0% (10/40) | 15.0% (6/40) |
| Población general | 26.5% | 18.1% | 17.3% |

La comparación estadística entre casos con síntomas extrapiramidales y la población general fue realizada usando el test exacto de Fisher. No se observaron diferencias estadísticas significativas.
 *solo fue identificado el alelo CYP2D6*4
 ~ocho alelos CYP2C9*2 y 2 CYP2C9*3 fueron identificados
 ^solo el alelo CYP2C10*2 fue identificado

De: Hedenmalm: J Clin Psychopharmacol, Volumen 26(2). Abril 2006.192-197

También se presenta la frecuencia de polimorfismos en los transportadores y receptores (5-HT-2^a, D2, y D3) en casos con SEP en relación con la literatura publicada.(3)

El polimorfismo de nucleótido único HTR2A 102 T/C se ha asociado con la eficacia de medicamentos antipsicóticos y efectos colaterales en algunos estudios, además durante el uso de clozapina se modifica la actividad de serotonina en el cerebro lo que pudiera incluir a su vez en los efectos de antidepresivos como la paroxetina. También se ha visto una marcada frecuencia de efectos colaterales durante el uso de paroxetina en los pacientes con genotipo HTR2A 102 C/C. (6)

| Polimorfismos en transportadores y receptores de serotonina y dopamina (5HT2A, D2 Y D3) en casos con síntomas extrapiramidales | | | | | | | |
|---|-----------------|-----------------|-------------|------------------|--|---|---|
| Tipo de polimorfismo | genotipo | Pacientes n (%) | Alelos | Frecuencia n (%) | Frecuencia de alelos (%) en población control europea* | Frecuencia de alelos (%) en europeos* con depresión y trastornos relacionados** | Frecuencia de alelos en pacientes con depresión y trastornos relacionados** |
| 5-HTTLPR | SS | 3 (16) | S | 14 (37) | 40-43 | | 42-52 |
| | SL | 8 (42) | L | 24 (63) | 57-60 | | 28-58 |
| | LL | 8 (42) | | | | | |
| 5-HTR2A 102 T/C | CC | 7 (37) | C | 23 (61) | 55-62 | | 58 |
| | CT | 9 (47) | T | 15 (39) | 38-45 | | 42 |
| | TT | 3 (16) | | | | | |
| 5-HTR2A Thr25Asn | CC | 19 (100) | C | 38 (100) | 98 | | IND |
| | CA | 0 (0) | A | 0 (0) | 2 | | |
| | AA | 0 (0) | | | | | |
| 5-HTR2A 526 C/T | CC | 19 (100) | C | 38 (100) | 98 | | IND |
| | CT | 0 (0) | T | 0 (0) | 2 | | |
| | TT | 0(0) | | | | | |
| 5-HTR2A His452Tyr | TT | 1(5) | T | 4 (11) | 8-10 | | IND |
| | TC | 2(11) | C | 34 (89) | 90-92 | | |
| | CC | 16 (84) | | | | | |
| DAT1 VNTR | 9/9 repetidos | 0 (0) | 9 repetido | 9 (24) | 21-28 | | 30 |
| | 9/10 repetidos | 9 (47) | 10 repetido | 29 (76) | 71-77 | | 70 |
| | 10/10 repetidos | 10 (53) | | | | | |
| DRD2 taq1A | A1A1 | 1 (5) | A1 | 12 (32) | 12-18 | | 16 |
| | A1A2 | 8 (42) | A2 | 26 (68) | 82-88 | | 84 |
| | A2A2 | 9 (47) | | | | | |
| DRD3 Msc1 | A2A2 | 1 (5) | A2 | 10 (26) | 25-36 | | 32 |
| | A2A1 | 8 (42) | A1 | 28 (74) | 64-75 | | 68 |
| | A1A1 | 10 (52) | | | | | |

La comparación estadística entre casos con síntomas extrapiramidales y controles en la literatura fue realizada usando el test exacto de Fisher. Para identificar asociaciones, para calcular el riesgo relativo y 95% de los intervalos de confianza se uso la prueba de Chi2 con corrección de Yates. Solo el alelo A1 del el polimorfismo DRD2 taq 1ª fue significativamente mas común entre los casos con síntomas extrapiramidales comparado con los controles en la literatura (riesgo relativo de 2.4; 95% de intervalo de confianza, 1.2-4.5; p=0.017).

Los indicadores 5-HTR2A, se refieren a genes para el receptor 5-HT2a; DAT1, gen transportador de dopamina; DRD3, gen receptor de dopamina D3; IND, información no disponible; VNTR, número variable de pares repetidos; DRD2 gen para receptores de dopamina D2; 5HTT, gen para el transportador 5HT.

*Solo se consideraron estudios en población de descendientes europeos, no se incluyeron estudios en blancos inespecíficos

**trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno afectivo estacional, y trastorno bipolar.

De: Hedenmalm: J Clin Psychopharmacol, Volumen 26(2).Abril 2006.192-197 (3)

Como vemos en este apartado en el que revisamos la información disponible de los ISRS, hay evidencia clínica tal como reportes de caso, así como mecanismos fisiopatológicos propuestos a nivel de vías neuronales, bioquímico y genético, que relacionan los ISRS con la presencia de síntomas extrapiramidales; además se sugiere que los síntomas extrapiramidales pueden presentarse más frecuentemente cuando se usan simultáneamente con neurolépticos, todo esto apoya la hipótesis propuesta. Lamentablemente no hay evidencia pública, documentada y accesible en pacientes mexicanos.

A continuación se presentará una revisión de los neurolépticos típicos y su relación con los síntomas extrapiramidales.

NEUROLÉPTICOS

Los neurolepticos también llamados antipsicóticos, son ampliamente usados en los trastornos psiquiátricos. Usualmente se clasifican en convencionales o típicos frente a los nuevos o atípicos (cuya ventaja es tener menos efectos secundarios). Durante el uso de neurolepticos típicos se han visto serios efectos adversos, particularmente en los frágiles pacientes ancianos hospitalizados. Estos medicamentos pueden causar sedación, hipotensión, efectos anticolinérgicos, problemas cardiovasculares, gastrointestinales, endocrinológicos, reacciones hipertensivas y signos extrapiramidales. Los efectos extrapiramidales son atribuidos a las propiedades antidopaminérgicas de los neurolepticos, estas incluyen parkinsonismo, acatisia, distonía y discinesia. Acorde a la población estudiada, metodología, y tipo de neuroleptico usado, varios estudios reportan distinta prevalencia de los efectos extrapiramidales. Estos efectos colaterales pueden aparecer repentinamente o aparecer insidiosamente, generalmente durante los primeros 30 días de uso. (7)

Los trastornos del movimiento inducidos por neurolepticos constituyen un problema a lo largo del mundo en el tratamiento de la esquizofrenia a causa de la limitada accesibilidad financiera a los antipsicóticos atípicos y a que los antipsicóticos típicos pueden causar SEP. (7)

A continuación se hará una revisión de los efectos extrapiramidales más usuales, reportados tales como distonía aguda, discinesia tardía, acatisia y parkinsonismo, sin embargo no hay información disponible en población mexicana.

DISTONÍA AGUDA INDUCIDA POR TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO

La distonía aguda inducida por el tratamiento medicamentoso puede ser un efecto colateral en el tratamiento con medicamentos antipsicóticos, y esto puede ocurrir en una etapa avanzada de tratamiento. La distonía aguda frecuentemente causa miedo y puede ser un serio perturbador de la relación medico paciente. Por lo tanto cada médico que prescribe bloqueadores dopaminérgicos debe de estar familiarizado con la prevalencia y los factores de riesgo de distonía aguda y debe de saber cómo prevenir esta condición. (8)

La distonía aguda inducida por medicamentos antipsicóticos se describe como posturas anormales sostenidas o espasmos musculares que se desarrollan con 7 días del inicio o incremento rápido de la dosis del antipsicótico o la reducción del medicamento utilizado para el tratamiento de síntomas extrapiramidales agudos. De todos modos la distonía aguda ocurre como resultado del uso de antipsicóticos dependiendo principalmente de la presencia de factores de riesgo. (8)

DISCINESIA TARDÍA

Los síntomas de discinesia tardía y distonía aguda son prácticamente idénticos, sin embargo la discinesia tardía ocurre solo meses o años después del tratamiento con antipsicóticos y no mejoran rápidamente después de la administración de anticolinérgicos. (8)

PREVALENCIA Y LOS FACTORES DE RIESGO PARA LOS SÍNDROMES EXTRAPIRAMIDALES

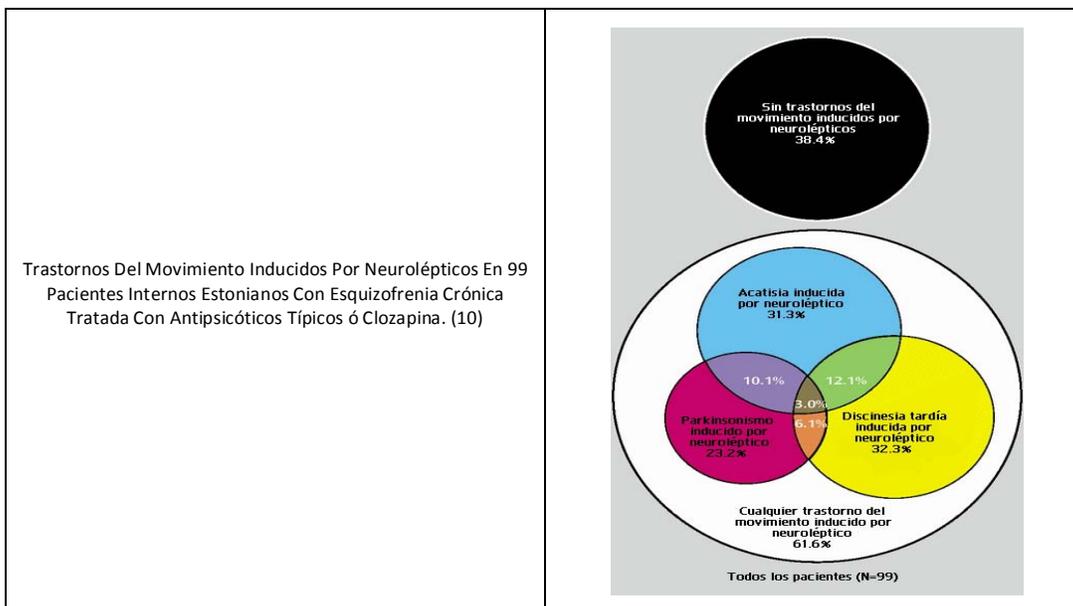
En 1999 Muscettola y Barbatto investigaron una muestra de 1559 pacientes. (9) Ellos encontraron que en promedio, la dosis neuroléptica recibida en el pasado fue moderada. Respecto al tratamiento actual 79% de los pacientes estaban tratados con neuroléptico al momento del estudio, y el 43.8% de los pacientes recibió anticolinérgico. En general la prevalencia de SEP fue de 29.4% y de estos la discinesia tardía fue de 18.3. (9)

Entre los casos de SEP, se diagnosticó parkinsonismo en el 65.9%, acatisia en el 31.7% y distonía aguda en 2.1%. Síntomas parkinsonianos (marcha parkinsoniana, rigidez y temblor) fueron los más frecuentemente reportados. Se encontró un gran riesgo para mujeres, pacientes de edad avanzada y con historia psiquiátrica de larga duración. Con respecto a la exposición a neuroléptico solo la larga duración del tratamiento se asoció con SEP. No se observó relación con el promedio de la dosis usada. Tanto la frecuencia de SEP en la historia clínica como la persistencia de discinesia tardía fueron asociadas con un alto riesgo de SEP. (9)

Los SEP se diagnosticaron en 50% de los casos de discinesia tardía y el 50.2% de casos de discinesia tardía periférica. La distribución de SEP en los pacientes con discinesia tardía mostró que el temblor y acatisia fueron más frecuentes que los síntomas orofaciales; más aún, los neurolépticos se asociaban fuertemente a la discinesia tardía periférica que a la orofacial. (9)

Para el 2004 Janno et al. (10) publicaron que las prevalencias para los trastornos del movimiento inducidos por neurolépticos (según los resultados de su investigación) son de 29 a 74%: de estos 9 a 35% para acatisia, 9 a 36% para parkinsonismo y 18 a 46% para discinesia tardía.

La prevalencia total de trastornos del movimiento inducidos por neurolépticos de acuerdo a los criterios del DSM-IV fue de 61.6%: 33% para acatisia, 23.2% para parkinsonismo, y 32.3% para disquinesia tardía como se muestra en la siguiente figura.



