

11241

14.
24.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA MEDICA,
PSIQUIATRIA Y SALUD MENTAL**

TITULO

**'INCIDENCIA DE DISQUINESIA TARDIA SECUNDARIA A
EXPOSICION A ANTIPSICOTICOS EN UNA POBLACION DE
PACIENTES HOSPITALIZADOS Y ASISTENTES A LA CONSULTA
EXTERNA EN EL INSTITUTO MEXICANO DE PSIQUIATRIA'**

ALUMNO

DRA. DORIS GUTIERREZ MORA

JUN. 6 1997
SECRETARIA DE SERVICIOS
EDUCATIVOS
DEPARTAMENTO DE POSGRADO
NMM

TUTORES

[Signature] *E. Brunner*
DR. HECTOR ORTEGA COLGATA DRA. ELIZABETH BRUNNER
TEORICO MEDICA METODOLOGICA
DEPTO. DE PSIQUIATRIA
TESIS PARA OBTENER DIPLOMA DE ESPECIALIZACION EN PSIQUIATRIA
U. N. A. M.

[Signature]

19967

**TESIS CON
FOLIO DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

INDICE

RESUMEN

- I. MARCO TEORICO**
- II. JUSTIFICACION**
- III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**
- IV. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION**
- V. POBLACION ESTUDIADA**
- VI. METODOS Y MATERIALES**
- VII. RESULTADOS**
- VIII. DISCUSION**

BIBLIOGRAFIA

RESUMEN

La Disquinesia Tardía es un trastorno iatrogénico asociado con la exposición del paciente a medicamentos con acción antidopaminérgica. El trastorno está caracterizado por la presentación de movimientos involuntarios anormales que pueden producir discapacidad.

El investigar la incidencia de Disquinesia Tardía permite estudiar a sujetos con diferentes diagnósticos, diferentes características demográficas y con distintas historias de tratamiento, generando información aplicable a todos los pacientes que reciben medicamentos antipsicóticos. Los factores de riesgo asociados son edad, género, tipo, dosis y tiempo de tratamiento con antipsicóticos, la aparición temprana de síntomas extrapiramidales y el tratamiento conjunto con anticolinérgicos.

I. MARCO TEORICO.-

A. HISTORIA Y DEFINICION.-

La Disquinesia Tardía (DT) es un síndrome de movimientos involuntarios hiperquinéticos, potencialmente irreversible, que ocurren en individuos predispuestos durante o inmediatamente después de la suspensión de una terapia prolongado con medicamentos antipsicóticos (AP). (8, 42, 44).

La introducción de medicamentos AP en los años 50 llevó a cambios en el manejo clínico de pacientes con padecimientos psicóticos con la disminución de las hospitalizaciones prolongadas y el control de sus síntomas y comportamientos, revolucionando la práctica y la teoría de la psiquiatría (3, 4, 14). Al final de los años 50 comenzaron a ser descritos la presencia de "movimientos disquinéticos involuntarios" después de el tratamiento tardío con AP, también fueron reportados "movimientos buco-linguo-masticatorios", "síndrome de insuficiencia extrapiramidal terminal" y finalmente aparece el síndrome de movimientos involuntarios definido como DT. (44). En 1957, aparece en la literatura alemana un reporte escrito por M. Schonecker "Ein eigentumliches Syndrom im oralen Bereich bei Megaphen Applikation" en Nervenarzt, donde describe el síndrome de DT (8, 38, 44), seguido de un reporte en la literatura francesa en 1959 por J Sigwald y col. "Quatre cas de dyskinesie facio- bucco-linguo-masticatrice a l'evolution prolongee secondaire a un traitement par les neuroleptiques" en Rev Neurol y en la literatura de inglesa en 1960 por el grupo de Danish en Psychopharmacology "Reversible and

irreversible dyskinesia after treatment with perphenazine, chlorpromazine, reserpine, and electroconvulsive therapy". (8). Después de estas primeros reportes, aparecieron múltiples artículos apoyando estas observaciones. El término de Disquinesia Tardía, fué utilizado por primera vez en la literatura por Faurbye en 1964. (8).

De 1960 a 1980, se realizaron muchos estudios en donde se definió con más claridad el síndrome de DT, dichos estudios fueron enriquecidos y resumizados en los artículos publicados por Smith y Baldessarini en 1980, y por Kane y Smith (44) quienes hicieron una revisión de la prevalencia y los factores de riesgo, según las publicaciones realizadas desde 1959 a 1979 y que aparecen en su artículo "Disquinesia Tardía", aparecido en 1982.

En 1980 aparece publicado el reporte del Task Force sobre efectos neurológicos tardíos de los medicamentos AP de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA), coordinado por Baldessarini y cols.(3) publicado en el American Journal of Psychiatry en octubre de 1980, en donde se plantea una definición del síndrome, una suma de las características clínicas y de su evaluación y de datos de prevalencia y factores de riesgo y en 1982 es publicada la propuesta de Schooler y Kane (71) sobre los Criterios de investigación para TD. En 1974 es publicada la Escala de Movimientos Anormales Involuntarios, por el Departamento de Salud de los Estados Unidos de America y los estudios de Simpson y su Escala para la medición de DT (75).

En 1992 aparece publicado un nuevo reporte del Task Force de la APM, en donde se describen junto con la DT, los síndromes de Acetosis Tardía (AT) y de Distonía Tardía (dT), y en donde se recopilan los datos sobre prevalencia, incidencia y factores de riesgo, y se hace énfasis sobre el uso de AP, valorando riesgo- beneficio en relación al uso crónico de dichos medicamentos. En este reporte se hace énfasis en la necesidad de seguir investigando sobre los factores biológicos que intervienen en la presentación de esta entidad, en la determinación cada vez mas específicas sobre estos síndromes y en la investigación sobre nuevos medicamentos (11, 33, 42, 43, 50, 66, 67).

B.MANIFESTACIONES CLINICAS.-

1.DISQUINESIA TARDIA. Esta entidad se caracteriza por movimientos hiperquinéticos, repetitivos, involuntarios que incluyen movimientos de masticación, protusión de la lengua, movimientos vermiculares de la lengua, chupeteo los labios, puckering y pursing, donde estan comprometidos los músculos bucales, linguales y masticatórios; compromiso de músculos periorbitales, presentandose blefaroespasmo; movimientos coreo- atetósicos en extremidades y tronco, que pueden causar anomalías en la postura y en la marcha; movimientos anormales en dedos y de manera más rara puede estar acompañada de movimientos irregulares de los músculos que controlan la respiración y la deglución (8, 42, 43).

2.DISTONIA TARDIA. Se considera como un efecto secundario tardío en el uso de AP, algunos autores como Burke, Sachdev y Kang la consideran como una entidad propia (66, 67), mientras que otros creen que forma parte del síndrome de DT. Los movimientos que se observan son similares a los que se presentan durante las distonías de torción, la cara y el cuello son las zonas que con más frecuencia se ven afectadas, manifestandose como posturas anormales sostenidas, blefaroespasma, torsión del tronco; su presentación puede persistir por meses o años aún después de descontinuado el AP (8, 42).

En el estudio realizado por Sachdev en 1993 (66), reporta las características clínicas de 15 pacientes con diagnóstico de dT, encontrando que la presentación de dT se dió en todos los grupos de edad y en ambos sexos, con una preponderancia en los hombres; hubo una sobreposición de dT con DT y con AT. De sus pacientes estudiados, seis reportaron en el pasado distonía Aguda y cuatro tenían historia de temblor esencial, lo que sugería una vulnerabilidad especial a desarrollar dT .

3.ACATISIA TARDIA. Se caracteriza por una persistente inquietud con un componente subjetivo y una apreciación objetiva; es similar a la acatisia aguda, pero puede persistir por meses o años aún después de que los AP han sido descontinuados. Puede aparecer como fenómeno único o en compañía de DT. Barnes (6, 11,33) sugiere que la AT puede considerarse un síndrome a la DT, debido a que su presentación puede darse en ausencia de DT o de dT (8, 43).

La acatisia se desarrolla en aproximadamente 20 a 25% de los pacientes que toman AP, un porcentaje de estos pacientes experimentara una discapacidad crónica debido a una respuesta refractaria al tratamiento; la acatisia esta asociada a abandono de tratamiento, impulsos suicidas y homicidas y a una marcada disfunción social, según Van Putten y col. y revisado por Levin y col. en su estudio sobre Akatisia refractaria a tratamiento (50).

También se describe en la literatura, la coexistencia de AT y de DT y se ha propuesto para su tratamiento el uso de Clozapina, así lo plantean en sus estudio Levin, Chengappa y cols. (11), en donde estudian la prevalencia de Akatisia en pacientes con dosis estables de Clozapina.

En el estudio realizado por Gold y Lenox en 1995 (33), en donde tratan de establecer la probable alteración fisiopatológica que se da en este padecimiento, postulan una alteración en el metabolismo del hierro, considerando la capacidad de quelación de los AP y la subsecuente acumulación y depósito de esta sustancia a nivel de los ganglios basales. En relación al comportamiento de la entidad AT, sugieren que más una una entida aparte, la AT, es una variante de DT.

C.CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA DT.-

La caracterización del fenómeno de DT fué la tarea inicial de los clínicos e investigadores, en los años 60 después de las descripciones iniciales, se trató de determinar cuales eran los efectos secundarios de los AP, tanto los de aparición temprana como los de aparición tardía. Posteriormente se trató de definir la DT tomando en cuenta su presentación en la población, se hicieron estudios de Incidencia, Prevalencia y se trataron de establecer los posibles Factores de Riesgo. Estos esfuerzos de los investigadores son recopilados y revisados por el equipo de trabajo de la APA, y en su publicación del año 1979, se define la DT, y se establecen sus características de presentación, curso, pero aún se carecía de una manera sistematizada de realizar el diagnóstico. En 1982 aparece entonces la propuesta de N. Schooler y de J. Kane (71) para unificar criterios, establecer categorías diagnósticas, con el fin de definir la entidad DT y de facilitar a los clínicos el diagnóstico y a los investigadores comparar sus datos. (35, 43, 59,69, 71).

Los Criterios Diagnósticos utilizados por la APA y por el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) (2a) se basan en los criterios propuestos por Schooler y Kane (71), estos criterios cuentan con una descripción del fenómeno, una historia del padecimiento y una respuesta al tratamiento.

Prerequisitos.

1.Fenomenología:

- **Naturaleza de los movimientos anormales:** los movimientos coreo-atetoides, involuntarios, anormales, son reducidos por movimientos voluntarios de las partes afectadas o incrementadas por movimientos voluntarios de partes no afectadas.
- **Otras características:** los movimientos anormales se incrementan con ansiedad y disminuyen con relajación emocional. Los movimientos están ausentes durante el sueño.
- **Sitio de presentación:** relacionado con lugares donde AP inducen DT, como lengua, mandíbula o extremidades.
- **Severidad:** por lo menos, tiene que aparecer mov. anormales moderados en una área o más áreas o leves en dos o más áreas del cuerpo. Medición realizada con Escala de Movimientos Anormales (AIMS) o Rockland Simpson Tardive Dyskinesia.