La prevalencia de trastorno del movimiento inducidos por neurolepticos en los pacientes que reciben clozapina fue significativamente menor que en aquellos que reciben antipsicóticos típicos (35% vs 68.4% respectivamente). La edad media de aquellos con un trastorno del movimiento inducidos por neurolepticos (51.5 años) fue significativamente más alta que en los pacientes con trastornos del movimiento no inducidos por neurolepticos (46.9 años). Entre los subgrupos de pacientes con trastornos del movimientos inducidos por neurolepticos fue encontrada una diferencia significativa en la edad media en el grupo de parkinsonismo (53.7 vs 48.5 años). (10)

La prevalencia de acatisia inducida por neurolepticos acorde a la clasificación global de la escala Barnes fue de 27.3%, la cual fue 92% consistente con la prevalencia acorde a los criterios del DSM IV. La prevalencia de parkinsonismo inducido por neurolepticos acorde a los resultados de la escala de Simpson Angus fue de 72.7% lo cual fue 50% consistente con la prevalencia reportada con los criterios del DSM IV. La prevalencia de discinesia tardía inducida por neurolepticos acorde a los criterios de las criterios de Scooler-Kane para las reacciones adversas inducidas por medicamentos fue de 31.3% lo cual fue 99% consistente con la prevalencia reportada con los criterios del DSM IV.(10)

Lencer et al. (11) también en el 2004 realizaron un estudio en 100 pacientes con medicación neuroleptica y encontraron los siguientes datos:

Prevalencia a lo largo de la vida de síntomas extrapiramidales: La prevalencia a lo largo de la vida de síntomas extrapiramidales incluyendo tanto reportes de síntomas así como síntomas actuales fue de 65% como se ve en la siguiente tabla. (11)

| | n | Edad media en años (s.d.) | Sexo (masc./fem.) n/n | Duración de la exposición | | |
|---|----|------------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------|--------------|
| | | | | <6 meses n | 6 meses a 5 años n | <5 años n |
| Prevalencia a lo largo de la vida de | | | | | | |
| Cualquier SEP | 65 | 37.6 (14.7) | 34/31 | | | |
| Reacción distonica aguda | 41 | 35.6 (13.8) | 20/21 | | | |
| parkinsonismo | 37 | 38.0 (13.5) | 20/17 | | | |
| Acatisia | 19 | 35.8 (13.8) | 11/8 | | | |
| Discinesia tardía | 4 | 36.8 (11.0) | 3/1 | | | |
| Síntomas experimentados bajo la exposición a | | | | | | |
| Cualquier neuroleptico | 65 | | | 15 | 30 | 20 |
| Neuroleptico típico | 47 | 38.7 (15.2) | 25/22 | 15 | 17 | 15 |
| Neuroleptico atípico | 34 | 37.3 (15.9) | 17/17 | 13 | 16 | 5 |
| SEP, síntomas extrapiramidales | | | | | | |
| Características clínicas y prevalencia a lo largo de la vida de síntomas extrapiramidales (11) | | | | | | |

Las reacciones distónicas agudas ocurrieron más comúnmente (41%) seguidas por parkinsonismo (37%) acatisia (19%) y discinesia tardía (4%). Cabe señalar que varios pacientes sufrieron de más de un tipo de síntomas extrapiramidales. De aquellos que experimentaron tales síntomas, la mayoría de los pacientes habían sido expuestos más

a medicamentos típicos que atípicos. Los detalles de edad y sexo se mostraron en la tabla anterior. (11)

Síntomas extrapiramidales observados al momento de la evaluación.

Al momento de la exploración, Lencer et al. en el 2004 encontraron que la mayoría de los pacientes estaban tomando neurolépticos atípicos. Los síntomas extrapiramidales se diagnosticaron en 34% de los pacientes, lo más comúnmente observado fue parkinsonismo (19%), seguido de reacciones distónicas agudas (15%) acatisia (5%) y discinesia tardía (3%). Por otro lado algunos pacientes fueron diagnosticados con más de un tipo de síntomas extrapiramidales. La siguiente tabla nos da las características clínicas y detalles concernientes a la medicación neuroléptica. (11)

| Características clínicas y prevalencia de síntomas extrapiramidales al momento del examen. | | | | | | | | |
|---|----------|---------------------------|---------------------------|----------------------------------|-----------------------|----------------|---------------|--|
| | <i>n</i> | Edad media en años (s.d.) | Sexo (mas/fem) <i>n/n</i> | Puntaje medio de síntomas (s.d.) | Dosis de neuroléptico | | | |
| | | | | | Bajo <i>n</i> | Medio <i>n</i> | Alto <i>n</i> | |
| Actual exposición a | | | | | | | | |
| Neuroléptico típico | 14 | 44.4 (13.9) | 6/8 | 39.8 (10.9)* | 4 | 7 | 3 | |
| Neuroléptico atípico | 78 | 39.2 (14.9) | 36/42 | 38.1 (10.9)* | 18 | 41 | 19 | |
| Ambos | 8 | 39.2 (14.7) | 6/2 | 41.3 (12.5)* | 0 | 4 | 4 | |
| SEP actualmente observados | | | | | | | | |
| Cualquier SEP | 34 | 41.1 (17.9) | 16/18 | 40.0 (10.2)* | 6 | 21 | 7 | |
| SEP actualmente bajo la exposición a | | | | | | | | |
| Neuroléptico típico | 4 | 56.8 (19.2) | 1/3 | 42.8 (2.6)* | 2 | 2 | 0 | |
| Neuroléptico atípico | 25 | 39.5 (17.6) | 11/14 | 38.6 (10.7)* | 4 | 17 | 4 | |
| ambos | 5 | 36.4 (14.4) | 4/1 | 46.0 (10.6)* | 0 | 2 | 3 | |
| Reacción distónica aguda | 15 | 38.0 (20.0) | 7/8 | | 2 | 10 | 3 | |
| Escala Burke | | | | | | | | |
| severidad | | | | 6.8 (8.3) | | | | |
| handicap | | | | 3.4(4.6) | | | | |
| Escala Tsui | | | | 3.8 (4.6) | | | | |
| Parkinsonismo | 19 | 43.4 (18.3) | 9/10 | | 2 | 12 | 5 | |
| UPDRS | | | | 29.8 (19.1) | | | | |
| Acatisia | 5 | 33.0 (4.7) | 3/2 | | 2 | 1 | 2 | |
| Escala Hillside | | | | 3.0 (1.6) | | | | |
| Escala Barnes | | | | 10.0 (7.5) | | | | |
| Discinesia tardía | 3 | 31.7 (5.1) | 2/1 | | - | 2 | 1 | |
| AIMS | | | | 50 (2.8) | | | | |

AIMS. Abnormal involuntary movement scale (escala de movimientos anormales involuntarios). SEP, síntomas extrapiramidales. UDPRS unified Parkinson's disease rating scale (escala unificada de evaluación de la enfermedad de parkinson).

*calificado sobre la escala de evaluación psiquiátrica breve (brief psychiatric rating scale)

Síntomas reportados e historia familiar de trastornos primarios del movimiento. Específicamente la prevalencia fue de 1.1% para la enfermedad de Parkinson, 1.6% para temblor y 0.9% para distonía. Entre parientes, de pacientes con síntomas extrapiramidales, durante su vida (de los parientes) la prevalencia fue de 1.4% para enfermedad de Parkinson, 2.4% para temblor y 1.1 % para distonía, mientras que entre los familiares de pacientes sin síntomas extrapiramidales durante su vida la prevalencia

fue de 0.4% para enfermedad de Parkinson, 0.2% para temblor y 0.6% para distonía.(11)

Factores de riesgo

Los síntomas extrapiramidales inducidos por neurolépticos frecuentemente llevan al no cumplimiento y consecuentemente a un pobre desenlace del tratamiento. Los síntomas extrapiramidales pueden ocurrir también con los modernos antipsicóticos atípicos. Los factores de riesgo incluyen edad, diagnóstico psiquiátrico, psicopatología, dosificación y duración de la exposición al neuroléptico, pero aún no se han identificado predictores claros. Más recientemente se ha sugerido que factores genéticos juegan un papel en la susceptibilidad a tales síntomas, una historia familiar positiva de trastornos primarios del movimiento puede asociarse con su desarrollo. Se ha asociado un número creciente de los genes polimórficos asociados a distonía y parkinsonismo con trastornos primarios del movimiento. (11)

Predictores de síntomas extrapiramidales.

El predictor más fuerte encontrado fue la duración del tratamiento con neurolépticos típicos así como también cualquier otra medicación neuroléptica. La probabilidad de SEP incrementa con la prolongación de la exposición. Además, las edades menores también son un factor predictor para la aparición de síntomas especialmente reacciones distónicas agudas. (11)

El hallazgo de que una historia familiar positiva de trastornos primarios del movimiento tiene un impacto significativo en la aparición de síntomas extrapiramidales tiene 2 implicaciones principales. Primero los resultados sugieren que los trastornos primarios y secundarios del movimiento pueden compartir factores genéticos comunes. Segundo la asociación con trastornos primarios del movimiento observados en pacientes que sufren de síntomas psicóticos y desarrollo de síntomas extrapiramidales puede representar una disfunción en una vía común del sistema dopaminérgico. Este sistema está involucrado no solo en los trastornos primarios y secundarios del movimiento, sino también en los trastornos psicóticos.

La hipótesis más reciente sugiere que tales síntomas pueden representar movimientos involuntarios exacerbados que están directamente relacionados a disfunciones cerebrales subyacentes en las enfermedades psicóticas (por ejemplo disfunción en el sistema dopaminérgico). Efectivamente Krapelin y Bauler describieron fenómenos espasmódicos en la musculatura y movimientos extraordinarios de la lengua y labios en pacientes con largas psicosis antes de la introducción de los medicamentos neurolépticos. Otros estudios han confirmado estas observaciones por el hallazgo de que la prevalencia y distribución de síntomas extrapiramidales fuera la misma en los pacientes tratados y nunca tratados y el desarrollo solo en la edad de inicio de la enfermedad psicótica. (11)

Duración de la medicación neuroléptica

Lencer et al. observaron un fuerte efecto de la duración de la exposición a la medicación neuroléptica, específicamente de los neurolépticos típicos, en la aparición

de síntomas extrapiramidales, incluyendo los subtipos de reacciones distónicas agudas, parkinsonismo y acatisia. Aunque varios autores han propuesto tal efecto, los estudios retrospectivos raramente confirman esta noción. Estos hallazgos pueden sustentar la hipótesis de un efecto tóxico acumulativo de los medicamentos neurolepticos tal como se sugiere en los medicamentos típicos más que en los atípicos, con la excepción de la clozapina. (11)

Los factores de riesgo relacionados para los pacientes para distonía aguda se presentan en la siguiente tabla. (8)

| Factores de riesgo asociados a los pacientes con distonía aguda causada por tratamiento con medicamentos antipsicóticos | |
|--|---------------------------------|
| Factor de riesgo | Riesgo relativo estimado |
| Edad juvenil | 2-3* |
| Sexo masculino | 2 |
| Episodio previo de distonía aguda | 6 |
| Uso reciente de cocaína | 3-4 |
| Raza (blanca y asiática) | Resultados conflictivos |
| Presencia de trastornos afectivos | Resultados conflictivos |
| Hipocalcemia, deshidratación, o hipoparatiroidismo | Riesgo incrementado |
| *Pacientes de 10-19 años de edad comparados con pacientes de 30-39 años de edad | |

En pacientes de 10 a 19 años de edad el riesgo de distonía aguda es alto, pero disminuye linealmente con la edad, siendo rara en pacientes arriba de 45 años de edad. Más estudios han encontrado que los hombres desarrollan distonía aguda más fácilmente. Una historia de distonía aguda se ha identificado como el predictor más poderoso de probabilidad de desarrollar distonía aguda. El consumo de cocaína también se encontró como un factor de riesgo en un estudio prospectivo. Antipsicóticos de potencia alta como el haloperidol, flufenazina, y pimozide causan distonía aguda más frecuentemente que los de baja potencia tales como la clorpromazina y tioridazina. (8)

La distonía aguda parece ocurrir más frecuentemente entre las 12:00 y 23:00 hrs a veces la distonía aguda se diagnostica durante la fase de tratamiento de mantenimiento con un antipsicótico de depósito, dentro de unos pocos días d que el medicamento ha sido administrado. La crisis oculógira es la única forma de distonía aguda que puede ocurrir mientras los pacientes reciben una dosis estable de antipsicótico, esto puede ser provocado por alcohol, estrés emocional, fatiga o sugestión. (8)

Medicamentos que pueden causar distonía

Los medicamentos antipsicóticos son la causa más común de distonía inducida por medicamentos. Estos medicamentos son indispensables para el tratamiento de los trastornos psicóticos pero también son ampliamente usados para los trastornos de ansiedad, trastornos conductuales, e hipocondríasis. Los medicamentos antieméticos usados frecuentemente también pueden producir distonía. La prevalencia de distonía aguda causada por metoclopramida ha sido estimada en 28.6/1000000 prescripciones.

Los pacientes de 12 a 19 años se afectan más significativamente que otros pacientes. Los medicamentos antidepresivos pueden causar distonía aguda y un número de reportes de caso sugieren que el riesgo de distonía aguda es mal alto cuando se usan ISRS que con otro tipo de antidepresivos. Además la concentración de medicamentos antipsicóticos en la sangre puede incrementar substancialmente cuando antidepresivos tales como la paroxetina son agregados al tratamiento, y esto puede inducir distonía aguda. Han habido varios reportes de casos de distonía aguda en pacientes que están siendo tratados con otros medicamentos tales como los agentes antivertiginosos (cinarizina, flufenazina), anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoina), antimalaria (cloroquina, hidroxicloroquina, amodiaquina) y cocaína. Se han reportado casos anecdóticos de distonía aguda durante el uso de buspirona, diazepam, sumatriptam, fenilpropanolamina, y éxtasis (3,4 metilenedioximetamfetamina). (8)

La distonía aguda ocurre generalmente en pacientes durante el tratamiento de su primer episodio psicótico desde que los pacientes son jóvenes. Si esto ocurre puede llevar al no cumplimiento del tratamiento lo que predispone a una recaída de la psicosis. (8)

Tal como puede verse en esta revisión los antipsicóticos típicos están claramente relacionados con la presencia de síntomas extrapiramidales, lo cual ya es un efecto muy conocido, y que frecuentemente se toma en cuenta al momento de prescribirlos, además se presenta evidencia que sugiere que estos síntomas se exacerban cuando se usan en conjunto con ISRS, lo cual apoya la hipótesis planteada, sin embargo no hay datos disponibles en población Mexicana.