2.Historia:

- Durante 4 semanas.
- Por lo menos tres meses de toma de AP.
- El inicio de la sintomatología debe aparecer durante el uso de AP o a las pocas semanas de haberlo suspendido.

3.Respuesta a tratamiento:

- Con el uso de anticolinérgicos, no se afecta o empeora.

- Los cambios de dosis de AP : al incrementar se puede suprimir, la reducción o discontinuación puede empeorar temporalmente. (42, 43, 71).

4. Ausencia de otras condiciones que puedan producir movimientos involuntarios anormales.

Clasificación de Disquinesia Tardía.

1.DT Probable, el paciente reúne los pre- requisitos. Asociado a AP o no. 2.TD Probable Enmascarada, el paciente reúne criterios para una DT probable, pero al incrementarse la dosis de AP o al restituir el tratamiento suspendido los movimientos disminuyen o desaparecen. 3.DT Transitoria, en las valoraciones subsecuentes, sin cambios de medicación, la sintomatología desaparece. 4.TD de Supresión, aparece cuando los AP son reducidos o discontinuados pero desaparece espontáneamente en 1 a 3 meses. 5.DT Persistente, el paciente reúne criterios para probable DT y la sintomatología persiste por más de tres meses (8, 43, 71).

Existen debates sobre el diagnóstico de DT persistente versus resuelta, el punto de discusión es si el padecimiento es irreversible o no, el punto para definir que es persistente son 12 meses continuos de la presentación de movimientos anormales. En 1979, Jeste y col. (40), realizaron un estudio en donde siguieron a 21 pacientes hospitalizados sobre 50 años de edad, con diagnóstico de DT, seguidos durante 13 meses, después de una suspensión del tratamiento durante 3 meses, los síntomas de DT

desaparecieron en 12 pacientes y persistieron en 9. Se encontró que en los pacientes en los que persistió la DT , tenían un tratamiento con AP más prolongado y mayores interrupciones en el mismo que el grupo que revirtió sus síntomas. Concluyendo que la DT "típica" es persistente, pero puede ser reversible bajo ciertas condiciones como la edad (pacientes más jóvenes), en estados tempranos de tratamiento, o cuanto se recibían bajas dosis de AP por corto tiempo.

Glazer y col. en 1991 (30), se plantean la pregunta sobre cual es el curso de DT en pacientes que continúan recibiendo AP, en su estudio incluyeron a 192 pacientes con diagnóstico de DT y que continuaban en tratamiento con AP., encontraron que la DT persistió en pacientes con mayor edad y en quienes presentaban movimientos anormales no-orofaciales.

Carvallo y col. en 1993 (9), dieron seguimiento a 125 pacientes hospitalizados con diagnóstico de esquizofrenia, quienes recibían AP; con una prevalencia de DT 39,2% a la primera valoración a 52% en la última valoración de seguimiento, de ellos 28.6% de los pacientes con DT se recobraron y 30% mejoraron. Encontraron que los factores de riesgo para la persistencia de DT fueron: edad mayor de 56 años, duración de la enfermedad por más de 30 años, y un resultado de más de 22 en la Escala de Rockland Simpson.

D.DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.-

En los pacientes que toman AP se pueden presentar movimientos involuntarios anormales secundarios a su uso, pero no todas las alteraciones que se presentan son secundarias a su uso, para hacer el diagnóstico de DT es fundamental haber descartado otras causas posibles (8, 42, 43). En primer lugar se tiene que diferenciar entre efectos secundarios de AP agudos y tardíos, se deben considerar los siguientes diagnósticos diferenciales:

1.Movimientos Anormales No-disquinésicos.

El termino de disquinesia hace referencia a movimientos anormales como corea, atetosis y distonías. El termino no incluye acatisia, compulsiones, convulsiones continuas parciales, maneirismos, estereotipias, tics o temblores (3, 8, 42, 43).

2.Otros Movimientos Inducidos por AP que no son DT.

La distonía aguda, que puede ocurrir en el curso temprano del tratamiento con AP, con una prevalencia de 2.3%, remiten rapidamente después de la reducción de la dosis o suspensión de AP. Responden al tratamiento con anticolinérgicos o con antihistamínico (8, 42, 43, 62).

3. Disquinesias secundarias a otras sustancias.

Se han descrito disquinesias agudas secundarias al uso de drogas como cafeína, fenitoina, estrógenos, litio y cloroquina. Estas disquinesias suelen estar acompañadas por signos de intoxicación y son reversibles rápidamente cuando el agente se suspende. La DT se ha asociado al uso de L-dopa, anfetaminas y metoclopramida, al uso de antidepresivos tricíclicos, anticolinérgicos y con antihistamínicos. La presencia de DT más frecuentemente reportada ha sido secundaria a L-dopa en pacientes con enfermedad de Parkinson (3, 42).

Las drogas asociadas a la presentación de DT, son medicamentos que actúan sobre receptores de Dopamina, el ejemplo es la metoclopramida, utilizada por su acción despéptica; el antidepresivo amoxapina, estos medicamentos actúan bloqueando a dicho receptor. Están los agonistas Dopaminérgicos, como la bromocriptina y levodopa/carbidopa. Sobre la Metoclopramida (MCP) se han realizado estudios que establecen la relación entre su uso y la aparición de DT, están reportados los estudios de Sewell y col. en 1992, Jeste en 1992 y Ganzini en 1993 en donde se reporta la asociación, encontrando hasta una frecuencia de 27% de DT en pacientes que recibían MCP. Sewell y col. en 1994 (76) reportan la asociación entre MCP usada en pacientes con Diabetes Mellitus y la presentación de DT, encontrando que la DT se puede presentar secundaria al uso de MCP en pacientes no psiquiátricos. Jeste y Caligiuri en su trabajo publicado en 1993 (38), reportan la relación de MCP y DT, después de recibir el medicamento

durante 20 meses; en el 71% de los pacientes la disquinesia persistió aún después de 6 meses de suspensión del medicamento.

Se ha descrito la asociación entre uso de anticonceptivos orales y la presencia de disquinesia; puede estar relacionada a la actividad descrita en la literatura de los estrógenos y su actividad antidopaminérgica y que es retomado para analizar la relación entre la presencia de DT mayor en el género femenino según la revisión exhaustiva de la literatura realizada por Yassa y Jeste en 1992 (83).

4.Enfermedad de los Ganglios Basales.(1).

Las enfermedades neurológicas hereditarias pueden ser difíciles de distinguir de DT si los pacientes han recibido terapia previa con AP.

a.Enf. de Huntington, caracterizada por coreoatetosis y demencia que puede ser precedida o acompañada de síntomas psicóticos. La historia familiar y la progresión de los síntomas puede ayudar al diagnóstico diferencial. En este padecimiento se encuentra en la TAC atrofia en el núcleo caudado que no se observa en la DT.

b.Enf. de Wilson, caracterizada por movimientos coreiformes, temblores, disminución de la destreza manual, marcada rigidez, distonía y disartria, puede ser diferenciada de DT sobre las bases clínicas, pruebas de laboratorio y por historia familiar.

c.Corea de Sydenham: corea reumática, ocurre en la infancia y se caracteriza por movimientos involuntarios de cara, miembros y tronco. Se diferencia de DT por la historia de poliartritis reumática y por la identificación de anticuerpos antinucleares en las células de los ganglios basales.

d.Síndrome de Fahr: enf. hereditaria, caracterizada por trastornos del movimiento y calcificaciones en el cerebro, especialmente en los ganglios basales.

e.Enf. de Hallervorden- Spatz: enf. hereditaria, autosómica recesiva, asociada a depósitos de hierro en el globo pálido, parte reticulada de la sustancia negra y el núcleo rojo. Importante en la diferenciación de la Acetosis tardía, debido a las hipótesis que se plantean frente a la fisiopatología de esta entidad (33).

También hay que considerar La Corea del embarazo, similar en su fisiopatología a la corea inducida por anticonceptivos orales. La corea observada en el Lupus Eritematoso Sistémico y en la Policitemia Vera.

5.Otros Trastornos del Movimiento.

Hay que considerar entidades como: hipertiroidismo, hipoparatiroidismo; trastorno de la Tourette; distonía de torción; síndrome de Meigle y torticulis espasmódica.

6.Disquinesias " Espontaneas".

La o las disquinesias espontáneas (DE) consisten en movimientos fenomenológicamente similares a los inducidos por AP, en sujetos que nunca han recibido estos medicamentos. La prevalencia de DT ha sido reportada entre un 0 a un 53%, en la revisión de estudios realizada por Casey y Hansen (citada por Gerlach y Casey) , sobre 19 estudios publicados entre 1966 y 1984; los estudios de Gerlach y Casey (25), encuentran una prevalencia para DT relacionada con Ap de 19.8% y para DE de 5.9%.

Kane y Smith en su publicación de 1982 (44), en donde revizan artículos de 1959 a 1979, reportan en relación a la prevalencia de DT en muestras de sujetos que nunca habían recibido tratamiento. Revisan 19 artículos, con una población total estudiada de 11.000 sujetos, encontraron una prevalencia de DE de 5%, en contraste con una prevalencia 20% de DT asociada a AP en una muestra de 35.000 sujetos. Siendo entonces la prevalencia verdadera de DT de 15%. En las muestras estudiadas, muchos de los pacientes tenían diagnóstico de organicidad.

En el estudio realizado por Khot y Wyatt en 1991 (47), hacen una revisión de los estudios previos, postulando que para poder estimar el verdadero riesgo de desarrollar DT asociada al uso de AP, es necesario conocer el riesgo que tienen de desarrollar Diskinesia sin uso de AP. Concluyen que la verdadera rata de DT fué de 20% para todos los grupos excepto para el grupo de 70 a 79 años. La correlación entre DT asociada a Ap y la DE fué baja. Después de los 40 años la prevalencia de DE es lo suficientemente alta para concluir que el diagnóstico de DT tiene movimientos anormales atribuibles a otras cuasas diferentes a los AP.

En la revisión que hacen Yassa y Jeste en 1992 (83), sobre las diferencias de género y DT reportan en relación a DE, una prevalencia de 14.5%, de los hombres 30 de 427, un 7%, y en las mujeres 125 de 639, un 19%.

Se ha reportado la presentación de DE en poblaciones de edad mayor de 45a, en el estudio realizado por Chiu y cols. (13) en una muestra de ancianos reporta una prevalencia de DE de 2.4%. Lo que coincide con los hallazgos de Casey en su estudio sobre DE y Dt de 1985, en donde concluye que la edad es factor para la presentación de DE.

7.Alteraciones del Movimiento en Pacientes con Esquizofrenia.

Antes del desarrollo de AP se había observado la presencia de movimiento involuntarios anormales en pacientes esquizofrénicos, están las descripciones de Kraepelin en 1919 en su obra "Demencia precoz y Parafrenia", de Farran-Ride en el Journal of Mental Science en 1926 "Some symptoms referable to the basal ganglia occurring in dementia praecox and epidemic encephalitis", en donde describen anomalías como tics, masticación, coreiformes y movimientos disquinésicos orofaciales.

Davis y col. en 1992 (18), revisan la relación entre DT y Esquizofrenia tipo II, y citan los estudios de Yarden y DiScipio en 1971, quienes siguen una muestra de esquizofrénicos libres de tratamiento, quienes presentan movimientos involuntarios, y cuya patología se caracterizaba por inicio temprano, curso progresivo, severo deterioro y resistencia posterior a AP ; también están citados los estudios de Owns de 1982, quien no encuentra diferencias en la prevalencia de movimientos anormales de esquizofrénicos con y sin tratamiento; y los estudios de Crow quien describe el síndrome tipo II de esquizofrenia y su relación con DT irreversible. Davis y cols.(18) comparan pacientes con esquizofrenia y DT versus pacientes con esquizofrenia sin DT, encontrando que el grupo con DT tenía más fallas cognitivas, síntomas negativos y alteraciones del pensamieto formal; la asociación fué independiente de otras variables.

La presencia de DE en pacientes con esquizofrenia previa a la introducción de AP sugiere que algunos movimientos anormales pueden representar un aspecto de la historia natural de la enfermedad, según lo sugiere Muscettola y col. en su estudio de 1993 (60), en donde señala que muchos autores han reportado que la presencia de DT es mayor en pacientes esquizofrénicos con falla cognitivas, o con presencia de signos neurológicos suaves, o que enseñan alguna anomalía cerebral o que tienen alterada la función dopaminérgica, lo que nos estaría hablando de una mayor susceptibilidad.

En el estudio de Hegerl y col., publicado en 1995 (37), plantea que esquizofrénicos con alteraciones en el neurodesarrollo, con anomalías micro y macro anatómicas forman un subgrupo, caracterizado clínicamente por pobre ajuste premórbido, inicio temprano de la enfermedad, una incompleta remisión, pobre mejoría, una predominancia del género masculino y un alto riesgo para desarrollar DT.

Waddington y col, en su estudio de 1995 (79), plantea que los pacientes con esquizofrenia y DT tienen alteraciones en el neurodesarrollo, anomalías físicas menores y disfunción cognitiva y anomalías en la estructura cerebral. En su estudio se realizan pruebas neuropsicológicas a pacientes con esquizofrenia y se encontró que los pacientes con DT orofacial presentaban pobre función frontal. Este autor había propuesto que en los pacientes que desarrollaban DT no solo influían en la presentación de sus sintomatología el tipo de tratamiento recibido.

En el estudio de Lohr y Flynn de 1993 (51), esta planteada la alta presentación de Anomalías Físicas Menores (AFM) y trastornos del desarrollo como hiperactividad, autismo, epilepsia, alteraciones en el aprendizaje, también señala que se ha reportado que en un grupo de pacientes con esquizofrenia hay antecedentes de alteraciones perinatales y de anomalías (AFM). El autor postula la relación entre AFM, esquizofrenia y la presentación de DT.

Liddle, Barnes y col. en su publicación de 1993 (51) , encuentran una asociación entre pacientes con esquizofrenia tipo II (relacionada con daño orgánico) y la presentación de DT, tanto orofacial como DT que afecta el tronco. Postula que en la presentación de DT se combinan factores relacionados con la historia de la enfermedad, por lo menos en la esquizofrenia tipo II y el bloqueo de los receptores dopaminérgicos con AP.

E.PATOFISIOLOGIA DE LA DISQUINESIA TARDIA.-

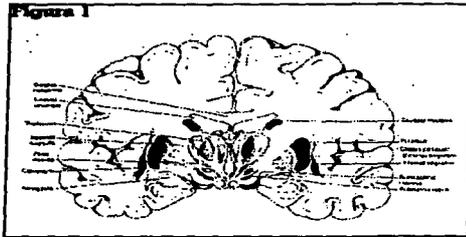
1.SUSTRATO ANATOMOFISIOLOGICO: LOS GANGLIOS BASALES.

Los ganglios basales están constituidos por cinco núcleos subcorticales que participan en el control del movimiento. Sus principales aferencias son de la corteza cerebral y sus eferencias se distribuyen a través del tálamo hacia las cortezas pre- motora y motora.(1, 17).

Los núcleos que forman parte de los ganglios basales son:

- El núcleo caudado y el putamen, que conforman el neo- estriado.
- El globo pálido con su parte interna y externa.
- La sustancia negra con sus partes reticulada y compacta.
- El núcleo subtalámico

Ver figura 1 y esquema 1. (Tomados de 17)



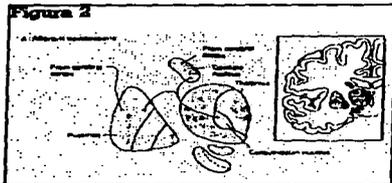
Esquema 1

LOS GANGLIOS BASALES:

NUCLEOS SUBCORTICALES QUE PARTICIPAN EN CONTROL DEL MOVIMIENTO Y FUNCION COGNITIVA

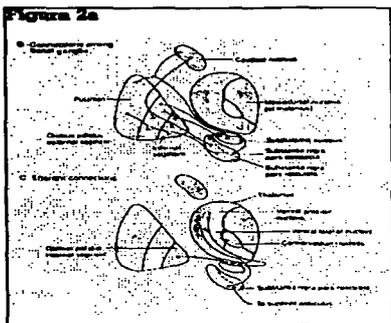
	CAUDARDO	NEO-ESTRIADO	AFERENCIAS
	PUTAMEN		
8 NUCLEOS	GLOBUS PALLIDUS	INTERNO	
		EXTERNO	
	SUST. NIGRA	RETICULADA	EFERENCIAS
	NUC. SUBTALAMICO	COMPACTA	

El circuito motor de los GB esta constituido por aferencias de la corteza motora y del tálamo; conexiones intranucleares como son la vía estriado- palida, la vía estrio- nigral y la vía núcleo subtalámico a globo pálido a sustancia negra; y eferencias hacia área motora suplementaria, corteza y tálamo. Ver figuras 2 y 2a y esquema 2. (Tomados de 17)



Los GB funcionan según un modelo de circuitos, mediados por diferentes neurotransmisores (NT). La información cortical hacia el neo- estriado es excitatoria y esta mediada por neuronas

glutaminérgicas. Dentro del circuito de GB hay dos vías, la vía o circuito directo que tiene proyecciones desde el neo-estriado hacia el globo pálido y la s. negra, desde donde se proyecta al tálamo, vía mediada por los neurotransmisores (NT) GABA y la sustancia P; y la vía o circuito indirecto, que va desde el n. estriado hacia la parte externa del globo pálido y su proyección hacia el n. subtálamico, vía mediada por GABA, encefalinas y glutamato.



Esquema 2

CONEXIONES ANATOMICAS G BASALES

	Proyección	Control Motor	
A. <u>Directo</u>	Corllo-estriada	Mov. Oculares	
	Tálamo al Putamen	Sist. Límbico	
		Corteza Motora	
B. <u>Indirecto</u>	Via estrio-pálida		
	Via estrio-nigral	pallidus-e. nigra	
	Via N. Subst.-gl.		
C. <u>Suplementario</u>	Gl. Pallidus	Corteza	
	Sust. Nigra-reticulada	Tálamo	Corteza motora pre-frontal
			Vías descendentes

Las enfermedades de los GB característicamente producen movimientos involuntarios, estos incluyen: temblor, atetosis, corea, balismo y distonía, los cuales pueden ocurrir juntos y pueden tener un origen similar. Las alteraciones motoras se presentan con signos negativos atribuidos a la pérdida de función y signos positivos causados por la emergencia de patrones anormales de acción neuronal secundaria a la pérdida de su control, que son los característicos de los trastornos de los GB. Los mayores trastornos de los GB son:

- Enf. de Parkinson	Degeneración de vías negro-estriada, n.ra fe, locus c. y n.vago.	Reducción de Dopamina y NE.
- Enf. de Huntington	Degeneración de neuronas colinérgicas y GABA corticales y en estriado.	Reducción en colina acetiltransferasa, ac. glutámico y GABA.
- Balismo	Daño en n. subtalámico.	
- DT	Alteración en receptores dopaminérgicos, con hipersensibilidad a dopamina y a sus agonistas.	

2. ANTIPSICÓTICOS.-

a. Características Generales.

Los medicamentos antipsicóticos (AP) son sustancias químicamente heterogéneas que producen efectos farmacológicos similares: sedación, mejoría de síntomas psicóticos,

trastornos motores, efectos antiheméticos y alteraciones endocrinas; su mecanismo de acción se debe a un bloqueo en los receptores dopaminérgicos (D). (16, 62).

Diferentes tipos de AP han sido introducidas en los últimos 35 años, de ellos solo la Clozapina ha demostrado ser más efectivos que los otros AP. Se definen según la potencia en alta y baja, los AP de alta potencia como el haloperidol comparados con los baja potencia, producen menos sedación, menores efectos anticolinérgicos, y pocos efectos cardiovasculares, pero producen más efectos parkinsonicos agudos. (62, 81).

La distinción entre AP típicos y atípicos, usualmente se refiere a a la habilidad del medicamento de producir una acción antipsicótica sin producir efectos secundarios extrapiramidales (SEP) como parkinsonismo y acatisia. Otras características son: no incrementan los niveles séricos de prolactina, una superior eficacia para el control de síntomas positivos, negativos y desorganización y la evidencia de no producir DT o distonías secundarias a su administración. Estas características son cumplidas por la clozapina; medicamentos como risperidona y remoxipride producen (a dosis bajas) pocos SEP, pero elevan los niveles de prolactina (55, 81).

Aún después de más de 30 años de uso de AP y de investigaciones básicas y clínicas, no hay un esquema definitivo de dosis y curvas de respuesta para estos medicamentos. Sin embargo la mayoría de los autores recomiendan dosis equivalentes de clorpromazina (CPM) entre los 400 a 600 mg/d (81).

Durante los años 70 se utilizaron dosis altas de AP de alta potencia, buscando rápidas mejorías y control de síntomas severos o resistentes, investigaciones como las de Baldessarini y Cohen (4), concluyeron que dosis moderadas de AP eran tan efectivas como dosis mas altas y mucho más seguras (Dosis bajas menores de 250 mg/CPM, moderada 300 a 600 mg/CPM y dosis altas mayores de 800 mg/CPM).

Los estudios de Levinson, Van Putten y Rifkin corroboran los hallazgos de Baldessari y cols., en investigaciones con dosis diferentes de AP, encontrando una mayor respuesta que al placebo de manera significativa con dosis desde 250 mg/CPM, con mejores respuesta entre 400 a 600 mg/CPM y con dosis mayores mejor respuesta que con placebo pero no mejores respuesta que a dosis menores de AP (81).

Uno de los debates actuales sobre el uso y manejo de AP, es el encontrar un equilibrio entre beneficios y riesgos, considerando la tasas de recaídas de pacientes psicóticos (en especial esquizofrenicos) versus la suspensión del tratamiento, la interrupciones periódicas o el hallar dosis "mínimas necesarias" que permitan el control de la sintomatología y produzcan la menor cantidad posible de efectos secundarios. (3, 27, 40, 70).

b.Efectos Secundarios Extrapiramidales (SEP).

Se habla de efectos secundarios extrapiramidales, o síntomas extrapiramidales secundarios al uso de AP, agudos o tempranos y los tardíos. En los agudos se encuentran: el síndrome parkinsoniano medicamentoso, las distonías de torción y la acatisia; y en los tardíos se encuentra la DT.