A continuación se hará una revisión de los tratamientos de los síntomas extrapiramidales, lo que aportará información teórica que apoye la hipótesis planteada.

TRATAMIENTO ACTUAL DE LOS SEP

Los SEP son un común y estresante efecto colateral de algunos medicamentos, el reconocimiento temprano y un adecuado tratamiento de estos síntomas es de particular importancia, debido a que pueden estar asociados con una mala respuesta al tratamiento, disforia, conducta violenta y no cumplimiento con el tratamiento antipsicótico. Los agentes usados en el tratamiento de los SEP incluyen betabloqueadores, anticolinérgicos, benzodiazepinas y agonistas dopaminérgicos; sin embargo, muchos pacientes no responden al tratamiento. (13)

El tratamiento tradicional recomendado consiste en la reducción del neuroléptico, discontinuación del agente neuroléptico responsable o cambio a un antipsicótico de baja potencia. (13)

ANTICOLINÉRGICOS

Los síndromes extrapiramidales, incluyendo la acatisia, son atribuidos al desbalance dopamina/acetilcolina producido por el bloqueo adrenérgico de los receptores D2 en el sistema nigroestriatal. Esta suposición está basada en la relación inversa entre la

afinidad de los agentes neurolépticos convencionales para los receptores muscarínicos y su propensión a causar SEP. Sin embargo, aunque los agentes anticolinérgicos han provisto tratamiento eficaz del parkinsonismo inducido por neurolépticos y distonía aguda, estos producen malos resultados en la acatisia inducida por neurolépticos. Además el uso de agentes anticolinérgicos está limitado por sus efectos colaterales (por ej. deterioro cognitivo, visión borrosa, retención urinaria). La tendencia de los pacientes con acatisia asociada a síntomas parkinsonianos a responder a los agentes anticolinérgicos ha llevado a la sugerencia de un subtipo específico de parkinsonismo asociado a acatisia. (13)

AGENTES ADRENÉRGICOS: BETA BLOQUEADORES Y CLONIDINA

Los últimos estudios han demostrado la eficacia anti acatisia inducida por neurolépticos de los bloqueadores lipofílicos beta adrenérgicos. El propranolol permanece como uno de los agentes más eficaces y bien tolerados para el tratamiento de acatisia inducida por neurolépticos, y estos efectos benéficos se han extendido a otras acciones centrales como antagonista de los receptores beta adrenérgicos. La clonidina un antagonista selectivo alfa 2 adrenérgico también puede mejorar la acatisia inducida por neurolépticos, no obstante, este uso se complica frecuentemente por efectos secundarios de sedación e hipotensión. El mecanismo de anti acatisia inducida por neurolépticos de los agentes que reducen la transmisión central noradrenérgica aun no está claro, porque la acatisia es predominantemente inducida por compuestos con un marcado antagonismo a receptores de dopamina D2. (13)

BENZODIACEPINAS Y AMANTADINA

Las benzodiacepinas (ej. clonazepam, lorazepam, diazepam, etc) constituyen un tercer grupo de agentes con alguna eficacia terapéutica en acatisia inducida por neurolépticos, presumiblemente debido a sus propiedades no específicas y tranquilizadoras. La amantadina, un inhibidor de la recaptura, también fue sugerida como un tratamiento óptimo para la acatisia aguda inducida por neurolépticos. (13)

TRATAMIENTO CON ANTAGONISTAS 5HT2

El alto índice de no respuesta a los agentes convencionales antiacatisia llevó a los clínicos a buscar en nuevas direcciones. Se sugirió que los antagonistas 5 HT2, para contrarrestar el bloqueo de dopamina D2, puede prevenir el inicio o mitigar la severidad de SEP inducidos por neurolépticos. Las neuronas dopaminérgicas en el área ventral tegmental y regiones de sustancia nigra cerebral aparentemente se involucran en la fisiopatología de los SEP y la acatisia inducida por neurolépticos, recibiendo entradas inhibitorias 5HT del núcleo del rafe del cerebro medio. Algunos investigadores han propuesto que una reducción de la función 5 HT del cerebro (antagonista 5HT2a, agonista 5HT1a, lesión del rafe) pueden incrementar la actividad basal de las neuronas dopaminérgicas y así aliviar los SEP inducidos por antagonismo a

los receptores D2. Un indicador de un vínculo entre los SEP y el sistema serotoninérgico fue provisto por estudios que muestran que los ISRS aparentemente incrementan la neurotransmisión 5HT, lo cual tiene la propensión a inducir SEP y un síndrome semejante a la acatisia. Además, los nuevos agentes antipsicóticos atípicos, los cuales muestran baja propensión a inducir SEP y acatisia, comparten al menos una propiedad farmacológica que los distingue de los neurolépticos típicos: una preponderancia de bloqueo a receptores 5HT_{2a} más que por el antagonismo a receptores D2. (13)

Un marco de tiempo para el desarrollo de acatisia inducida por neurolépticos ha sido correlacionado con aumento en el umbral de bloqueo de los receptores a dopamina D2 en los ganglios basales. Poyurovsky et al. en 1999, refieren que la evidencia de estímulos serotoninérgicos inhibitorios en el sistema dopaminérgico ha llevado a la hipótesis de que la tasa de ocupación 5-HT₂/D2 puede ser crítica para la inducción de efectos extrapiramidales. En suma, hay un crecimiento del conocimiento de la propensión de los ISRS para inducir SEP y, primariamente, acatisia. La ritanserina y ciproheptadina, las cuales tienen predominantemente actividad antagónica 5HT_{2a/2c} han mostrado ser eficaces como agentes antiacatisia. (14)

ANTAGONISTAS 5HT₂

Ritanserina

Miler et al (en 1990) estuvieron entre los primeros investigadores en evaluar los probables efectos antiacatisia de la ritanserina, un agente con una pronunciada actividad antagonista 5HT_{2a} y 5HT_{2c}. En un estudio de tipo abierto, ellos trataron a 10 pacientes con acatisia inducida por neurolépticos con ritanserina (5 a 20 mg/día) y notaron una reducción de más del 50% en el puntaje de la escala para acatisia de Hillside en 6 de los pacientes y una reducción de cerca del 50% en otros 2. Solo 2 de los 10 pacientes no respondieron. El efecto de la ritanserina fue rápido y clínicamente significativo, y no se encontraron efectos secundarios significativos. El mismo grupo de investigadores (en 1992) posteriormente reportó un efecto benéfico de la ritanserina (10 mg/día) en 3 pacientes con acatisia quienes presentaban resistencia a los anticolinérgicos, benzodiacepinas y betabloqueadores. Es necesario un estudio a largo plazo placebo controlado para sustentar estos importantes hallazgos. Datos en otros trastornos del movimiento tales como parkinsonismo son menos consistentes. (13)

Ciproheptadina

La ciproheptadina es un potente antagonista 5HT_{2a} y 5HT_{2c} con actividad adicional antihistaminérgica y anticolinérgica. Sus propiedades antiacatisicas fueron investigadas por Weiss et al (en 1995) en un estudio abierto de 17 pacientes con acatisia aguda inducida por neurolépticos. El medicamento se administró en una dosis oral fija de 16 mg/día, en 4 dosis divididas por 4 días y la severidad de acatisia fue medida con la escala de acatisia de Barnes. El efecto terapéutico de la ciproheptadina fue pronunciado y distinguible a partir del día 2 de tratamiento. Para el día 4 todos los participantes habían mejorado en algún grado, y 15 mostraron más del 50% en la

reducción del puntaje de la escala. En 6 pacientes los sistemas desaparecieron por completo. El medicamento fue bien tolerado y los efectos secundarios de ligera sedación, sequedad de boca y visión borrosa se presentaron solo en aquellos pacientes que recibieron medicación anticolinérgica concomitante. Aunque la contribución de los efectos sedativos de la ciproheptadina no pueden ser ignorados, no parece que la marcada mejoría en la acatisia fuera debida solamente a sus efectos sedativos. Estos resultados han sido replicados en un estudio doble ciego comparativo de ciproheptadina y propranolol (Fischel et al, 2001) en pacientes con acatisia. Ambos medicamentos demostraron actividad significativa anti acatisia. (13)

Mianserina

La mianserina es un antidepresivo tetracíclico con marcado antagonismo 5HT_{2a} y 5HT_{2c} así como también actividad antagonista alfa 2 y antihistaminérgica, sin propiedades anticolinérgicas. Poyurovsky et al. (en 1998) en un estudio abierto preliminar trataron a 16 pacientes con acatisia aguda inducida por neurolépticos con dosis bajas de mianserina (15mg/día). Se detectó un efecto benéfico en 14 pacientes en el tercer día de tratamiento, consistente principalmente de la desaparición subjetiva de inquietud, seguida de un decremento substancial en los movimientos característicos de acatisia. El tratamiento fue bien tolerado y los efectos secundarios de mediana sedación en 5 pacientes fueron transitorios. Estos resultados fueron confirmados en un estudio doble ciego placebo controlado por el mismo equipo, en que los pacientes que cumplían con los criterios del DSM IV para acatisia fueron aleatoriamente asignados a recibir tratamiento con mianserina o placebo una vez al día por 5 días. La respuesta al tratamiento se definió como una reducción de al menos un punto en la subescala de acatisia de Barnes. El resultado indicó que 14 de 15 pacientes tratados con mianserina respondieron comparados con solo 5 de los 11 pacientes que tuvieron placebo. La desaparición completa de la acatisia ocurrió en 4 pacientes del grupo mianserina. Además estos efectos se acompañaron por una reducción de la disforia y síntomas psicóticos indicando una asociación entre estos síntomas y la acatisia. (13)

Como puede verse los antagonistas 5HT₂ son una opción para el tratamiento de los síntomas extrapiramidales, lo que poya la hipótesis de que la serotonina puede estar implicada en la génesis de los efectos extrapiramidales, lo que poya la hipótesis planteada en esta investigación, ya que los ISRS actúan en estos receptores.

ESCALAS DE MEDICIÓN DE SEP.

La necesidad cotidiana del clínico de contar con un instrumento breve, fácil de aplicar y estandarizado que le permita identificar el problema, cuantificar el grado de emergencia y severidad, y realizar comparaciones a través del tiempo o de varias intervenciones, no es compatible con la idea de tener que usar una escala o varias para cada subtipo de trastorno. En respuesta a esto se han creado varias escalas multidimensionales que pretenden condensar puntajes de los principales trastornos del movimiento: la St. Hans Rating Scale , desarrollada durante los años 70, la cual presenta variación en la confiabilidad interevaluador asociada al grado de

inexperiencia, en gran parte debida a la persistente carencia de un algoritmo de examen y de definiciones claras para cada ítem, aunada al amplio sistema de puntaje de 7 grados; la Yale Extrapiramidal Symptom Scale-YESS, útil para aplicar en pacientes en la primera etapa de su tratamiento; sin embargo al no incluir la evaluación de trastornos de inicio tardío no es apta para el seguimiento de pacientes en tratamiento antipsicótico a largo plazo; la Extrapiramidal Symptom Rating Scale -ESRS, propuesta por Chouinard et al en 1979 para evaluar la utilidad de algunos fármacos anticolinérgicos en el tratamiento del parkinsonismo medicamentoso, esta incluye ocho ítems de examen físico para parkinsonismo, nueve ítems para evaluación subjetiva del extrapiramidalismo, siete para movimientos discinéticos, y una impresión clínica global de la severidad del cuadro. Si bien los autores no especifican la fuente de los ítems utilizados, varios de ellos han sido utilizados en otras escalas de probada eficacia. Es una escala con muchos ítems que implica tiempo para su aplicación y es recomendable cuando se desea obtener una visión global y exhaustiva de las complicaciones neurológicas secundarias al tratamiento antipsicótico. (15)

Una de las escalas de mayor uso en la evaluación de los pacientes con enfermedad de Parkinson es la desarrollada por Webster en 1968, constituida por 10 ítems que evalúan rigidez, bradicinesia, postura parkinsoniana, balanceo de los brazos, marcha, temblor, facies, habla, autocuidado y seborrea. A pesar de haberse empleado en algunos estudios sobre parkinsonismo inducido por antipsicóticos esta escala no es ideal para este propósito puesto que existen diferencias clínicas importantes entre el parkinsonismo primario y el medicamentoso; por ejemplo, la escala incluye signos como la seborrea y omite otros que si bien son infrecuentes en el parkinsonismo primario, son comunes en el medicamentoso, como el temblor facial. (15)