Como vimos a nivel de ganglios basales, un predominio del sistema colinérgico dará síndromes hipoquinéticos o parkinsonianos y el predominio del sistema dopaminérgico dará origen a síndromes hiperquinéticos. Los AP actúan a nivel de ganglios basales, sobre los receptores dopaminérgicos, bloqueando su acción y permitiendo un predominio de la activación de los sistemas colinérgicos estriales. De esta manera la acción colinérgica da origen a síndromes hipoquinéticos o parkinsonianos, de manera aguda. Y se ha postulado que el bloqueo crónico de los receptores D producen una hipersensibilidad dopaminérgica que da origen a un síndrome hiperquinético (62).

3.HIPOTESIS SOBRE LA PATOFISIOLOGIA DE DISQUINESIA TARDIA.-

No hay una evidencia directa de alguna patología en el sistema nervioso central que explique la DT. Ningún prueba directa que identifique el proceso neuropatológico, o una neuroimagen concluyente, tampoco los estudios de líquido cefalorraquídeo o estudios postmortem de receptores han enseñado conclusiones consistentes. La manera como se

explica su fisiopatología es con evidencia indirecta. Se expondran en seguida las hipótesis más consistentes.

a.Hipersensibilidad Dopaminérgica.

La hipótesis de la hipersensibilidad dopaminérgica es la conceptualización que con más consistencia se ha planteado en el estudio de DT.

i.La DT se produce por un incremento en la sensibilidad a la dopamina en el sistema nigro- estrial dopaminérgico secundario al bloqueo crónico de los receptores producido por los AP. Hipótesis que se apoya en el modelo de hipersensibilización secundario a denervación y a modelos animales (roedores y primates) en los cuales se encuentra comportamiento estereotipado y movimientos involuntarios secundarios a la administración y discontinuación de AP, asociandose estos cambios a alteraciones bioquímicas, por un incremento del número de receptores D2. Sin embargo la supersensitividad inducida por AP se daría en todos los pacietnes, sin embargo solo algunos pacientes desarrollan DT. (8, 25, 42, 52, 78).

ii.La DT se produce por una perdida de balance entre los receptores dopaminérgicos D1 y D2 en los ganglios basales. En esta hipótesis se involucran la hipersensibilidad de los receptores D2 y el rol de los receptores D1, teoría sostenida a partir de los estudios con clozapina, que actua fundamentalmente sobre receptores D1, confirmado por su falta de

efectos SEP, por la ausencia de efectos de supresión en investigaciones en roedores y por estudios con tomografía de emisión de positrones (PET) (26, 42).

iii. También soportan la hipótesis de la hipersensibilidad dopaminérgica los hallazgos sobre la acción de los antagonistas dopaminérgicos sobre la DT, estos suprimen la sintomatología, mientras que los agonistas dopaminérgicos usualmente agravan los síntomas de DT. (42, 52).

b. Neurotoxicidad.

Se ha postulado que la DT es secundaria a una neurotoxicidad, debida a los radicales libres que se producen en el metabolismo de las catecolaminas, relacionado con el uso crónico de AP. Los ganglios basales, debido a su alto metabolismo oxidativo, pueden ser particularmente vulnerables a la peroxidación en la membrana lipídica, debido al incremento en el metabolismo de las catecolaminas alterado por los efectos de los AP. (8, 42, 48). Hipótesis de la que se deriva el uso de vit. E en el tratamiento para DT por su acción antioxidante (74).

c. Insuficiencia GABA.

Otra hipótesis que se plantea es sobre la intervención del ácido gamma- amino butírico (GABA), en donde se produciría una deficiencia de este NT en el sustrato

neuroanatómico que controla los movimientos; Gale en 1980 (22), plantea como la alteración en los receptores dopaminérgicos, puede alterar la función GABA, hipotetizando una reducción en la sustancia nigra en el tono GABAérgico inhibitorio con un posible incremento en la liberación de neurotransmisores excitatorios como la sustancia p. Hipótesis ampliadas por Gunne y cols. en 1984 (34) y Nguyen y cols. en 1984 (61).

d.Otras Hipótesis Químicas.

Se han postulado otras hipótesis, entre ellas la intervención del sistema noradrenérgico (NE), relacionada con los hallazgos sobre la actividad de la dopamina b- hidroxilasa que es mayor en pacientes con DT en relación a pacientes sin DT. Autores como Glazer en 1989 (28), revizarón los niveles de MAO plaquetario en pacientes que recibían tratamiento con AP, encontraron una relación inversa entre actividad de MAO y prevalencia de DT; también investigaron la intervención el sistema NE revisando niveles de séricos de dopamina, uso de Yohimbina y cambios sobre el metabolito de dopamina (MHPG) al discontinuar la medicación con AP. Sus resultados no fueron concluyentes, pero si abrieron vías de investigación.

Los autores Seibyl y cols. (72), plantean la participación del sistema serotoninérgico en la fisiopatología de la DT, basados en estudios pre-clínicos postulan: que el sistema serotoninérgico influye sobre el comportamiento motor, posiblemente modulando la

función dopaminérgica, una de las bases en que sustentan su planteamiento es a partir de la acción de la clozapina sobre receptores serotoninérgicos.

Otras hipótesis hacen énfasis en un papel del metabolismo y de una alteración nutricional, apoyados en los hallazgos sobre la disminución temporal de los movimientos anormales en DT con cambios en la ingesta de fenilalanina; también se han observado una mayor presencia de DT en pacientes con diabetes melitus que reciben tratamiento con bloqueadores dopaminérgicos. (23, 25, 82). En estudios pre-clínicos, con animales diabéticos se ha encontrado que la hiperglicemia disminuye la transmisión dopaminérgica e incrementa la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos post-sinápticos. En los humanos se postula que la hiperglicemia conlleva cambios macro y micro vasculares, lo que altera las membranas vasculares e incrementa el riesgo de enfermedad cerebrovascular y de infartos a nivel de ganglios basales, según los plantean Ganzini y cols. (23) y Woerner y cols. (82).

Se han encontrado algunas evidencias de la participación del sistema colinérgico, como lo señalan autores como Wirshing y cols (80), y el rol probable que pueden jugar neuropeptidos como la colesistoquinina, la sustancia p y el hierro (22, 25). Se ha postulado que la nicotina incrementa la síntesis y liberación de dopamina en el sistema nigro-estrial, en estudios con animales, a partir de ello se ha postulado como un mecanismo que contribuye a la presentación de DT en pacientes que reciben AP y que son fumadores (56, 84).

Autores como Gold y Lenox en su trabajo de 1995 (35), señalan la importancia del exceso de hierro en los ganglios basales y la presencia de alteraciones del movimiento; el síndrome de Hallervorden- Spatz, la enf. de Parkinson, la enf. de Pick y la enf. de Alzheimer, cursan con depósitos de hierro a nivel de los ganglios basales, además se ha demostrado la acción quelante de los AP, que promueve los depósitos de hierro a nivel central o inhibe la deplesi3n cuando hay deficiencia periférica de hierro. (33).

Algunos autores han postulado la participaci3n de los estr3genos como un elemento protector frente a la posibilidad de desarrollar DT, y como se ausencia puede intervenir en el incremento de DT que se encuentra en mujeres mayores de 45a, así una declinaci3n de los niveles de estr3genos asociado a un incremento de los receptores de dopamina, hipótesis que se apoya en estudios pre-clínicos en donde el oestradiol se relaciona con propiedades antidopaminérgicas (2,9).

Estudios como los de Dixon y cols. (20) y Duke y cols. (21) encuentran al consumo de alcohol como factor de riesgo para la presencia de DT, se plantea que ello es debido a los efectos neurotóxicos de la sustancia a nivel del hipocampo, cuerpos mamilares, corteza cerebelar en animales, y los hallazgos en humanos de atrofia cortical.

e.Anomalías Estructurales.

Cambios en la densidad de de receptores postsinápticos en la cabeza del núcleo caudado en estudios con microscopía electrónica en animales. Los estudios de neuroimágenes no han sido consistentes en sus hallazgos (42). Un estudio desarrollado por Juckel y col. (37), en 1994, en donde miden Potenciales Evocados con amplitud P3 (P300), reportó que pacientes quienes desarrollaron DT tenían una medición más pequeña de P300, relacionandolo con alteraciones en el neurodesarrollo con macro y micro anomalías anatómicas.

F.EPIDEMIOLOGIA-

1.Prevalencia.

La prevalencia estimada indica cuantos individuos en una población dada son afectados por una condición en un específico lapso de tiempo (el número de casos que existen). En general, los estudios sobre prevalencia han ayudado a identificar a la población en riesgo, sugieren cuales son los factores que contribuyen a sufrir dicho riesgo y a enriquecer la visión sobre el problema estudiado (3).

La prevalencia de DT varia ampliamente de 0.5% a 70%, esta variación refleja como los estudios realizados han utilizado distintos tipos de muestras, de criterios de selección y evaluación, tratamientos recibidos etc. Unas cifras realistas de **prevalencia de DT esta entre 15% a 20%**. Hay grupos de alto riesgo, como es la población geriátrica, en donde la **prevalencia va hasta un 70%**. (8).

En 1980, The Task Force de la APA (3) sobre los efectos tardíos de los medicamentos AP hizo público su reporte sobre DT, en donde hacia un recuento sobre las manifestaciones clínicas del padecimiento, patofisiología y una revisión sobre los estudios epidemiológicos realizados en las dos décadas anteriores, reportando datos sobre prevalencia, incidencia y probables factores de riesgo. Señalando también las dificultades metodológicas para realizar comparaciones entre los diferentes estudios debido a la falta de unificación de criterios diagnósticos y de métodos de medición y evaluación. Cita los estudios de Baldessarini en 1974, de Fann y cols. en 1977 y de Asnis y cols. en 1977, con **prevalencia desde 10% a 50%**. Señala como "verdadera" **prevalencia entre 10% y 20%**.(3).

En 1982, Kane y Smith, publican su trabajo sobre DT (44), revisando la literatura aparecida entre 1959 y 1979, sobre prevalencia y factores de riesgo. Los autores citan 56 estudios en donde se revisó la prevalencia de DT en poblaciones expuestas a AP y 14 estudios con 19 poblaciones que no habían estado expuestas a AP. El total de los pacientes revisados fué de 34.555 con un tamaño de la muestra promedio de 617. Encontraron una

prevalencia de 20% en la población expuesta a AP y una **prevalencia de 5%** en poblaciones no tratadas o diskinesias "espontaneas".

Uno de los trabajos más citados en la literatura sobre DT, es el elaborado por Woerner y cols. y publicado en 1991 (34), donde estudian la prevalencia del padecimiento en una población amplia y variada. En un hospital abierto con población joven la **prevalencia fué de 13%**, en un hospital para veteranos de guerra la **prevalencia fué de 23%** y en hospital estatal la **prevalencia fué de 36%**. Como datos estimados, en la muestra total de 1441 pacientes examinados la **prevalencia fué de 19.6%**.

En 1991, Richardson y cols. (65), realizan un estudio para determinar la prevalencia y los factores de riesgo de movimientos anormales involuntarios relacionados con AP en un grupo de niños y adolescentes hospitalizados. Evaluaron la presencia o ausencia de SEP, acatisia y DT en 104 sujetos hospitalizados en un curso de 6 meses. La **prevalencia fué de 12%** en 41 sujetos tratados con AP.

En el estudio realizado por McCreddie y cols. y publicada en 1992 (54), reportan una **prevalencia de DT de 29%**. El estudio fué realizado en la población de Nithsdale, y fueron examinados 146 pacientes, el 88% de todos los pacientes con esquizofrenia de este lugar.

En la revisión que realizaron Yassa y Jeste en 1992 (83), analizaron 76 estudios publicados entre 1964 y 1989, en donde se había estudiado la prevalencia de DT, su foco de interés fué la diferencias de género. La prevalencia de DT fué de 24.2%, en una muestra de 39.187 pacientes y la prevalencia en mujeres fué de 26.6% y en hombres de 21.6%, significativamente más alta en mujeres.

En 1992, Muscettola y cols. (60), publicaron un estudio en donde midieron la prevalencia y los factores de riesgo para DT persistente en una muestra de 1745 pacientes psiquiátricos hospitalizados y ambulatorios en Italia. La prevalencia de DT persistente fué de 19.1%, la prevalencia de DT oro-buco-lingual fué de 13.0%.

En 1995, Miller y cols. (57), publicaron su estudio realizado en Austria, con pacientes hospitalizados. En 1982 fueron examinados 861 pacientes, en 1992 fueron re-examinados 270 pacientes los cuales aún continuaban hospitalizados. La prevalencia en 1982 fué de 3.7% y de 12.7% en 1992.

Chiu y cols., publicaron en 1992 (13), su estudio sobre prevalencia de DT en una muestra de personas mayores, chinas habitantes de Hong- Kong. Ellos encontraron una prevalencia de DT de 25.9% y una prevalencia de D Espontanea de 2.4%. Su muestra fué de 572 sujetos quienes habían recibido tratamiento con AP, con diagnósticos de esquizofrenia 7.5%, t. afectivos 23.8%, demencia 38.1% y otros 30.6%; el 72% de la muestra tenía historia de accidente cerebro vascular.

En 1993, Jeste y Caligiuri (38), realizan un estudio sobre la presentación de DT en **pacientes de más de 45 años**. Hacen una revisión de la literatura y encuentran una **prevalencia de 24%** en pacientes crónicamente tratados con AP. Señalan las prevalencias encontradas en las diferentes décadas: **13.5%** durante los años 60; **28.6%** durante los años 70 y una **prevalencia de 25.1%** durante los años 80.

En el estudio publicado por Sweet y cols. (77), en 1995, encuentran en su muestra de 386 **pacientes geriátricos que 74, o sea el 19.2%** tuvieron un diagnóstico de DT. Señalan estudios en donde la **prevalencia de DT en pacientes geriátricos varían de 30% a 50%**, cambia si los **pacientes son residentes en hospitales psiquiátricos o en casas de cuidados**; varía también entre **pacientes institucionalizados y pacientes integrados a la comunidad**.

Cohen y cols., realizaron un estudio, publicado en 1991 (15), en donde compararon la **prevalencia, factores de riesgo y localización de DT en pacientes con retardo mental versus pacientes con esquizofrenia**. Ellos señalan que la **prevalencia de DT descrita en la literatura para pacientes con retardo mental que reciben AP varía entre 29% a 36%**. En su estudio reportan una **prevalencia de 17% para retardados mentales y para pacietnes con esquizofrenia la prevalencia fué de 47%**.

Según Gold y Lenox (33), y Levin y cols.(50), la acatisia se desarrolla en aproximadamente 20 a 25% de pacientes que reciben AP, y "un pequeño" porcentaje de estos pacientes experimentara una forma crónica, refractaria a tratamiento.

Sachved (66, 67), reporta en sus sobre distonia tardía señala una prevalencia de 1 a 2% en pacientes psiquiátricos crónicamente hospitalizados y una prevalencia de 1% en pacientes esquizofrénicos no hospitalizados según estudios previos de Keegan y Druckman.

2.Incidencia.

La incidencia se refiere al número de nuevos casos que ocurren en una población dada en un intervalo específico de tiempo, esta medición permite conocer de manera prospectiva un fenómeno, aprender su comportamiento y evaluar de manera mas adecuada los factores de riesgo. Permite estudiar poblaciones con diferentes diagnósticos, características demográficas e historia de tratamiento, generando información aplicable a todos los pacientes que reciben AP. La incidencia de DT es de 3% a 5% por año, según lo reportan la mayoría de los estudios. (3, 8).

En 1979, Chouninard y cols. (14), en un estudio realizado con una muestra de 261 pacientes externos, 138 hombres y 123 mujeres, con edades entre 19 y 67 años,

encontraron una incidencia de 31%. Los pacientes estudiados tenían un promedio de 8.8 años en los hombres y 9.7 años en las mujeres de tiempo de toma de AP.

El reporte del Task Force de la APA sobre efectos tardíos de los medicamentos AP publicado en 1979, no refiere datos sobre la incidencia. El reporte del mismo grupo en 1992 incluye los estudios de Kane y cols. en los años 1984, 1986 y 1986 (3, 34, 38), quienes reportan una incidencia de 5% el primer año, 10% al segundo año, de 15% al tercer año y de 19% después de 4 años de recibir tratamiento con AP. La incidencia para el 5 año fué de 23% y al 6 año fué de 26%. Este estudio se realizó evaluando a 850 pacientes, durante 5 años, con mediciones cada 3 meses, ya con escalas estandarizadas.

También es citado en la literatura el trabajo de Yassa y cols, aparecido en 1984 (3,34), en donde reportan un estudio prospectivo que incluyó a 108 pacientes, 55 hombres y 53 mujeres, quienes fueron evaluados durante 2 años. El 65% de los pacietnes tenían el diagnóstico de esquizofrenia. El estudio reportó una incidencia de 7.4% para DT persistente.

En 1993 fueron publicados los resultados del Estudio de Yale de DT, esta fué una investigación realizada en el Centro de Salud Mental de Connetcticut en New Haven, en la que se evaluaron a 398 pacientes psiquiátricos externos con tratamiento de mantenimiento con AP. Los sujetos fueron examinados cada 6 meses para síntomas de DT y habían sido seguidos desde 1985. La publicación de Morgensten y Glazer (58) ,

presenta la evaluación de 362 sujetos, evaluados dos veces, con una edad media de base de 41 años, 53% fueron mujeres y 25% no blancos; 41% de la muestra había estado hospitalizada 5 o más veces; el promedio de duración de exposición a AP fué de 6.1 año y la media de edad de primera exposición fué de 26 años. Hasta julio de 1990 había 62 nuevos casos de DT, con una **rata de incidencia de 0.053 por año** y un riesgo de 20% a los 5 años.

En 1993, Glazer y cols. (31), realizan un nuevo análisis sobre los datos del Estudio de Yale para DT, añadiendo que el riesgo (**incidencia acumulada**) de desarrollar DT después de 5 años de exposición a AP es de **32%** , después de 15 años es de **57%** y después de 25 años es de **68%**.

En el estudio realizado por Chakos y cols. que publica en 1996 (10), es un estudio prospectivo de 118 pacientes en su primer episodio psicótico vírgenes a tratamiento o con menos de 12 semanas de recibir AP; seguidos durante 8 años, encontraron una **incidencia acumulada de DT presuntiva de 6.3% al 1 año de seguimiento, 11.5% después de 2 años , 13.7% después de 3 años y 17.5% después de 4 años.** DT persistente tuvo una **incidencia acumulada de 4.8% en el 1 año, 7.2% a los 2 años y 15.6% a los 4 años.**

Los estudios de presentación de DT en poblaciones por encima de los 45 años reportan incidencias más altas. El estudio realizado por Saltz y cols., publicado en 1991 (68), señala una **incidencia de 31%** después de 43 semanas de tratamiento con AP. Ellos

estudiaron a 215 sujetos mayores de 55 años, con un rango de edad entre 57 y 99 años, de ellos 72% fueron mujeres; 67% de los pacientes con diagnóstico de síndrome mental orgánico y 42% con diagnóstico psiquiátrico.

El estudio realizado por Harris y cols. (36), en el Centro Médico de Veteranos asociado a la Universidad de California reporta una alta incidencia de DT en pacientes mayores de 45 años. En el primer reporte publicado en 1992 (36), con una muestra de 68 pacientes, con un tratamiento con AP de seis meses, se encontró **una incidencia acumulada para DT de 27%** (con un IC 95% de 14% a 40%). Un segundo reporte en 1993 (38), con una muestra de 204 pacientes, que incluía los 68 pacientes evaluados previamente, con una edad promedio de 66 años, con 83% de hombres; con diagnósticos de demencia 26%, esquizofrenia 21% y trastornos afectivos 17%. Encuentran una **incidencia de DT 33.3%**, después de 12 meses de tratamiento.

Una nueva publicación del estudio citado en 1993 (40), con una muestra de 236 pacientes, señala una **incidencia acumulada para el fin del primer año de seguimiento de 26%** (con un IC 95% de 23% a 30%). El reporte final de estudio fue publicado en 1995 (39), con una muestra de 266 pacientes con una duración media de 21 días de exposición a AP, reportan una **incidencia acumulada de 26% después de 1 año, 52% al 2 año y 60% al 3 año.**

3. Factores de Riesgo.

El poder determinar cuales son los factores de riesgo que pueden contribuir con la vulnerabilidad individual para la presentación de DT ayudarían a predecir la presentación de esta patología y a desarrollar estrategias preventivas. Los factores de riesgo que son señalados de manera mas constante en la literatura especializada son: edad, género, diagnóstico psiquiátrico y variables relacionadas con el tratamiento con AP y tratamientos conjuntos.

a. Edad.-

La DT se incrementa con la edad, de 5 a 10% en pacientes menores de 40 años, hasta un rango de 50 a 70% en la vejez. A su vez, la edad avanzada esta asociada con mas severos y persistentes casos de DT.

En el estudio de Chouinard y cols. de 1979(14), encuentran una alta incidencia de DT en pacientes viejos, con largo tiempo de hospitalización, con tratamiento con AP y pobre respuesta a ellos. Señalan a la edad como la variable con mayor poder predictivo de la incidencia del trastorno ($p < .001$).

En el reporte del Taks Force de 1980 (3), señala que los pacientes viejos tienen mayor riesgo de presentar DT, cita a los estudios de Smith y cols. con pacientes esquizofénicos

hospitalizados, que reportan un incremento lineal de edad con prevalencia de DT y severidad (3). En el estudio de revisión de la literatura especializada, realizado por Kane y Smith en 1982 (44), ellos encuentran en relación a la edad y la presentación de DT; de un total de 30 estudios revisados en donde se incluye la variable de edad, encuentran 13 reportes con significancia estadística de asociación entre incremento de la edad y aumento de las ratas de prevalencia de DT, también señalan la relación de edad y severidad.