La Extrapiramidal Side Effects Rating Scale -EPSE- (Simpson y Angus, 1970) es el instrumento más utilizado en la práctica clínica para la evaluación de los efectos extrapiramidales secundarios a la administración de antipsicóticos. Fue diseñada para medir específicamente parkinsonismo inducido por medicamentos e incluye 10 ítems, entre los cuales son tenidas en cuenta la rigidez, el temblor y la salivación, puntuando de 0 a 4 según definiciones operacionales de severidad. El puntaje global de la escala resulta de la suma de los puntajes de todos los ítems dividido sobre 10; Simpson y Angus consideraron dentro del rango normal un puntaje menor de 0,3. (15)

Cuando Simpson y Angus desarrollaron su escala para parkinsonismo medicamentoso, omitieron intencionalmente otros trastornos como la distonía aguda (contractura de grupos musculares en diferentes segmentos musculares producida por antipsicóticos) y la acatisia (síntomas de inquietud motora tras la toma de medicamentos antipsicóticos), pues en ese momento era prioritario definir y cuantificar por separado el parkinsonismo, que llamaron extrapiramidalismo, para poder aclarar las dudas que asociaban el poder terapéutico de los antipsicóticos con la capacidad de generar estos trastornos del movimiento. Los autores validaron la escala demostrando que ésta hacía distinción efectiva entre tres grupos de pacientes tomando diferentes dosis de antipsicóticos. Demostraron buena validez interevaluador, con coeficientes de correlación entre 0,52 para la marcha y 0,87 para la persistencia glabellar. Se encontró que la mayor parte de la variación en las diferentes medidas se debían a los ítems que no evaluaban rigidez: Salivación, temblor, y glabellar persistente, demostrando que estos ítems no proporcionaban valor de información acorde con el puntaje global de la

escala, lo cual implicaría presentar los puntajes por separado; sin embargo se justificó la retención de estos ítems porque el puntaje global de la escala fue más efectivo en diferenciar entre los grupos de pacientes que los de los ítems que evaluaban rigidez solamente. (15)

La mayor desventaja en la validez de la EPSE es precisamente que evalúa casi en exclusivo rigidez: siete de los diez ítems lo hacen (caída de brazos, sacudida de hombros, rigidez del codo, la muñeca y el cuello, balanceo de piernas pendulantes, marcha). Sería deseable que una escala para parkinsonismo evaluara también otros componentes del síndrome, como por ejemplo la bradi o hipocinesia y la pérdida de la expresividad facial, a pesar de la dificultad del diagnóstico diferencial con trastornos depresivos o con el aplanamiento afectivo de los trastornos psicóticos. En 1976, Mindham presentó una escala modificada de la EPSE en la cual incluyó un ítem para evaluar inexpressividad facial (además de otro para evaluación global de la severidad del parkinsonismo). (15)

En septiembre de 1991(16) se realizó en México por Ortega y cols. la validación de la Escala para Evaluación de Síntomas Colaterales Extrapiramidales de Simpson-Angus y se encontró un porcentaje máximo de acuerdo de 50% (rueda dentada) y 80% (temblor).

Los coeficientes de correlación interclase corregidos fueron de (>0.7) y significativos ($p>0.05$).

Los coeficientes de correlación de Pearson fueron más altos entre los evaluadores con experiencia $r= 0.90$. (16)

Se realizó una validación al castellano de la Escala para Evaluación de Síntomas Colaterales Extrapiramidales de Simpson-Angus en Colombia en el 2006 (15) por José Manuel Calvo-Gómez et al, los resultados fueron los siguientes:

Análisis de confiabilidad test-retest. Los resultados fueron los siguientes:

Coeficiente de correlación de Pearson = 0,86 ($p = 0,000$, IC 95 %: 0,57 a 0,96)

Coeficiente de correlación - concordancia de Lin = 0,85 (IC 95 % = 0,7 a 0,99).

Coeficiente de correlación intraclase= 0,82 (IC: 0,48 a 0,95)

Límites de acuerdo de Bland y Altman: No se detectaron observaciones por fuera de los límites de acuerdo al 95 %. Análisis de confiabilidad interevaluador. Se obtuvieron los siguientes valores:

Coeficiente de correlación de Pearson = 0,80 ($p = 0,000$, IC 95 %: 0,08 a 0,97)

Coeficiente de correlación-concordancia de Lin = 0,80 (IC 95 % = 0,6 a 0,99).

Coeficiente de correlación intraclase: 0,81 (IC: 0,35 a 0,94)

Límites de acuerdo de Bland y Altman: No se detectaron observaciones por fuera de los límites de acuerdo al 95 %.

Análisis de validez de criterio. Se encontró un valor de R de 0,81 (IC 95 %: 0,045 a 0,94).

Análisis de sensibilidad al cambio. La media de puntaje en la evaluación inicial fue de 5,7 (ds 5,6) y en la final 16,3 (ds 8,5). Se encontró que la diferencia en las medias fue estadísticamente significativa ($F_{19,1}=44,2$, $p= 0,000$). (15)

Con base en lo anterior se concluyó que la versión española que se adaptó en este estudio tiene adecuadas propiedades de medición del síndrome extrapiramidal inducido por neurolepticos y que puede considerarse un instrumento de utilidad en la práctica clínica y a nivel de investigación en Colombia. Sin embargo, una limitación importante puede ser su deficiencia para detectar dominios diferentes de la rigidez (15).

JUSTIFICACIÓN

La mayoría de los pacientes con trastornos mentales (afectivos, psicóticos, de personalidad, etc) requieren de ISRS o antipsicóticos y estos dos en conjunto son de uso frecuente. Se han reportado algunos casos poco frecuentes de efectos extrapiramidales con el uso de ISRS, pero en una muy baja frecuencia, estos incluyen parkinsonismo, acatisia, distonía aguda y discinesia. Los pacientes con Parkinson están más expuestos, también se ha reportado de formas más frecuentes y bien documentadas, la aparición de efectos extrapiramidales con el uso de antipsicóticos típicos. Sin embargo se han realizado reportes de casos en que la toma conjunta de antipsicótico e ISRS potencia los efectos extrapiramidales de ambos. No obstante hace falta estudiar adecuadamente esta asociación y no hay reportes en pacientes mexicanos. La realización de este estudio podría impactar en la toma de decisiones acerca del uso conjunto de estos medicamentos

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Los pacientes tratados con antipsicóticos típicos e ISRS (inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina) presentan más efectos extrapiramidales que los que solo tienen antipsicóticos típicos o ISRS?

HIPÓTESIS

Los pacientes tratados con antipsicóticos típicos e ISRS presentarán más efectos extrapiramidales y acatisia que los que son tratados únicamente con antipsicótico típico o ISRS.

OBJETIVO GENERAL

Detectar la presencia de síntomas extrapiramidales en el grupo de pacientes que usaban antipsicóticos, en el grupo de los que usaban antipsicótico e ISRS y en el grupo que usaba ISRS.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir la frecuencia y severidad (puntaje de la escala de Simpson Angus) de los síntomas extrapiramidales por grupo.

Describir cuales son los medicamentos (antipsicóticos y/o ISRS) asociados a efectos extrapiramidales.

Describir los medicamentos que presentaron mayores efectos extrapiramidales.

Determinar si alguna entidad nosológica se relaciona más con la aparición de síntomas extrapiramidales.

Describir si factores como sexo, edad, consumo de sustancias de abuso (Alcohol, Cocaína, Cannabinoides, Opioides, Solventes, Tabaco, Cafeína y Psicoestimulantes), lesión al SNC (Epilepsia, EVC, Demencia, Enfermedades cerebrales Isquémicas crónicas, Atrofia cortical, EEG anormal, Ataques isquémicos transitorios, Traumatismos craneoencefálicos con pérdida del estado de alerta y Neuroinfección), antecedentes personales y heredofamiliares (Demencia, Parkinson, Esclerosis múltiple, EVC) o uso de anticomiciales, se relaciona más a la aparición de síntomas extrapiramidales.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio: comparativo, longitudinal y homodémico

Muestra: pacientes del HPFBA (Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez) que se encuentren hospitalizados (en piso, observación o UMQAIP) en tratamiento ya sea con antipsicótico típico, antipsicóticos atípicos en conjunto con ISRS o ISRS únicamente independientemente del diagnóstico.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se seleccionó a pacientes accesibles que se encontraban hospitalizados en el HFBA con tratamiento que incluyera antipsicótico típico y/o ISRS que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

Pacientes que usaran antipsicóticos típicos y/o ISRS con o sin efectos extrapiramidales que se encontraran hospitalizados en el HPFBA preferentemente con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno límite de la personalidad.

Pacientes de primer ingreso, con inicio del tratamiento con ISRS y/o antipsicótico durante esta primera hospitalización.

Hombres y mujeres.

De 18 a 55 años de edad.

Que accedieran a participar en el estudio.

Criterios de exclusión

Inicio de los síntomas extrapiramidales antes de la toma de ISRS y/o antipsicótico.

Pacientes tratados con ISRS o antipsicótico antes del tratamiento actual.

Pacientes con enfermedad médica asociada que pudiera ser causa directa de síntomas extrapiramidales no asociados al uso de medicamento tal como Parkinson o neuropatías motoras ya diagnosticadas.

Que ingirieran dosis mayores a las indicadas por su médico tratante de antipsicóticos y/o ISRS.

Que no terminaran la evaluación clínica en alguna de las 2 valoraciones.

PROCEDIMIENTO

1.- El protocolo se presentó en el Comité de Ética e Investigación de la institución participante para su aprobación.

2.- Posteriormente se realizó la selección de muestra de los pacientes que acudieron a la institución participante. Los pacientes fueron seleccionados del servicio de urgencias, UMQAIP u hospitalización según los criterios de inclusión y exclusión.

3.- Se les evaluó con la escala de Simpson Angus y sociodemográfica.

4.- Se realizó la primera valoración dentro de los primeros 3 días de ingreso y posteriormente durante la segunda semana (segunda evaluación).

5.- Se calculó aproximadamente 20 minutos por cada paciente en cada valoración.

6.- Los datos fueron vaciados en una base de datos para su posterior análisis.

7.- Los resultados se presentan en formato de tesis.

VARIABLES

Variable Dependiente.

Efectos extrapiramidales.

Definición conceptual: se trata de un síndrome caracterizado por discinesia, distonía aguda, acatisia, parkinsonismo o temblor postural.

Definición operacional. Puntuación obtenida en la Escala de Simpson-Angus (Extrapiramidal Side Effects Rating or Scale-Simpson-Angus Scale, SAS)

Variable independiente.

Encuesta sociodemográfica hecha ad-hoc para evaluar estas características (sexo, edad, diagnóstico, antecedentes)

Registro de toma de antipsicótico típico y/o antidepressivo de tipo ISRS, tiempo de toma, dosis y tiempo de incremento en la dosis si es el caso.

Registro de medicamentos concomitantes y dosis.

Registro de antecedente de lesión en SNC, consumo perjudicial de alcohol, consumo perjudicial de sustancias o epilepsia.

Instrumentos

Escala de acatisia de Simpson-Angus (Simpson-Angus Scale, SAS)

Autores: G.N. Simpson, J.W.S. Angus

Referencia: a ranting scale for extrapiramidal side effects. Acta Psychiatri Scand 1970; 212 (suppl 44) 11-19

Evalúa: parkinsonismo y otros efectos secundarios extrapiramidales inducidos por fármacos.

Administración: heteroaplicada

Descripción: es un instrumento de 10 ítems utilizado para evaluar la presencia y gravedad de la sintomatología parkinsoniana, es la escala de evaluación más utilizada en los ensayos clínicos en los últimos 25 años. Los ítems son evaluados con una escala de gravedad de 0 a 4 con definiciones para cada puntuación. (17)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva (frecuencias, media, porcentaje y desviación estándar) para realizar la descripción de la muestra. Se realizó un análisis de correlación entre la puntuación obtenida en SAS y los medicamentos utilizados, diagnóstico, sexo, edad, grupo terapéutico y antecedentes de consumo de sustancias y lesión del SNC; se analizó si la presencia de síntomas extrapiramidales se encuentra asociada a algún factor clínico o sociodemográfico.

RECURSOS

Se contó con un residente de psiquiatría, la asesoría teórica y metodológica de los tutores. Fue necesario el uso de papel, copias, lápiz, así como una computadora para el vaciado y análisis de los datos.

ÉTICA MÉDICA.

Dado que es un estudio de carácter descriptivo, se considera sin riesgo, aún así se sometió a valoración del comité de Ética e Investigación y se les explicó a los pacientes claramente los beneficios posibles de su participación. Se les solicitó su consentimiento informado, explicándoles claramente que podrían decidir su no participación inicial o en cualquier otro momento del estudio.

RESULTADOS

La muestra final fue conformada por 70 sujetos, de los cuales 42 fueron mujeres (60.0%) y 28 (40.0%) eran hombres, la edad promedio de los pacientes fue de 24.5 ± 8.6 años, variado del rango de 19 hasta 50 años. El lugar de evaluación de los pacientes fue en las áreas de Hospitalización del Hospital Fray Bernardino Álvarez. El tiempo promedio entre las 2 valoraciones fue de 12 ± 3 días. Se incluyó a un total de 28 pacientes con esquizofrenia (40%) y 42 (60%) con trastorno límite de la personalidad.