Koth y Wyatt en su publicación de 1991 (47), encuentran que tanto la disquinesia espontánea como la DT, tienen una mayor presentación en relación a la edad. Encontraron que hay una mayor prevalencia de DT conforme se incrementa la edad, tanto en pacientes con una tiempo largo de toma de AP como en quienes tenían un tiempo máximo de 3 meses de recibir el medicamento. Al dividir por décadas la edad de la muestra hay un incremento en desde la década de 50 a 59, creciente hasta la década de 70 a 79, para disminuir en la década de 80 a 89 años.

En el trabajo, ya citado, de Muscettola y cols.(60), encontraron una mayor presentación de DT al ir aumentando la edad, del total de pacientes con DT, 34 estaban entre los 18 y los 39 años, 141 entre los 40 y los 60 años y 137 eran mayores de 60 años. Al analizar los datos se encuentra que para esta variable hay un riesgo significativo de presentar DT con el incremento de la edad y un mayor riesgo al combinar la edad con otros factores de riesgo como género y dosis de AP.

En la revisión de 76 estudios sobre la prevalencia de DT, que realizaron Yassa y Jeste (83), encontraron que la mayor prevalencia se presentó en los pacientes entre 50 y 70 años, en los hombres disminuía después de los 70 años y en las mujeres se seguía incrementando. Únicamente 20 estudios presentaban medias de edad de hombres y mujeres, para poder relacionar edad y género como factores de riesgo de DT, encontrando que las mujeres tenían más edad en todos los estudios y no hubo diferencias de severidad entre géneros.

En el Estudio de Yale, Morgenstern y Glazer (58), encontraron que la incidencia de DT fué afectada positivamente por la edad; de los sujetos estudiados 135 eran menores de 35 años, 133 estaban entre 35 y 49 años y 94 eran mayores de 50 años. Siendo el riesgo relativo para mayores de 50 años tanto en datos crudos como ajustados estadísticamente significativo.

Los hallazgos presentados en la publicación del estudio de Miller y cols. (57), en donde estudian la prevalencia de DT en una población en Austria, ellos encuentran como factor de riesgo para desarrollar DT a la edad ($p=.0410$).

En la mayoría de los estudios realizados en poblaciones de mayores de 45 años, al analizar los factores de riesgo, la edad aparece como un factor de relevancia, también como ya se señaló, en estos estudios la incidencia y prevalencia de DT es significativamente mayor que en poblaciones de menor edad (36,38, 39, 40, 68). En el

estudio de Saltz y cols. (68), en una muestra de 215 sujetos, mayores de 55 años, como ya se citó, la incidencia de DT fué de 31% a las 43 semanas de recibir tratamiento con AP, incidencia mayor que para poblaciones de menor edad. Sin embargo los autores señalan un decremento significativo con el incremento de la edad.

En el estudio prospectivo realizado por Harris y cols. (36, 39, 40), en pacientes mayores de 45 años, señalan en los diferentes reportes un alto riesgo de DT en pacientes mayores. El reporte final de este estudio, señala una incidencia de 26%, 52% y 60% después de 1, 2 y 3 años respectivamente, como se señaló anteriormente, estos resultados concluyen una mayor presentación DT con el incremento de la edad, y como una contribución importante, señalan la presencia del fenómeno después de un tiempo de exposición al medicamento menor (1 mes) a diferencia de poblaciones mas jovenes en donde se requiere un tiempo de exposición mínimo de 3 meses.

b.Género.-

Los investigadores en el área han encontrado de una manera más o menos estable datos relacionados con la variable sexo o género, en donde se ha establecido una mayor prevalencia de DT severa en mujeres mayores. Se ha tratado a partir de estos datos de encontrar explicaciones, por ejemplo la relación de los estrógenos sobre el sistema

estriado; también se ha postulado la relación entre ser mujer y tiempo de hospitalización, dosis de AP y tiempo de exposición a AP y gravedad de la sintomatología.

En la publicación de Kane y Smith de 1982 (44), en su artículo de revisión, encontraron en una muestra de 15.000 pacientes, que la prevalencia de DT fué más alta en mujeres. Esta mayor presentación del fenómeno en mujeres se relaciono con edad y con la severidad de los criterios diagnósticos usados para definir DT.

En el estudio de Saltz y cols (68), publicado en 1991, en el cual valoran la incidencia de DT en una población de pacientes mayores de 55 años, no encuentran que este relacionada la incidencia con género.

Quizas el estudio más importante que se ha hecho sobre la relación de DT y género es el realizado por Yessa y Jeste en 1992 (83) , donde analizan 76 estudios sobre prevalencia de DT publicados hasta 1989 y cuyo foco principal fué la diferencia de género. La muestra total incluida fué de 39.187 sujetos; la prevalencia de DT fué estimada en 24.2%, la prevalencia en hombres fué estimada en 21.6% y en mujeres fué de 26.6%. La prevalencia varió en cada década, en los años 60 fué de 13.5% con 9.6% para los hombre y 15.6 para las mujeres; en los años 70 la prevalencia fué de 28.6% con 25.0% en hombres y 33.1% en mujeres; y durante los años 80 la prevalencia fué de 25.1% con 23.5% para hombres y 27.1% para mujeres.

Yessa y Jeste en su estudio, revisarán la interacción entre género y edad, severidad, manifestaciones del padecimiento y la presentación de D espontáneas. En relación a edad y género, encontraron que la muestra de mujeres tenía mayor promedio de edad que el promedio de edad de los hombres, entre 5 y 10 años. Y en seis estudios que establecieron prevalencia de DT según grupos de edad y género, reportaron un incremento de la presentación de DT según edad en las mujeres pero no en los hombres. Sobre la relación de género y severidad, dentro de los estudios realizados por los autores, hay discrepancias, unos estudios reportan mayor severidad en mujeres, otros igual y otros una mayor severidad en hombres, una de las dificultades en el análisis de esta relación es la falta de claridad de diagnóstico de severidad utilizada por los diferentes estudios (83). En relación a manifestaciones de DT, los estudios reportan mayor presencia de movimientos generalizados. Y sobre la prevalencia de D Espontánea no se reportaron diferencias.

En el estudio, ya citado, de Muscettola en 1992 (60), en su análisis de factores de riesgo encontraron una interacción significativa entre presencia de DT y ser mujer y se incrementaba el riesgo al combinar las variables de sexo y edad. También Jeste y Caligiuri, en 1993 (38), encuentran una relación entre la presencia de DT y género y edad, con una mayor prevalencia de DT en mujeres entre 50 y 70 años, mayor que en los hombres, y continuaba siendo riesgo aún después de los 70 años mientras que para los hombres mayores de 70 años disminuye el riesgo de desarrollar el padecimiento.

c. Características del Tratamiento con AP.

La aparición de los primeros pacientes con DT secundaria a AP, se comenzó a describir en la literatura aproximadamente a los 5 años de la introducción de estos medicamentos. En los estudios que se han realizado para establecer la relación entre AP y aparición de DT se ha encontrado que se pueden presentar alteraciones del movimiento sin la condición de AP, disquinesias espontáneas, y que no todos los pacientes que reciben AP desarrollan DT. Se han descrito factores de riesgo que contribuyen a que el fenómeno se presente o no (edad, sexo, uso de otros medicamentos, organicidad, diagnóstico psiquiátrico), pero en relación a las características del tratamiento mismo no son tan claras las conclusiones: en cuanto que dosis, que vía, que tiempo de exposición son necesarios para que se produzca el fenómeno.(3, 34).

Potencia y Tipo de AP. En los estudios realizados en los últimos 20 años se ha encontrado relación de DT con AP de alta y de baja potencia. En el reporte de Chouinard y cols., en 1979 (14), sobre factores relacionados con DT, describe en relación a la potencia de los AP usados, encuentra que los pacientes tratados con flufenazina oral o parenteral, tendían a tener una más alta incidencia de DT.

En el estudio de Kane y Smith de 1982 (44), en relación al tipo de AP según su potencia reportan: todos los AP utilizados producen DT. En la revisión que hacen estos autores de la bibliografía encuentran que de los estudios publicados entre 1959 y 1979, solo 15

estudios especifican la potencia y otras características del AP utilizado y solo 5 estudios reportan diferencias de presentación de DT según esta variable, relacionados todos con el uso de flufenazina.

En el estudio de Jeste y cols, de 1995 (39), realizada en pacientes mayores, reportan que el uso de neurolépticos de alta potencia esta relacionada con la aparición de DT y recomiendan evitar el uso de estos medicamentos en pacientes con más de 45 años.

En el estudio de Muscettola y cols, de 1992 (60), no encontraron diferencias entre aparición de DT y potencia del AP. El reporte de Chiu y cols.(13) en 1992, en una población china de Hong Kong, reporta que no hubo diferencias entre la presentación de AP y la potencia del AP utilizado. El estudio de Jeste y Caligiuri de 1993 (38), reporta que no hay diferencias substanciales entre la potencia de AP y la aparición de DT. Lo reportado por Morgenstern y Glazer (58), en el Estudio de Yale para DT, es que no hubo asociación significativa entre la potencia del AP utilizado y la presencia de DT.

En cuanto al tipo de AP (típico vs atípico) se ha encontrado de manera clara que hay una marcada diferencia entre los dos grupos, los hallazgos clínicos han sido conclusivos en relación a la muy baja incidencia de DT secundaria al uso de clozapina y de sulpiride. En el estudio de Kane y cols. (45) publicado en 1993, concluyen que no pueden asegurar que la clozapina no produzca DT, pero que el riesgo es mucho menor que con los AP típicos.

En el estudio de Chengappa y cols. (11), publicado en 1994, reportan que el uso de clozapina esta asociado a una menor prevalencia de acatisia, a una mejoría de los síntomas de DT relacionados con AP típicos y a una menor prevalencia de DT.

Dosis. No ha sido posible establecer una relación significativa entre dosis usada de AP y la aparición de DT. Quizá esta dificultad esta relacionada con los mismos obstáculos que se han encontrado para establecer la relación de dosis respuesta, y a que la mayoría de los pacientes que reciben AP no presentan el padecimiento.

Los estudios realizados por Baldessarini y cols.(4, 5) en 1984 y 1988, dan una guía de la posible realción entre la dosis de AP y la presencia de efectos secundarios, incluida DT. Los autores señalan en un primer estudio, la tendencia de utilizar dosis más altas de AP de alta potencia versus AP de baja potencia según sus equivalentes de CPM. y establecen una posible relación entre las altas dosis usadas y un incremento en la prevalencia de DT. En el segundo estudio, los autores hacen una revisión de la literatura sobre dosis usadas de AP, concluyen que las dosis moderadas son más efectivas y más seguras que dosis altas y que producen menores efectos secundarios tempranos y tardíos.

Otros estudios clínicos reportan alguna relación entre dosis de AP y presencia de DT. Chouinard y cols.(14) señalan la presencia mayor de DT en pacientes que tuvieron poca respuesta al tratamiento y por lo cual habían recibido dosis altas de AP. En el estudio

de Kane y Smith (44), está reportado una correlación entre dosis máxima diaria de AP y la presencia de DT facial y más alta severidad de la misma.

En el estudio de Muscettola y cols. (60), encuentran relación entre dosis altas y presentación de DT. Los autores señalan que en Italia, lugar de realización del estudio, se usan dosis menores de AP que en Norteamérica, y que hay una menor prevalencia e incidencia de DT. En el Estudio de Yale de DT, los autores, señalan una relación significativa entre aparición de DT y dosis altas de AP.

En el estudio realizado por Harris y cols. (39), en población mayor de 45 años, encontraron una relación significativa entre dosis altas de AP y la presencia de DT. En el estudio sobre el tratamiento de mantenimiento para pacientes esquizofrénicos, Schooler (70) propone el uso de dosis bajas de AP, buscando prevenir las recaídas y disminuir los riesgos para DT, concluye que el manejo de dosis bajas influye en la disminución de presentación de DT.

En el estudio realizado por Chakos y cols. (10), publicado en 1996, en donde estudian la incidencia y correlatos de DT en pacientes en el Primer Episodio de Esquizofrenia, encontraron que junto con una pobre respuesta al tratamiento con AP, la dosis de dichos medicamentos son factores importantes en el desarrollo de DT, plantean que un incremento de cada 100 mg/CPM en la dosis resulta en un incremento de 6% en el riesgo de DT presuntiva.

Tiempo de exposición a AP. Se ha reportado de manera variable la relación entre la presencia de DT y el tiempo de exposición a AP, desde lo señalado por Kane y Smith (44), quienes revisan 6 estudios en donde se encuentra al tiempo de exposición como factor de riesgo para desarrollar DT y 15 estudios sin una relación significativa.

En los hallazgos del estudio de Muscettola y cols. (60), aparece como un factor asociado a la presentación de DT, el tiempo de duración del tratamiento con AP. En el estudio de Glazer y cols. de 1993 (31), en donde estudian el riesgo a largo término de DT en pacientes externos con tratamiento de mantenimiento con AP, encuentran que el riesgo de presentar DT se incrementa 32% después de 5 años de exposición, 57% después de 15 años de exposición y 68% después de 25 años de exposición a AP.

Los estudios de Sweet y cols. en 1995 (77), en donde la relación de duración de tratamiento con AP y prevalencia de DT, señalan que el "tiempo de vida" de uso de AP fué un fuerte predictor de riesgo para DT, por lo menos en la muestra estudiada de pacientes viejos. Y en el estudio, también en una población mayor de 45 años, de Jeste y cols. (39), señalan como factor de riesgo para el desarrollo de DT el tiempo de duración de tratamiento con AP.

c.Tratamientos Farmacológicos Asociados. Anticolinérgicos(AC).

En la literatura se ha descrito una asociación entre el uso de anticolinérgicos y una exacerbación de la DT y una suspensión de estos medicamentos y una mejoría de la sintomatología de DT. La discusión planteada alrededor de esta observación va en dos vías, la primera sobre una relación entre los efectos de los medicamentos anticolinérgicos como tales y la presentación del fenómeno y una segunda vía en donde se plantea que, individuos que son vulnerables a la presentación de síntomas extrapiramidales secundarios al uso de medicamentos tienen un riesgo a desarrollar DT.

Kane y Smith, en 1982 (44), revisan 18 estudios en donde se plantea la relación entre la severidad de la DT y el uso de AC, encuentran que en 13 de ellos (72%), se reporta que no existe una relación entre estos factores.

En el estudio de Wirshing y cols. (80), publicado en 1988, plantean que la presentación concomitante de DT y parkinsonismo secundaria a medicamentos (SEP) es un fenómeno frecuente y que los síntomas parkinsonianos pueden mejorar con el uso de AC, sin que se produzca un empeoramiento de la sintomatología de DT. Sugieren que habría diferentes tipos de pacientes con diferentes perfiles farmacológicos.

En el estudio de McCreadie y cols. (54), en 1992, al estudiar una población conocida de esquizofrénicos (Nithsdale), estudian la relación entre niveles plasmáticos de AP y la

presentación de acatisia, parkinsonismo y DT, y el uso de medicación concomitante. Encontraron que los pacientes con DT tenían niveles más bajos de AP y que los pacientes que recibían tratamiento con AC tenían niveles más bajos de AP.

El estudio realizado por Richardson y cols. (65), publicado en 1991, en una población de niños y adolescentes, de la muestra de 104 sujetos que recibieron AP, 5 presentaron DT, y de estos, los que recibieron AC, desarrollaron DT más severa.

En el estudio, ya citado de Muscettola y cols. (60), encuentran una fuerte asociación entre la presentación de DT y el uso concomitante de AP y AC. De la muestra de 1745 pacientes, 315 desarrollaron DT, de los cuales 233 recibieron regularmente AC, 66 nunca recibieron AC y de 16 pacientes no se conoció este dato.

El Estudio de Yale para DT, realizado por Morgenstern y Glazer (58), encuentran que el uso concomitante de AP y AC implica un riesgo relativo con una pequeña significancia estadística de desarrollar DT. Y en el estudio de Jeste y cols. (, en pacientes mayores de 45 años, encontraron que el uso concomitante de AP y AC fué un predictor significativo para riesgo de DT en un análisis univariable, aclaran que solo 11% de los pacientes estudiados recibieron AC.

En la literatura se ha señalado de manera no contundente la relación entre el uso concomitante de otros medicamentos y su influencia en el comportamiento de la DT y por

otro lado, como ya se señaló en los antecedentes, se ha descrito la aparición de DT secundaria a medicamentos diferentes a los AP. Kane y cols. (34) encontró una relación entre la administración de Litio y la reducción de la incidencia de DT secundaria a AP. Muscettola y cols. (60), en su estudio especifican el uso concomitante de AP con antidepresivos, ansiolíticos; el uso de medicación asociada a AP fué similar en los pacientes con y sin DT.

En el estudio de McCreddie y cols. (54), en donde analizan la relación entre DT y niveles plasmáticos de AP, encontrando niveles más bajos en pacientes con DT sin ser significativa la diferencia. Señalan en relación al uso concomitante de otros medicamentos los siguiente: los antidepresivos tricíclicos disminuyen los niveles plasmáticos de AP, debido a que utilizan las mismas enzimas hepáticas, y estos medicamentos también tienen una baja acción sobre receptores dopaminérgicos.

En el estudio de Yale para DT, Morgenstern y cols.(58), incluyen en su análisis el uso concomitante de Litio, antidepresivos y de ansiolíticos, sin que aparezcan su uso como riesgo para la presentación de DT.

d.Presentación Temprana de Síntomas Extrapiramidales (SEP) y Acatisia.

La relación entre la presentación temprana de Síntomas Extrapiramidales (SEP) y acatisia (AC), se ha descrito como un factor de riesgo para el desarrollo posterior de DT, postulando como probable explicación una "suscetibilidad" individual a nivel de los Ganglios Basales, y por otra parte una relación entre uso de AP de alta potencia a dosis altas.

En el primer reporte del Taks Force de la APA para efectos neurológicos tardíos de los medicamentos AP se postula como factor de riesgo a la aparición temprana de SEP reversibles, pero señalan que sin una clara conclusión de los hallazgos clínicos (3). En el reporte del mismo grupo en 1992, no aparece considerada esta variable como un factor de riesgo importante (34).

El estudio de Chouinard y cols. (14), en 1979 , encontraron en su muestra, que los pacientes con una valoración de SEP baja tendían a tener más alta incidencia de DT y que esta relación era más importante si se excluía la medición de temblor y acatisia. En el análisis de sus datos postulan que los SEP hiperquinéticos como temblor y acatisia "son precursores de síntomas de DT" y que los síntomas hipoquinéticos pueden reducir o cubrir la expresión de DT.

Kane y Smith, en 1982 (44), encontraron en la revisión de estudios que realizaron investigaciones con datos contradictorios, algunos en donde la aparición de SEP es similar en pacientes con DT y sin DT, otros en donde hay relación entre SEP y DT y otros en que aparece como factor protector. Señalan que no se puede llegar a una conclusión y la dificultad mayor se debe al tipo de valoraciones que se realizaron en cada estudio, las cuales no estaban estandarizadas.

En el estudio realizado por Saltz y cols. en 1991 (68), con población mayor de 55 años, con tratamiento con AP de nuevo inicio, en el cual midieron SEP con la Escala de Simpson- Angus para SEP, encontraron: que los pacientes con SEP evaluado en el primer mes de tratamiento, desarrollaron DT en una proporción más rápida. Los que tuvieron SEP altos y desarrollaron DT fueron el 40% versus SEP bajos y 12% de DT después de 43 semanas de tratamiento.

Muscettola y cols. (77), en 1992, no encontraron asociación entre DT y una historia previa de SEP. En el estudio de Sweet y cols. (77), en 1995, en donde relacionan duración del tratamiento con AP y la prevalencia de DT en pacientes mayores, la presencia de SEP no fue relacionada con la prevalencia de DT.

En el estudio de Richardson y cols. (65), en una población de niños y adolescentes, encontraron que la presencia de SEP juega un rol para la mayor vulnerabilidad de desarrollar DT.

e.Diagnóstico Psiquiátrico y Datos de Organicidad.

Diagnóstico Psiquiátrico. En el estudio de Saltz y cols. (68), en población mayor de 55 años, reportan que los pacientes con diagnóstico psiquiátrico "no orgánico" (t. afectivos la mayoría), enseñaron una vulnerabilidad mayor para DT comparados con los pacientes quienes tuvieron diagnóstico de síndrome mental orgánico.

En el estudio de Glazer y cols. (32), sobre la reducción de DT al suspender el tratamiento con AP, señalan que 85.7% de su muestra tuvieron como diagnóstico de depresión crónica unipolar y bipolar, mostrando mejoría de DT, de manera más importante que los pacientes con otros diagnósticos.

En la muestra estudiada por Richardson y cols. (65), reportan que de los niños y adolescentes que presentaron DT tenían diagnósticos de trastorno (t) de ajuste , t. psicótico y t. afectivo. De los pacientes con riesgo a desarrollar DT los diagnósticos fueron: 47% T. de conducta o ajuste, 28% t. afectivos o psicóticos y 25% t. del desarrollo.

En el estudio de Muscettola y cols. (60), reportan que 82% de su población tenía diagnóstico de T.Esquizofrénico; 10% t. afectivos; 2% t. de personalidad; 1% t. de ansiedad y somatomorfo; 3% retardo mental y 2% otros diagnósticos, no reportan una asociación o riesgo entre el diagnóstico psiquiátrico y la presencia de DT.

En el Estudio de Yale para DT, realizado por Morgenstern y Glazer (58), en donde identifican los factores de riesgo para DT en pacientes crónicos con AP, describen los diagnósticos de su población de un total de 362 sujetos, 151 tuvieron diagnóstico de esquizofrenia, 61 de t. esquizoafectivo, 56 t. afectivo, 35 mixto (de los tres diagnósticos anteriores) y 59 otros diagnósticos. De toda la muestra 264 en algún momento cursaron con síntomas afectivos. Todos los grupos tuvieron la rata de DT y un t. afectivo no apareció como un factor de riesgo para desarrollar DT.

En el estudio de Jeste y cols. (39), de DT en pacientes mayores de 45 años, señalan en relación a la asociación de DT y diagnósticos psiquiátricos que este no actúa como riesgo relativo para desarrollar DT. En su muestra incluyeron pacientes con diagnósticos de esquizofrenia, t. afectivos, e. Alzheimer, otros t. orgánicos y otros t. no orgánicos, distribuidos proporcionalmente en la muestra estudiada.