En la primera valoración del total de pacientes, 33 recibió tratamiento con haloperidol, 6 con perfenazina, 5 con terifluperazina, 3 con levomepromazina, 5 con paroxetina, 10 con citalopram, 3 con fluoxetina y 3 con sertralina. 11 pacientes recibían algún anticomicial, 58 pacientes recibían benzodicepinas y 22 anticolinergico

Con respecto a los antecedentes personales patológicos y familiares para trastornos del movimiento solo se encontró un paciente con antecedente heredo-familiar de demencia (en el grupo con antipsicótico e ISRS), ningún paciente en el estudio tuvo diagnóstico de Demencia, parkinson, esclerosis múltiple o EVC

Para el rubro de los antecedentes de lesión del sistema nervioso central se encontró que 13 pacientes tenían antecedente de TCE (6 en el grupo de antipsicótico, 4 en el grupo de ISRS, y 3 en el grupo de antipsicótico e ISRS)

La calificación promedio para los 3 grupos en la escala de Simpson Angus (Tabla 1) fue de:

| TABLA 1. CALIFICACIÓN PROMEDIO EN LA ESCALA DE SIMPSON ANGUS | | | | | | | | |
|--|-----------------------------------|------|----------|-------|--------------------------------------|------|----------|-------|
| Ítem | Puntaje promedio en 1ª valoración | | | | Puntaje promedio en la 2ª valoración | | | |
| | ATP | ISRS | ISRS/ATP | TOTAL | ATP | ISRS | ISRS/ATP | TOTAL |
| 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.640 | 0 | 0.333 | 0.355 |
| 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.400 | 0 | 0.142 | 0.228 |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.400 | 0 | 0.142 | 0.242 |
| 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.680 | 0 | 0.238 | 0.357 |
| 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.520 | 0 | 0.142 | 0.242 |
| 6 | 0 | 0 | 0.142 | 0.042 | 0.360 | 0 | 0 | 0.200 |
| 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.160 | 0 | 0 | 0.071 |
| 8 | 0.040 | 0 | 0 | 0.014 | 0.600 | 0 | 0.238 | 0.300 |
| 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.320 | 0 | 0 | 0.128 |
| 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.240 | 0 | 0.285 | 0.185 |
| total | 0.040 | 0 | 0.142 | 0.057 | 4.280 | 0 | 1.520 | 2.300 |

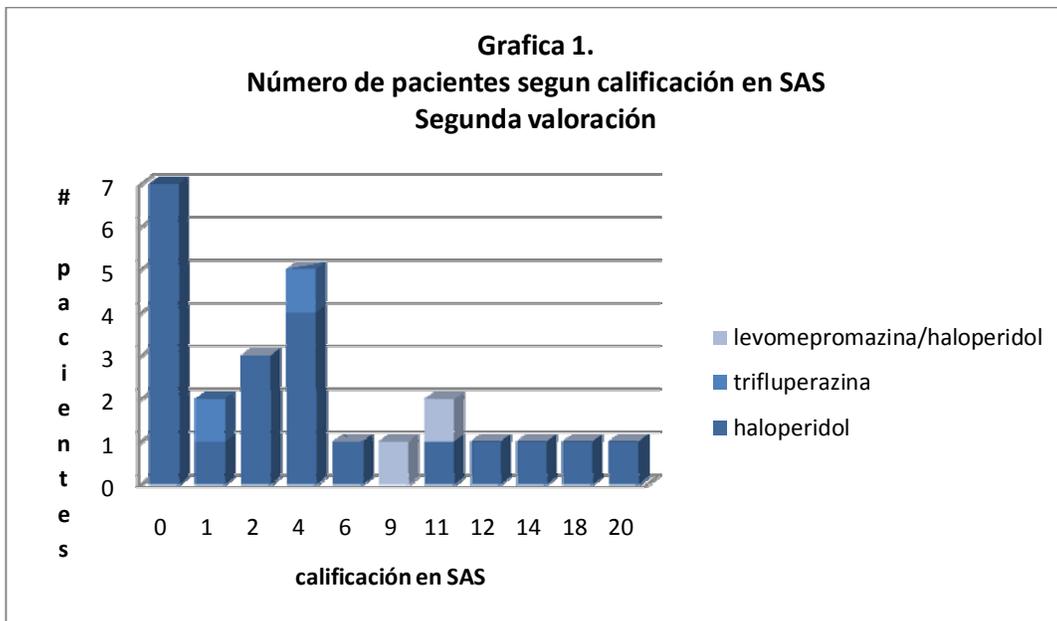
A continuación se presentaran los resultados por grupo:

Con respecto al grupo de **pacientes tratados con antipsicótico** típico constó de 25 pacientes de los cuales 16 eran hombres (64.0%) y 9 mujeres (36.0%), con una edad promedio de 25 años ± 7.2 , con un intervalo entre valoraciones de 12 días ± 3 , el 100%

tuvo Diagnóstico de esquizofrenia. Veintidós de ellos recibieron tratamiento con haloperidol, 2 de ellos con trifluperazina y 1 con haloperidol y levomepromazina, ninguno recibió perfenazina; el 100% tenía algún medicamento con efecto antiparkinsoniano (anticolinérgico o benzodiacepina).

En la primera valoración con la escala de Simpson Angus los pacientes tuvieron una calificación promedio de 0.04, ya que solo un paciente (4%) tuvo 1 punto de calificación en esta escala, recibiendo tratamiento con haloperidol 20mg, levomepromazina 12.5mg y valproato de magnesio 600mg, con antecedente de consumo de más de 1 sustancia de abuso, el resto de pacientes (96%) tuvo 0 en todos los items.

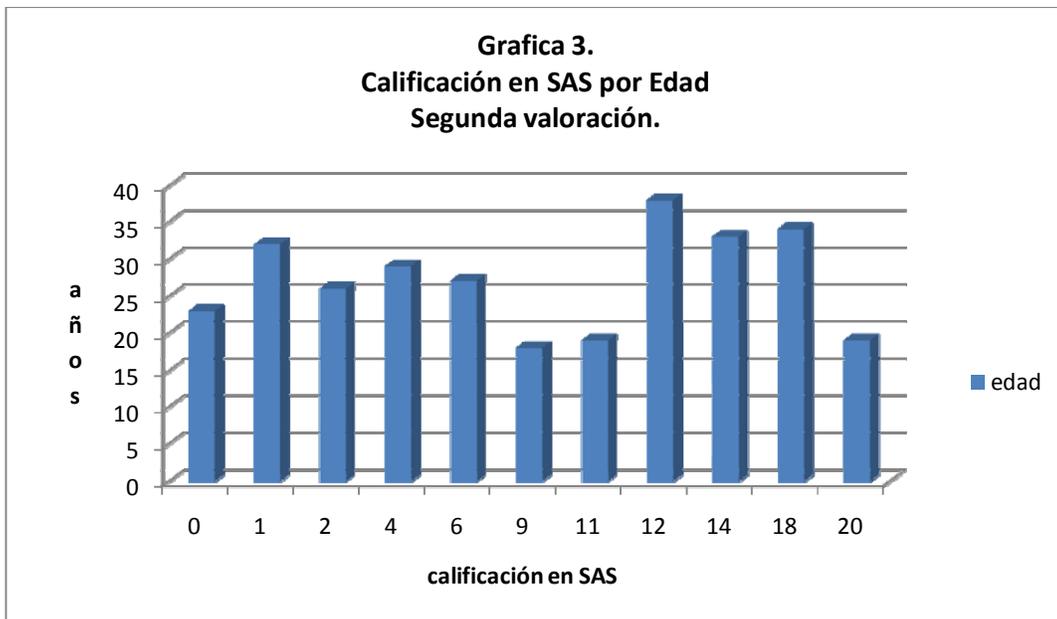
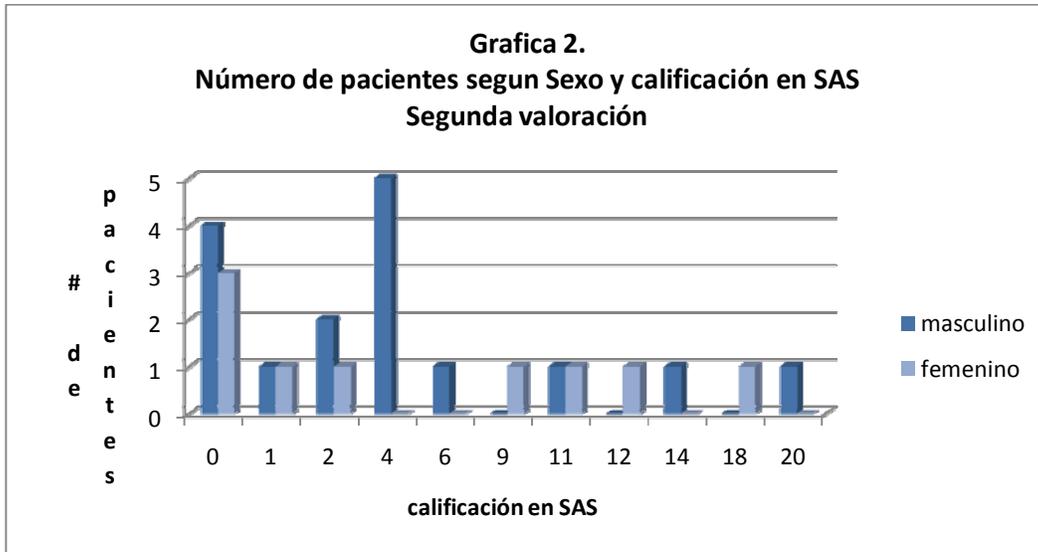
En la segunda valoración tuvieron una calificación media en la escala de Simpson Angus de 5.6 ± 5.9 y una mediana de 4, siendo el resultado más frecuente (moda) 0 puntos (7 pacientes, 28%), seguida por 4 puntos con el 20%. La calificación máxima fue de 20 puntos (1 solo paciente) y la mínima de 0 puntos. (ver grafica 1)



No se encontró ninguna correlación entre otros medicamentos (senosidos, antibióticos, etc) con respecto a la calificación en la SAS

Para los pacientes tratados con haloperidol y trifluperazina todos tuvieron calificación de 0 en la primera valoración de la escala de Simpson Angus, solo 1 paciente tratado con haloperidol y levomepromazina tuvo 1 punto en la primera valoración.

A continuación se presentan los puntajes y número de pacientes en la segunda valoración según sexo (Grafica 2), y edad (Grafica 3).



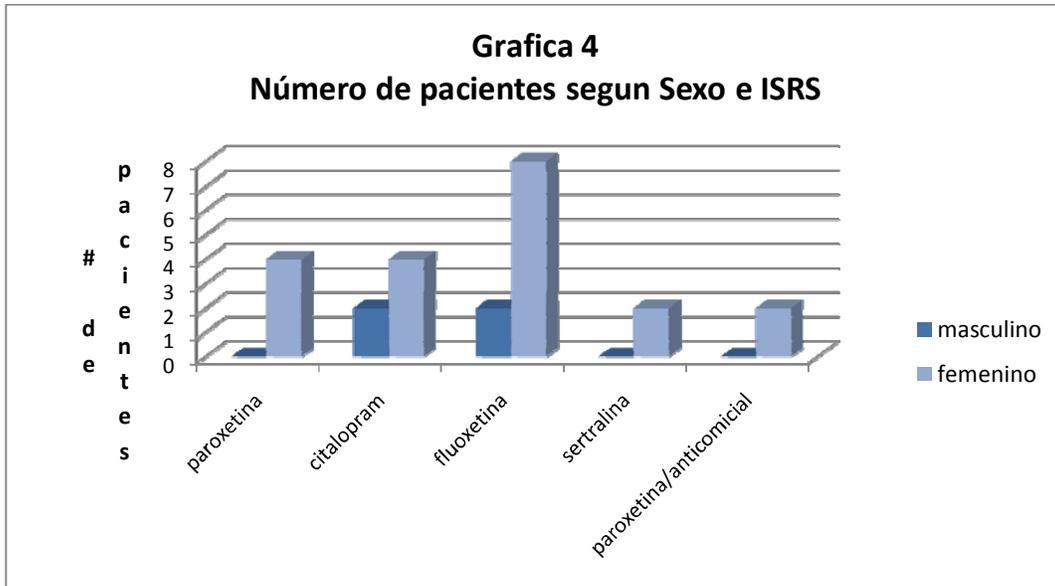
A continuación se presenta un concentrado de dosificación para cada antipsicótico (haloperidol, trifluoperazina y levomepromazina, ver tabla 2,3 y 4 respectivamente), donde se muestran ordenados según su puntaje y si hubo uso de anticomicial o consumo de sustancias (que pudieran influir en la predisposición a síntomas extrapiramidales)

| Tabla 2 | | | | | | | |
|--|----|----------------|--|-------------------------------|-------|-----------------------|-----------------------------|
| Concentrado de calificaciones en la escala de Simpson Angus en los pacientes con uso de haloperidol. | | | | | | | |
| Calificación en la SAS | | % de pacientes | | Dosis promedio de haloperidol | | Uso de Anticomicial % | Consumo de múltiples subs % |
| valoración | | | | valoración | | | |
| 1ª | 2ª | | | 1ª | 2ª | | |
| 0 | 0 | 28 | | 11.4 | 13.9 | 0 | 57.1 |
| 0 | 1 | 4 | | 10 | 5 | 100 | 100 |
| 0 | 2 | 12 | | 16.6 | 15 | 0 | 66.6 |
| 0 | 4 | 16 | | 12.5 | 18.75 | 50 | 100 |
| 0 | 6 | 4 | | 10 | 30 | 100 | 100 |
| 0 | 11 | 4 | | 20 | 30 | 100 | 0 |
| 0 | 12 | 4 | | 10 | 25 | 100 | 100 |
| 0 | 14 | 4 | | 10 | 10 | 100 | 100 |
| 0 | 18 | 4 | | 10 | 15 | 100 | 0 |
| 0 | 20 | 4 | | 7.5 | 5mg | no | 0 |

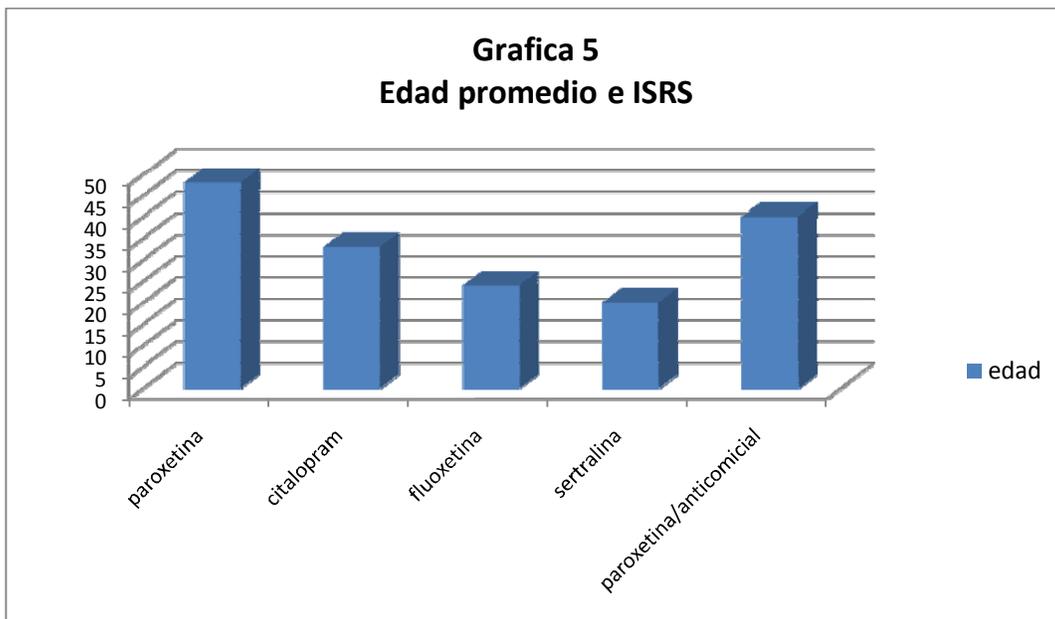
| Tabla 3 | | | | | | | |
|--|----|----------------|--|-----------------------------------|----|-----------------------|-----------------------------|
| Concentrado de calificaciones en la escala de Simpson Angus, en los pacientes con uso de trifluoperazina | | | | | | | |
| Calificación en la SAS | | % de pacientes | | Dosis promedio de trifluoperazina | | Uso de Anticomicial % | Consumo de múltiples subs % |
| valoración | | | | valoración | | | |
| 1ª | 2ª | | | 1ª | 2ª | | |
| 0 | 1 | 4 | | 15 | 15 | 100 | 0 |
| 0 | 4 | 4 | | 15 | 15 | 0 | 0 |

| Tabla 4 | | | | | | | | | |
|---|----|----------------|--|-------------------|----|-----------------|----|---------------------|---------------------------|
| Concentrado de calificaciones en la escala de Simpson Angus en los pacientes con uso de levomepromazina | | | | | | | | | |
| Calificación en la SAS | | % de pacientes | | Dosis promedio de | | | | Uso de Anticomicial | Consumo de múltiples subs |
| valoración | | | | haloperidol | | levomepromazina | | | |
| 1ª | 2ª | | | valoración | | valoración | | | |
| 1ª | 2ª | | | 1ª | 2ª | 1ª | 2ª | | |
| 1 | 9 | 4 | | 20 | 30 | 12.5 | 25 | si | si |
| 0 | 11 | 4 | | 20 | 30 | 0 | 25 | si | si |

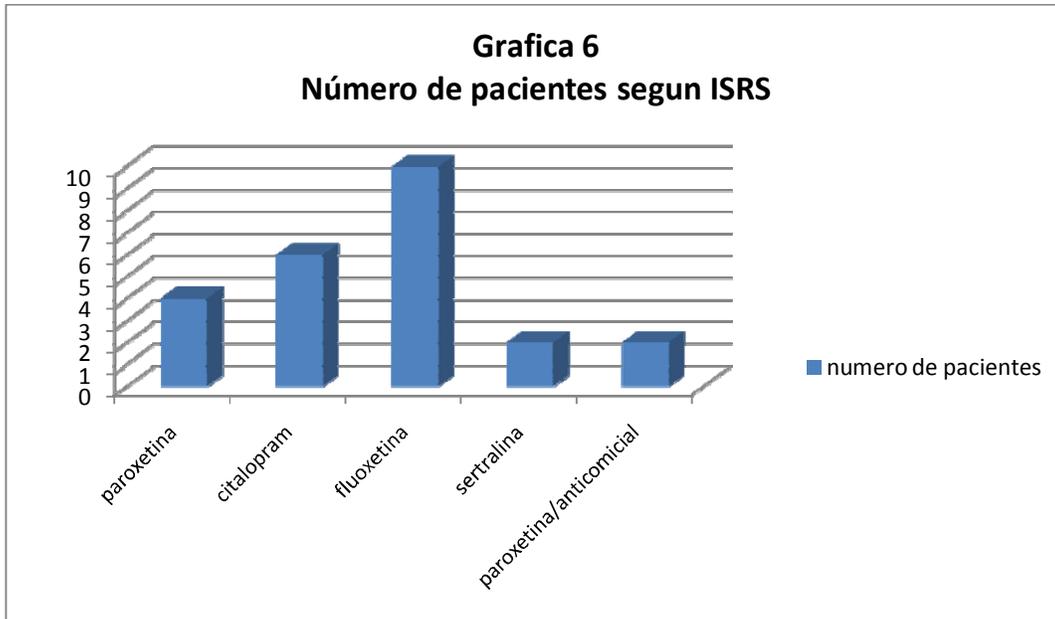
El grupo de pacientes tratados con ISRS constó de 24 pacientes de los cuales 4 eran hombres (16.7%) y 20 fueron mujeres (83.3%), a continuación se presentan desglosados según sexo e ISRS. véase grafica 4:



La edad promedio fue de 26.5 ± 10.7 , siendo la edad mínima de 18 años y la máxima de 50 años; a continuación se presenta un desglose según edad promedio e ISRS. Véase grafica 5



El intervalo de valoración fue de 11 días ± 1.5 días y el 100% de los sujetos tuvo Diagnóstico de trastorno límite de la personalidad. Diez pacientes recibieron tratamiento con fluoxetina, 6 pacientes con citalopram, 6 pacientes con paroxetina y 2 con sertralina (Véase grafica 6).



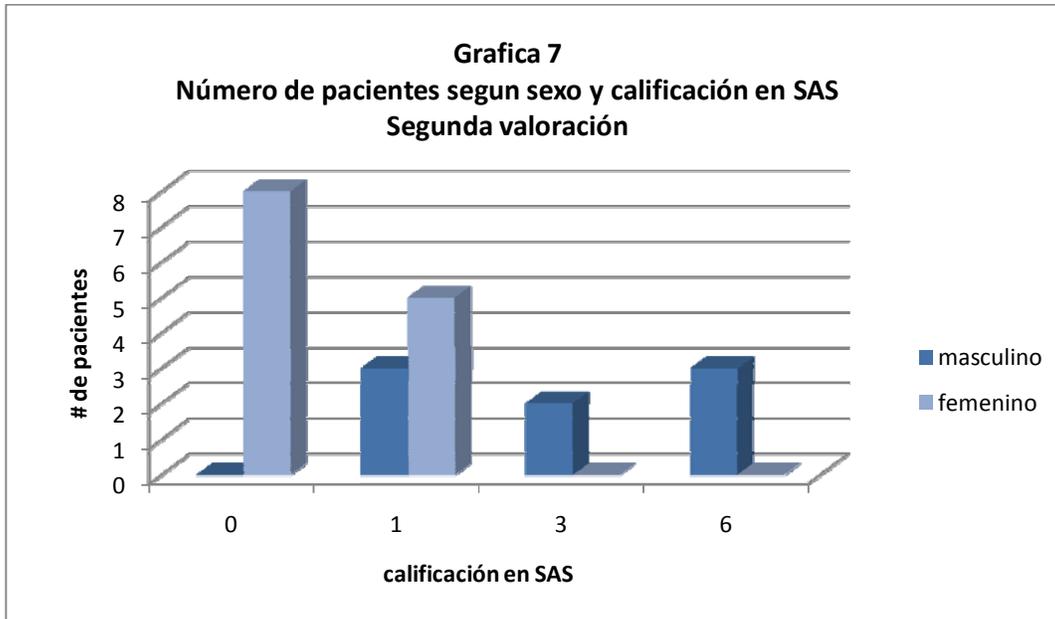
El 100% de los pacientes recibió algún tipo de benzodiacepina, ninguno recibió anticolinérgicos y solo 2 pacientes recibieron anticomiciales. 2 pacientes consumieron únicamente alcohol de manera ocasional y 22 consumieron más de 1 sustancia de abuso (incluido alcohol) alguna vez en su vida.

En el 100% de pacientes en la primer y segunda valoración se obtuvo puntajes de 0 en la escala de Simpson Angus. Solo 2 pacientes recibieron anticomicial y solo 2 pacientes no tuvieron antecedente de consumo de múltiples sustancias (ver tabla 5).

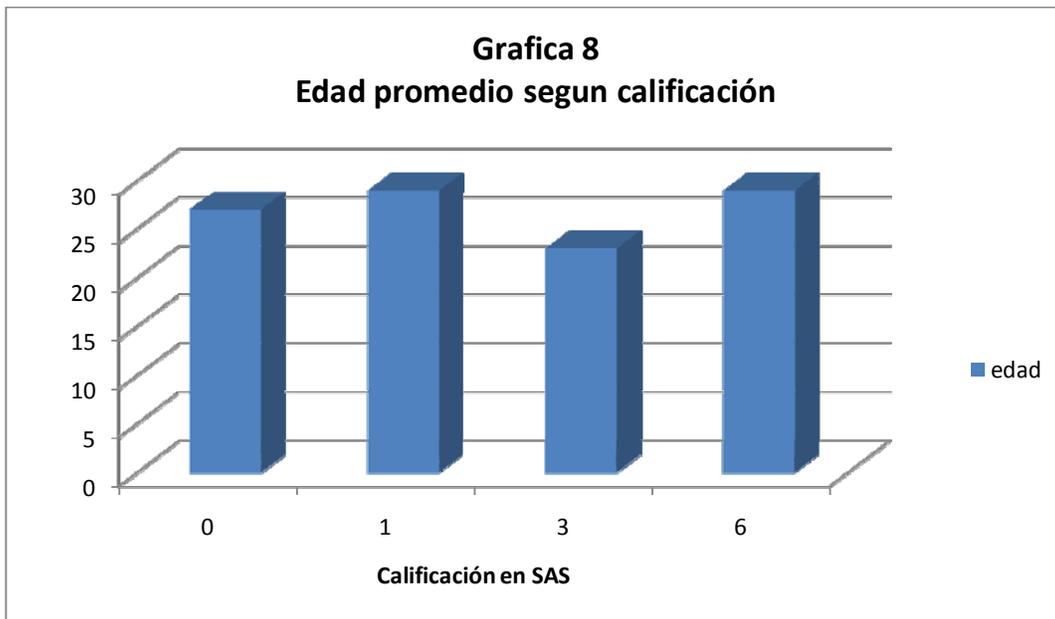
Tabla 5
Dosificación de ISRS y porcentaje de uso concomitante de anticomicial y consumo de sustancias

| Medicamento | Dosis promedio en cada valoración | | % con anticomicial | % con Consumo de múltiples sustancias |
|--------------------------|-----------------------------------|----|--------------------|---------------------------------------|
| | 1ª | 2ª | | |
| Paroxetina | 20 | 25 | 0% | 100% |
| Citalopram | 18.3 | 20 | 0% | 100% |
| Fluoxetina | 18 | 20 | 0% | 80% |
| Sertralina | 50 | 50 | 0% | 100% |
| Paroxetina/Anticomercial | 20 | 20 | 100% | 100% |

El grupo de pacientes tratados con antipsicótico típico e ISRS constó de 21 pacientes de los cuales 8 fueron hombres (38.0%) y 13 fueron mujeres (61.9%); a continuación se presenta el número de pacientes según sexo y calificación en la segunda evaluación. (Ver grafica 7).



La edad promedio fue de 24 años \pm 8, siendo la edad mínima de 19 y la máxima de 44; a continuación se presenta el promedio de edad según calificación (Ver grafica 8).



El intervalo entre ambas valoraciones fue de 14 días \pm 1.8; con respecto a los Diagnósticos, 3 de ellos (14.2%) tenían esquizofrenia y 18 (85.7%) trastorno límite de la personalidad.

En la primera valoración 18 pacientes tenían tratamiento con benzodiazepinas y 3 no tenían ningún medicamento con efecto antiparkinsoniano (benzodiazepina o anticolinérgico); En la segunda valoración solo 2 pacientes no tenían ningún medicamento con efecto antiparkinsoniano (benzodiazepinas o anticolinérgicos), 13 tenían tratamiento con benzodiazepinas y 6 con anticolinérgico.

Con respecto a los antipsicóticos, 3 pacientes recibieron levomepromazina, en la primera valoración y 5 recibieron levomepromazina en la segunda valoración. Durante la primera y segunda valoración 10 pacientes recibieron haloperidol, 6 perfenazina, 3 trifluperazina. (Ver tabla 6)

| Calificación en la SAS | | Porcentaje de pacientes | medicamentos |
|------------------------|---------------|-------------------------|---------------------------------------|
| 1ª valoración | 2ª valoración | | |
| 0 | 0 | 14.2 | Haloperidol/citalopram |
| 0 | 0 | 14.2 | Perfenazina/sertralina |
| 0 | 0 | 9.5 | Levomepromazina/paroxetina/citalopram |
| 0 | 1 | 14.2 | Trifluperazina/fluoxetina |
| 0 | 1 | 9.5 | Perfenazina/paroxetina |
| 0 | 1 | 9.5 | Haloperidol/citalopram |
| 0 | 3 | 9.5 | Haloperidol/citalopram |
| 1 | 6 | 15.2 | Haloperidol/citalopram |

Con respecto a los anticomociales 3 pacientes los recibieron en la primera valoración y 3 en la segunda (ver tabla 6)

Con respecto a los ISRS, en la primera valoración 5 pacientes recibieron paroxetina, 10 citalopram, 3 fluoxetina y 3 sertralina. En la segunda valoración 3 recibieron paroxetina, 12 citalopram, 3 fluoxetina y 3 sertralina.

A continuación se presenta la dosificación promedio de los medicamentos en la primera y segunda valoración (tabla 7):

| medicamento | Dosis promedio | |
|-----------------------------------|----------------|---------------|
| | 1ª valoración | 2ª valoración |
| Haloperidol/citalopram | 4.5/16.32 | 8.4/21.9 |
| Perfenazina/sertralina | 8/50 | 8/58.3 |
| Perfenazina/paroxetina | 87/20 | 8/30 |
| Levomepromazina/citalopram | 12.5/0 | 25/40 |
| Levomepromazina/paroxetina | 12.5/20 | 25/0 |
| Trifluperazina/fluoxetina | 5/30 | 10/23.3 |

El 100% de los pacientes tuvo antecedente de haber consumido más de 1 sustancia a lo largo de su vida.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que pacientes mayores de 30 años presentaban mayor riesgo de síntomas extrapiramidales al recibir antipsicótico, lo que contrasta con la evidencia obtenida por Harten (8) tampoco se pudo corroborar completamente el mayor riesgo del sexo masculino para presentar estos síntomas en todos los grupos, sin embargo en el grupo de antipsicótico se encontró una tendencia ligeramente mayor (probablemente asociada a que en su mayoría eran hombres) y en el grupo de ISRS/antipsicótico si se encontró claramente ya que los pocos hombres en la muestra tenían calificaciones más altas que las mujeres, por lo que sería necesaria una investigación con una muestra más amplia para corroborar esta información.

También en este estudio se encontró que el haloperidol era el medicamento más frecuentemente asociado a síntomas extrapiramidales, sin embargo este resultado podría verse sesgado ya que la mayoría de los pacientes recibían este medicamento, probablemente debido a las características económicas de la población, por lo que habrá de compararse con mayor número de pacientes con otros antipsicóticos en futuros estudios.

Por otra parte con respecto a los resultados de mayores antecedentes de TCE en el grupo de antipsicótico y mayores puntajes en la escala de Simpson Angus en este grupo, es posible que no estén correlacionados, pues recibían dosis altas de antipsicótico en su mayoría, por lo que pudieran ser independientes de este antecedente, además de que en el mismo grupo, este antecedente no representaba un factor de riesgo.

El que no se encontrara relación con antecedentes de trastorno del movimiento pudiera deberse al limitado tamaño de la muestra y a que estos antecedentes no siempre eran investigados por sus médicos tratantes y a que los pacientes desconocían si en algún momento los habían presentado y/o nunca habían realizado estudios de detección.

Tampoco se corroboró la presencia de síntomas extrapiramidales con ISRS en la población estudiada, lo que es congruente con lo reportado por Gill et al (2) quien encontró un índice de 2.7 casos por 1000, por lo tanto el resultado de este estudio pudo verse afectado también por el limitado tamaño de la muestra en donde no se encontró ningún caso de síntomas extrapiramidales.

Teniendo en cuenta que se han identificado múltiples variaciones genéticas en CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19 las cuales se asocian a reducida o ausente actividad enzimática(3) (que son en gran parte las responsables de los efectos secundarios de los medicamentos), y que las variaciones principalmente en los genes CYP2D6 que codifican debrisoquina hidroxilasa pueden resultar en un deterioro del metabolismo hepático de antidepresivos y/o antipsicóticos, (llevando a altas concentraciones plasmáticas y más efectos colaterales de estos)(6) y también teniendo en cuenta que la información a este respecto proviene de otros países, es posible que en este estudio se encontraran resultados paradójicos ya que pudiera suceder que los pacientes estudiados presentaran estas variaciones en menor proporción y no contaran con esta susceptibilidad genética, lo que pudiera ser causa del resultado en bajos puntajes en la escala de Simpson Angus y en altos puntajes para aquellos que si tuvieran esta

predisposición genética. Además las diferencias genéticamente determinadas en proteínas receptoras, transportadores de membrana, y moléculas de transducción de señales también pueden tener importantes efectos farmacodinámicos en la tolerancia a los antidepresivos y/o antipsicóticos. (6) todo esto lo que indicaría la necesidad de estudiar las variantes genéticas, ya sea de los citocromos, receptores, transportadores, etc. en la población mexicana, pues esta no se comporta como lo reportado en otros países.

Por último una de las razones por las que no se encontró que la combinación de ISRS tuviera mayor severidad de SEP que los pacientes que solo tenían ISRS o antipsicótico, es que no fue posible encontrar una adecuada cantidad de pacientes esquizofrénicos que recibieran antipsicótico e ISRS y no fue posible encontrar a pacientes esquizofrénicos tratados únicamente con ISRS ni a pacientes con trastorno límite de la personalidad que recibieran tratamiento solo con antipsicótico, por lo que la población no fue completamente homogénea. Además no fue posible hacer una comparación adecuada en los puntajes de la escala de Simpson Angus ya que el grupo de antipsicótico recibía dosis más altas de antipsicótico que el de antipsicótico e ISRS, lo que predispuso al primer grupo a tener puntajes más altos en la escala de SAS (11).

CONCLUSIONES

Grupo de antipsicótico

En el grupo de antipsicótico la mayoría de los puntajes más altos (de 12 a 18 puntos) en la escala de Simpson Angus los obtuvieron personas entre 33 y 38 años (ver grafica 3), siendo el promedio de 23 años para aquellos que no obtuvieron ninguna puntuación, lo que sugiere que la edad pudiera ser un factor de riesgo para presentar síntomas extrapiramidales en este grupo de pacientes. Con respecto del sexo no se encontró ninguna diferencia en los puntajes más altos pero si en los que tuvieron 4 puntos en la SAS siendo en su mayoría hombres (ver grafica 2).

Por otra parte los pacientes con síntomas extrapiramidales en el grupo de antipsicótico tendían a presentar mayor severidad de síntomas entre mayor fuera la dosis de haloperidol siendo patente con dosis mayores de 15 mg/día de haloperidol hasta llegar a los 30 mg/día con puntajes entre 2 a 18 puntos (ver tabla 2). Sin embargo los 2 pacientes con los puntajes más altos no tuvieron dosis mayores de 15 mg en ambas valoraciones. También se encontró que aquellos que recibieron levomepromazina simultáneamente a haloperidol tendían a tener puntajes entre 9 y 11 en la escala de Simpson Angus lo que sugiere mayor riesgo que para aquellos pacientes que reciben un solo antipsicótico (ver tabla 4). Por otra parte los pacientes con trifluoperazina presentaron menor severidad de síntomas que aquellos con haloperidol (ver tabla 3), esto posiblemente debido a la menor potencia de la trifluoperazina pues cada 5mg serian comparables a la potencia de 2mg de haloperidol (19).

El consumo de sustancias no se correlacionó con la severidad de los síntomas extrapiramidales, al igual que los antecedentes de lesión del SNC, dentro del mismo grupo.

Por otro lado se encontró que los pacientes que tenían uso concomitante de anticomicial presentaban mayores puntajes en la escala de Simpson Angus, principalmente con dosis mayores a 20 mg/día de haloperidol.

Grupo de ISRS

Este grupo no presentó ningún síntoma extrapiramidal en ninguna de las 2 valoraciones, incluso recibiendo anticomicial simultáneamente con el ISRS, por lo que no se encontró relación alguna con edad, sexo, medicación (tipo de medicamento o dosificación) o antecedentes de lesión del SNC.

Grupo de ISRS/antipsicótico

En este grupo los valores más altos en la escala de Simpson Angus fueron obtenidos por personas del sexo masculino pues 5 de los 8 hombres presentaron calificaciones entre 3 y 6 puntos (ver grafica 7), lo que sugiere predisposición en el sexo masculino a tener síntomas extrapiramidales. Con respecto a la edad no hubo diferencia significativa que pudiera asociarse al puntaje en la escala de Simpson Angus (ver grafica 8).

Con respecto a la combinación de medicamentos se encontró que aquellos pacientes con haloperidol e ISRS (citalopram) presentaban mayores puntajes (entre 3 y 6) en la escala de Simpson Angus, seguidos por los pacientes con perfenazina/paroxetina y trifluoperazina fluoxetina con 1 punto en la SAS (ver tabla 6).

Sin embargo cabe señalar que hubo pacientes con haloperidol/citalopram, perfenazina/sertralina y levomepromazina/paroxetina/citalopram que no presentaron síntomas extrapiramidales.

No se encontró relación de la severidad de síntomas extrapiramidales en aquellos pacientes que usaban anticomiciales, ni en aquellos con antecedentes de riesgo neurológico.

Comparación entre los 3 grupos

En cuanto a la edad promedio no hubo una diferencia significativa pues fue de 25 años para el grupo de antipsicótico, de 26 años para el grupo de ISRS y de 24 años para el grupo de ISRS/antipsicótico.

Con respecto a los antecedentes heredofamiliares de trastornos del movimiento no es posible establecer una correlación pues se trata de 1 solo paciente con antecedente heredofamiliar de demencia el cual solo tuvo puntaje de 1 en la escala de Simpson Angus (pertenece al grupo de ISRS y antipsicótico).

Nadie presentó antecedentes personales de trastornos del movimiento que influyeran en la valoración.

Con respecto a los antecedentes de lesión del SNC, en el grupo de antipsicótico hubo 6 pacientes (24%) que tuvieron antecedente positivo para TCE, en el grupo de ISRS hubo 4 (16.6%) pacientes, y en el grupo de ISRS y antipsicótico solo 3 (14.28%) tuvieron este antecedente; Lo que sugiere una asociación con los puntajes más altos en la escala de Simpson Angus en el grupo de solo antipsicótico.

En ambos grupos con antipsicótico se encontró que aquellos que recibían haloperidol presentaban puntajes más altos en la escala de Simpson Angus.

Por último con respecto a la hipótesis planteada; se encontró que el puntaje total promedio en la escala de Simpson Angus fue de de 4.280 para el grupo de solo antipsicótico, de 0 para el grupo de ISRS y de 1.520 para el grupo de ISRS y antipsicótico, por lo que no se comprobó la hipótesis, encontrándose un resultado paradójico pues el grupo con ambos medicamentos tiene un puntaje menor en la escala de Simpson Angus.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- **López Juan j. director de la Edic. al español. Et al.** Manual Diagnóstico y Estadístico De Los Trastornos Mentales (Texto Revisado). Editorial Masson S.A. 2005. Pag 820-822, 882-900.
- 2- **Gill, Harry S. PharmD; DeVane, C. Lindsay PharmD; Risch, S. Craig MD.** Extrapyramidal Symptoms Associated With Cyclic Antidepressant Treatment: A Review of the Literature and Consolidating Hypotheses. Journal of Clinical Psychopharmacology. October 1997.17(5):377-389
- 3.- **Hedenmalm, Karin MD; Guzey, Cuneyt MD; Dahl, Marja-Liisa MD, PhD; Yue, Qun-Ying MD, PhD; Spigset, Olav MD, PhD.** Risk Factors for Extrapyramidal Symptoms During Treatment With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Including Cytochrome P-450 Enzyme, and Serotonin and Dopamine Transporter and Receptor Polymorphisms. Journal of Clinical Psychopharmacology. April 2006. 26(2):192-197
- 4.-**Coulter, David M.; Pillans, Peter I.** Fluoxetine and Extrapyramidal Side Effects. American Journal of Psychiatry. January 1995. 152(1):122-125.
- 5.-**Bezchlibnyk-Butler, Kalyna BScPhm; Aleksic, Ivana BSc; Kennedy, Sidney H. MD** Citalopram - A Review Of Pharmacological And Clinical Effects. Journal of Psychiatry & Neuroscience. May 2000.25(3):241-254
- 6.-**Murphy, Greer M. Jr. M.D., Ph.D.; Kremer, Charlotte M.D.; Rodrigues, Heidi E. B.A.; Schatzberg, Alan F. M.D.** Pharmacogenetics of Antidepressant Medication Intolerance. American Journal of Psychiatry. October 2003.160(10):1830-1835
- 7.- **Champoux Nathalie, MD.** Use of neuroleptics. Study of institutionalized elderly people in Montreal, Que. d Canadian Family Physician. Le Médecin de famille canadien. VOL 5: MAY • MAI 2005
- 8.-**Van Harten, Peter N; Hoek, Hans W; Kahn, Rene S** Fortnightly review: Acute dystonia induced by drug treatment. BMJ. September 4, 1999. 319(7210):623-626
- 9.- **Muscettola, Giovanni MD; Barbato, Giuseppe MD, PhD; Pampallona, Sandro ScD; Casiello, Margherita MD; Bollini, Paola MD, DrPH** Extrapyramidal Syndromes in Neuroleptic-Treated Patients: Prevalence, Risk Factors, and Association With Tardive Dyskinesia. Journal of Clinical Psychopharmacology. June 1999.19(3):203-208
- 10.-**Janno, Sven M.D.; Holi, Matti M.D., Ph.D.; Tuisku, Katinka M.D., Ph.D.; Wahlbeck, Kristian M.D., Ph.D.** Prevalence of Neuroleptic-Induced Movement Disorders in Chronic Schizophrenia Inpatients. American Journal of Psychiatry. January 2004.161(1):160-163

- 11.- **Lencer, Rebekka; Eismann, Gunnar; Kasten, Meike; Kabakci, Kemal; Geithe, Verena; Grimm, Jenny; Klein, Christine.** Family History Of Primary Movement Disorders As A Predictor For Neuroleptic-Induced Extrapiramidal Symptoms. British Journal of Psychiatry. December 2004.185:465-471
- 13.- **Poyurovsky, Michael; Weizman, Abraham** Serotonin-Based Pharmacotherapy For Acute Neuroleptic-Induced Akathisia: A New Approach To An Old Problem. British Journal of Psychiatry. July 2001.179:4-8
- 14.- **Poyurovsky, M.; Shardorodsky, M.; Fuchs, C.; Schneidman, M.; Weizman, A.** Treatment Of Neuroleptic-Induced Akathisia With The 5-HT₂ Antagonist Mianserin: Double-Blind, Placebo-Controlled Study. British Journal of Psychiatry. March 1999.174(3):238-242
- 15.- **Calvo-Gómez José Manuel, Sánchez-Pedraza Ricardo, Jaramillo-González Luis Eduardo y Tarcisio-Mantilla Carlos.** Validación De Una Escala Para Evaluación De Síntomas Colaterales Extrapiramidales De Simpson-Angus. Rev. Salud Pública. Bogotá abr. 2006. 8 (1): 74-87
- 16.- **Ortega Soto Héctor A.; Jasso Antonio; Castañeda Gilberto; Hernández Ávila Carlos A.** La Validez Y La Reproducibilidad De Dos Escalas Para Evaluar Los Síntomas Extrapiramidales Inducidos Por Neurolépticos. Salud Mental. Sep. 1991. 14(3): 1-5
- 17.- **García-Portillo G María Paz., Bascarran F. Ma. Teresa, et all.** Banco De Instrumentos Básicos Para La Práctica De La Psiquiatría Clínica. Edit.: Ars medica. Barcelona 2005. Pág. 165.
- 18.- [http://www.genemedrx.com/Cytochrome P450 Metabolism Table.php](http://www.genemedrx.com/Cytochrome_P450_Metabolism_Table.php) (P450 DRUG-INTERACTIONS INHIBITORS TABLE (compiled by Jessica Oesterheld, M.D.))
- 19.- **Salazar M. Peralta C. pastor J.** Tratado De Psicofarmacología, Bases Y Aplicación Clínica. Editorial Panamericana. Madrid 2005. Pag. 348 Tabla 1

| ANTECEDENTE DE TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO | | | | | |
|---|----------------|----|------------------|---------------|----|
| TRASTORNO | EN EL PACIENTE | | | EN LA FAMILIA | |
| | SI | NO | TIEMPO DE INICIO | SI | NO |
| DEMENCIA | | | | | |
| PARKINSON | | | | | |
| ESCLEROSIS MÚLTIPLE | | | | | |
| OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO (ESPECIFICAR) | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

| ANTECEDENTE DE LESIÓN DEL SNC EN EL PACIENTE | S | N |
|--|---|---|
| <i>Epilepsia</i> | | |
| <i>EVC</i> | | |
| <i>Demencia</i> | | |
| <i>Isquemia crónica multifocal</i> | | |
| <i>Atrofia cortical</i> | | |
| <i>Anormalidades en el EEG</i> | | |
| <i>Ataques isquémicos transitorios</i> | | |
| <i>TCE con pérdida de conciencia</i> | | |
| <i>Neuroinfeccion</i> | | |
| <i>Otras (especificar)</i> | | |
| | | |
| | | |
| | | |

| ANTECEDENTE DE USO DE SUBSTANCIAS | | | | |
|-----------------------------------|----|----|---------------|-------------------------|
| SUBSTANCIA | NO | SI | TIEMPO DE USO | FECHA DE ULTIMO CONSUMO |
| <i>Alcohol</i> | | | | |
| <i>Cocaína</i> | | | | |
| <i>Cannabioides</i> | | | | |
| <i>Opioides</i> | | | | |
| <i>Solventes</i> | | | | |
| <i>Tabaco</i> | | | | |
| <i>Cafeína</i> | | | | |
| <i>Psicoestimulantes</i> | | | | |
| <i>Otros (especificar)</i> | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

Escala de Acatisia de Simpson-Angus (Simpson-Angus Scale, SAS)

Instrucciones: Esta escala consiste en una lista de 10 síntomas, cada uno de los cuales debe ser clasificado en una escala de 5 grados de gravedad. Para cada síntoma, por favor, marque el grado que mejor describe el estado actual del paciente.

| ÍTEM A EVALUAR | Puntos | | ÍTEM A EVALUAR | Puntos | |
|---|--------|----|---|--------|----|
| | 1ª | 2ª | | 1ª | 2ª |
| <p>1. Forma de andar. Se examina al paciente mientras camina en la habitación: su paso, el braceo, su postura general, todo ello constituye la base para una puntuación global en este parámetro.</p> <p>0. Normal</p> <p>1. Leve disminución en el braceo mientras el paciente camina</p> <p>2. Obvia disminución en el braceo que sugiere rigidez de los hombros</p> <p>3. Paso rígido con braceo escaso o inexistente</p> <p>4. Paso rígido con los brazos ligeramente pronados; o bien paso en actitud encorvada arrastrando los pies, con propulsión y retropulsión</p> <p>9. No clasificable</p> | | | <p>2. Caída de los brazos. El paciente y el examinador suben los brazos hasta la altura del hombro y los dejan caer a los lados. En un sujeto normal, se escucha un fuerte palmetazo al golpear los brazos los lados del tronco. En el paciente con síndrome de Parkinson severo, los brazos caen muy lentamente.</p> <p>0. Caída libre normal con palmetazo audible y rebote</p> <p>1. Caída enlentecida ligeramente con contacto menos audible y poco rebote</p> <p>2. Caída enlentecida, sin rebote</p> <p>3. Enlentecimiento marcado, sin ningún palmetazo</p> <p>4. Los brazos caen como contra resistencia; como a través de pegamento</p> <p>9. No clasificable</p> | | |
| <p>3. Movimiento de los hombros. Se flexionan los brazos del sujeto en ángulo recto a la altura del codo y son sujetados sucesivamente por el examinador, que sujeta una mano y aprieta con la otra el codo del paciente. Se empuja la parte superior del brazo del paciente de un lado para otro rotando externamente el húmero. Se estima y se valora el grado de resistencia desde la normalidad a la rigidez extrema. Se repite el procedimiento con una mano, palpando la cápsula articular mientras tiene lugar la rotación.</p> <p>0. Normal</p> <p>1. Ligera rigidez y resistencia</p> <p>2. Rigidez y resistencia moderadas</p> <p>3. Rigidez marcada con dificultad para el movimiento pasivo</p> <p>4. Rigidez extrema casi con la articulación congelada</p> <p>9. No clasificable</p> | | | <p>4. Rigidez de los codos. Se flexionan las articulaciones de los codos en ángulo recto por separado, flexionándolas y extendiéndolas pasivamente, observando el bíceps del sujeto y palpándolo simultáneamente. Se clasifica la resistencia al procedimiento.</p> <p>0. Normal</p> <p>1. Ligera rigidez y resistencia</p> <p>2. Rigidez y resistencia moderadas</p> <p>3. Rigidez marcada con dificultad para el movimiento pasivo</p> <p>4. Rigidez extrema casi con la articulación congelada</p> <p>9. No clasificable</p> | | |
| <p>5. Rigidez de la muñeca. El examinador sostiene la muñeca con una mano y los dedos con la otra mano, extendiendo y flexionando la muñeca, y moviéndola en dirección cubital y radial o dejando que caiga la muñeca extendida por su propio peso, o bien sujetando el brazo por encima de la muñeca moviéndola de un lado a otro. Una escala de «1» sería una mano que se extiende fácilmente, cae suelta, o se mueve arriba y abajo fácilmente.</p> <p>0. Normal</p> <p>1. Ligera rigidez y resistencia</p> <p>2. Rigidez y resistencia moderadas</p> <p>3. Rigidez marcada con dificultad para el movimiento pasivo</p> <p>4. Rigidez extrema casi con una muñeca congelada</p> | | | <p>6. Rotación de la cabeza. El paciente se sienta o se sitúa de pie, y se le dice que se le va a mover su cabeza de un lado a otro, que no dolerá y que debe colaborar y relajarse. (Se debe preguntar sobre dolor en el área cervical o dificultad para mover la cabeza, para evitar cualquier dolor.) Coger la cabeza del paciente entre ambas manos, con los dedos en la parte posterior del cuello. Rotar suavemente la cabeza circularmente 3 veces y evaluar la resistencia muscular a este movimiento.</p> <p>0. Floja y suelta, sin resistencia</p> <p>1. Ligera resistencia al movimiento, aunque el ángulo de rotación puede ser normal</p> <p>2. La resistencia es patente y el ángulo de rotación está acortado</p> <p>3. La resistencia es obvia y la rotación está enlentecida</p> <p>4. La cabeza se presenta rígida y es difícil llevar a</p> | | |

| | | | | |
|---|--|--|--|--|
| 9. No clasificable | | cabo la rotación 9. No clasificable | | |
| <p>7. Golpeo de la glabella. Se le dice al sujeto que mantenga sus ojos abiertos y no parpadee. Se golpea con un dedo la región de la glabella a una velocidad constante y rápida. Observe el número de veces que el paciente parpadea sucesivamente. Tenga la precaución de situarse detrás del sujeto, de forma que no vea el movimiento del dedo que golpea. No es preciso observar un parpadeo completo; puede producirse una contracción del músculo infraorbitario que produzca un espasmo cada vez que se produce el estímulo. Varíe la velocidad de golpeo, para asegurar que la contracción del músculo se produce por éste.</p> <p>0. De 0 a 5 parpadeos 1. De 6 a 10 parpadeos 2. De 11 a 15 parpadeos 3. De 16 a 20 parpadeos 4. 21 o más parpadeos 9. No clasificable</p> | | <p>8. Temblor. Se observa al paciente al entrar en la habitación y después es examinado de nuevo respecto a este parámetro, con los brazos extendidos en ángulo recto al cuerpo y los dedos separados tanto como sea posible.</p> <p>0. Normal 1. Temblor ligero de los dedos, obvio a la vista y el tacto 2. Temblor de la mano o el brazo que ocurre espasmódicamente 3. Temblor persistente en uno o más miembros 4. Temblor en todo el cuerpo 9. No clasificable</p> | | |
| <p>9. Salivación. Se observa al paciente mientras habla y entonces se le pide que abra la boca y suba la lengua.</p> <p>0. Normal 1. Salivación excesiva, de forma que se produce babeo si el sujeto abre la boca y se le pide que suba la lengua 2. Existe salivación excesiva que puede producir ocasionalmente dificultad para hablar 3. Le resulta difícil hablar debido al exceso de salivación 4. Babeo marcado 9. No clasificable</p> | | <p>10. Acatisia. Se observa al paciente respecto a la inquietud. Si se observa inquietud, pregúntele ¿se siente inquieto o nervioso por dentro?. La respuesta subjetiva no es necesaria para puntuar, pero lo que refiere el paciente puede ayudar a hacer la valoración.</p> <p>0. No refiere ni se observa inquietud 1. Se observa inquietud leve, por ejemplo, se produce movimiento ocasional del pie mientras el paciente está sentado 2. Se observa una moderada inquietud, por ejemplo, en varias ocasiones mueve el pie, cruza y descruza las piernas o gira una parte del cuerpo 3. Se observa inquietud frecuentemente, por ejemplo, el pie o las piernas se mueven todo el tiempo 4. Se observa inquietud persistentemente, por ejemplo, el paciente no puede quedarse quieto, se levanta, camina 9. No clasificable</p> | | |
| PUNTAJE TOTAL | | | | |