En el estudio de Miller y cols. (57), de prevalencia de DT en un estudio de seguimiento de 10 años, encontraron que de los pacientes diagnosticados inicialmente con DT el 34% tenía esquizofrenia, 26% retardo mental, 35% otros diagnósticos y 3.7% t. afectivos, en la valoración 10 años más tarde 40% tenía diagnóstico de esquizofrenia, 49% de retardo mental y 10% otros diagnósticos.

Esquizofrenia. Como ya lo hemos señalado, en la literatura especializada esta descrito que los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia presentaban alteraciones en el movimiento, aún previo a la introducción de AP. Muchos de los estudios realizados sobre prevalencia de DT se han hecho en poblaciones de pacientes esquizofrénicos. En los últimos años se han realizado estudios relacionando la aparición de DT secundaria a AP en pacientes esquizofrénicos pero tratando de determinar sus características, en general los hallazgos coinciden en que pacientes con mayores deficit cognitivos, antecedentes de organicidad o hallazgos de alteraciones orgánicas mayores y menores tienen un mayor riesgo de desarrollar DT.

En el estudio de Davis y cols. en 1992 (18), revisan una muestra de pacientes esquizofrénicos crónicos, hospitalizados, con DT, dividen la muestra en dos grupos comparando la severidad de DT. Encontraron asociación entre fallas cognitivas, síntomas negativos y alteraciones formales del pensamiento y la severidad de DT.

En el estudio de Liddle y cols., en 1993 (51), investigaron la relación entre síntomas negativos en esquizofrénicos, movimientos involuntarios anormales y edad, para lo cual estudiaron a 179 pacientes con esquizofrenia crónica. Encontraron que pacientes con síntomas negativos tendían a presentar más temprano DT, con 43 años versus pacientes sin síntomas negativos con una edad de inicio de 54 años. Y la prevalencia de DT fue mayor en los pacientes con síntomas negativos. Concluyen que puede haber una

relación entre preponderancia de sintomatología negativa y un daño orgánico de base y que estas condiciones predispongan al desarrollo de DT.

En el estudio de Waddington y cols. en 1995 (79), reporta que la DT orofacial en pacientes con esquizofrenia parece estar asociada a una pobre función frontal, a alteraciones dismorfogénicas craneofaciales los cual puede condicionar la aparición temprana de sintomatología.

En el estudio de Chakos y cols., en 1996 (10), al revisar la relación entre incidencia de DT en pacientes de primer episodio de esquizofrenia, encuentran que una pobre respuesta al tratamiento con AP en el primer episodio, puede llevar a incrementos de dosis de AP y condicionar un riesgo mayor para desarrollar DT. Y señalan que esta pobre respuesta se deba a alteraciones en el neurodesarrollo que pueden conducir a alteraciones estructurales neuropatológicas.

Daño Orgánico. Desde los primeros estudios sobre DT se planteo la posibilidad de un daño orgánico de base, que junto con la acción de los medicamentos AP haría posible la aparición del fenómeno de DT. En cuantos estudios que reporten alteraciones orgánicas medidas por tomografía computarizada o por otros medios paraclínicos, las respuestas no son conclusivas. Sin embargo el hallazgo clínico de una mayor presentación del padecimiento en personas mayores de 45 años, en pacientes con esquizofrenia con preponderancia de síntomas negativos y en población con retardo

mental y DT secundaria al uso de AP, sigue sosteniendo la hipótesis de que la DT se presenta asociada a alteraciones orgánicas de base.

En el estudio de revisión de Kane y Smith en 1982 (44), presentan un análisis de las investigaciones que reportan evidencia de disfunción del sistema nervioso central (SNC) y la relación con DT. Los aparmetros tomados fueron: diagnóstico de síndrome cerebral orgánico, signos clínicos de organicidad, EEG anormal, tomografía computarizada, historia neurológica, valoración neuropsicológica, de los estudios revisados 5 señalan relación significativa entre alteración del SNC y DT, mientras que 25 estudios no encuentran relación.

Lohr y Flynn en 1993 (53), realizan un estudio para evaluar Anomalías Físicas Menores (AFM) en pacientes con esquizofrenia, trastornos afectivos y controles normales. Definen como AFM a pequeñas desviaciones en las características físicas externas que se encuentran con una alta frecuencia en trastornos del desarrollo. Los autores encontraron que los pacientes de su muestra que cursaban con DT tenían significativamente más anormalidades que los que no cursaban con DT.

En el estudio de Pourcher y cols. en 1995 (64), en su investigación revisaron a 64 pacientes psicóticos jóvenes (menores de 40 años) con tratamiento con AP en dosis bajas a moderadas, buscando factores de riesgo para desarrollo de movimientos involuntarios anormales. Reportan que los sujetos que presentaron DT tuvieron un mayor número de

indicadores de daño cerebral oculto como eventos perinatales, traumas craneoencefálicos y a la valoración neurológica enseñaron mas anomalías que los pacientes sin DT.

En el estudio de Almeida y cols., en 1995 (2), los autores investigan los factores de riesgo relacionados con el inicio tardío de estados psicóticos. Encuentran que estos pacientes presentan una alta frecuencia de signos neurológicos menores que no puede ser atribuida a la edad, al sexo, o al desempeño intelectual premorbid, concluyen que la alteración cerebral tiene un rol importante en el desarrollo del padecimiento. De los pacientes estudiados 47% enseñaron DT de cuestionable a moderada versus 9.1% de los controles; al recibir tratamiento con AP 91% enseñaron signos disquinéticos.

Autores como Kern y cols. en 1991 (46), señalan la relación entre lateralización cerebral y un riesgo mayor de presentar alteraciones en los movimientos involuntarios. Y Juckel y cols. en 1995 (37), encuentran en los estudios de P300 que pacientes que desarrollan DT tienen alteraciones en la medición de amplitud de los potenciales evocados.

f.Otros Factores de Riesgo Reportados.

En la literatura especializada se han reportado que pacientes con alteraciones metabólicas como Diabetes Mellitus (DMI), pacientes que fuman y pacientes con antecedentes de abuso o dependencia al alcohol que reciben tratamiento con AP tiene un mayor riesgo de desarrollar DT.

Los estudios de Ganzini y cols, en 1991 (23), señalan que los pacientes con diagnóstico psiquiátrico mas DMI tratados con AP presentaron una mayor prevalencia de DT que los pacientes con diagnóstico psiquiátrico sin DMI más AP y que pacientes diabéticos controles. El estudio de Woerner y cols. en 1993 (82), tienen hallazgos similares; ellos estudiaron pacientes geriátricos que requirieron tratamiento con AP, los pacientes con DMI presentaron una mayor incidencia de DT que los pacientes sin DMI. Y Sweet y cols. en su estudio de 1995 (77), examinaron la asociación entre DT y diabetes y no encontraron diferencias significativas.

En cuanto la relación entre exposición a nicotina y DT, los estudios de Yassa y cols. en 1987 (84) encuentran una mayor prevalencia de DT en pacientes psiquiátricos crónicos fumadores. Menza y cols. en 1991(56), concluyen que, los pacientes fumadores reciben dosis más altas de AP pero no presentaron mayores alteraciones en los movimientos, con excepción de las pacientes mujeres que presentaron más acatisia. Ambos estudios sugieren la acción de la nicotina sobre la vía dopaminérgica.

En 1992, Dixon y cols.(20), valoran a 75 esquizofrénicos hospitalizados, abusadores de alcohol, encontrando que presentaban un número significativamente mayor de DT que los no abusadores. Concluyen que el alcohol incrementa la vulnerabilidad a desarrollar DT, quizá por los efectos neurotóxicos, y por la atrofia cerebral secundaria. Duke y cols. en 1994 (21), estudiaron la relación entre uso de alcohol y presentación de DT en una población de esquizofrénicos. Concluyen que un alto consumo de alcohol estuvo

asociado con incremento en la severidad de DT, sin un aumento en la presentación. En el estudio de Jeste y cols. en 1995 (39), realizado en una población de mayores de 45 años, reportan que en pacientes mayores, el abuso y dependencia de alcohol asociado a dosis altas de AP puede contribuir a la aparición de DT.

II JUSTIFICACION.-

La Disquinesia Tardía es un trastorno iatrogénico asociado con la exposición del paciente a medicamentos con acción antidopaminérgica. El trastorno está caracterizado por la presentación de movimientos involuntarios anormales que pueden producir discapacidad. Las manifestaciones de la Disquinesia Tardía pueden ser severas y están relacionadas con el grupo muscular afectado. El paciente con Disquinesia Tardía puede tener un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad relacionados con infecciones del tracto respiratorio y con enfermedades cardiovasculares.

Al estudiar la incidencia de Disquinesia Tardía se buscan los nuevos casos del padecimiento en una población determinada, en un intervalo específico de tiempo, lo que nos permitirá conocer el fenómeno de manera prospectiva, reconocer su comportamiento y evaluar los factores de riesgo. Este tipo de estudio permite estudiar sujetos con diferentes diagnósticos, diferentes características demográficas y con distintas historias de tratamiento, generando información aplicable a todos los pacientes que reciben medicamentos antipsicóticos.

El poder determinar cuáles son los factores de riesgo que pueden contribuir con la vulnerabilidad individual para la presentación de Disquinesia Tardía ayuda a predecir la presentación de esta patología y a desarrollar estrategias preventivas.

Dadas las características del padecimiento es muy importante el realizar diagnósticos claros, detectar de manera temprana la aparición de sintomatología y registrar la severidad y curso del padecimiento, dado que la reducción de la dosis de AP o la discontinuación del mismo son las únicas estrategias efectivas en su tratamiento.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.-

- ¿Es la incidencia de Disquinesia Tardía en nuestra población de estudio, similar a la reportada en la literatura internacional, de aproximadamente 5% en el primer año ?

- ¿Son los factores de riesgo para la Disquinesia Tardía que se presentan en nuestra población de estudio similares a los reportados en la literatura internacional ?

IV. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION.-

Determinar la incidencia de Disquinesia Tardía en pacientes que se exponen por primera vez a tratamiento con medicamentos antipsicóticos, en una población de pacientes de los servicios de hospitalización y de consulta externa del Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Determinar los factores de riesgo para la presentación de Disquinesia Tardía en pacientes tratados por primera vez con medicamentos antipsicóticos en una población de pacientes de los servicios de hospitalización y de consulta externa de nuevo ingreso del Instituto Mexicano de Psiquiatría.

V. POBLACION ESTUDIADA.-

La muestra se tomó de sujetos que acudieron tanto a la consulta externa como del servicio de hospitalización del Instituto Mexicano de Psiquiatría durante los meses de Febrero a Julio de 1996. La evaluación psicopatológica fue realizada por médicos psiquiatras utilizando los criterios diagnósticos del DSM-IV (2a), y bajo cuyo criterio ameritaran tratamiento con fármacos antipsicóticos.

Criterios de Inclusión.

- Pacientes de reciente inicio a tratamiento con antipsicóticos.
- Edad entre 15 y 65 años.
- Cualquier sexo.
- Valoración neurológica normal.
- Vírgenes a tratamiento con antipsicóticos o de inicio reciente menor de 2 semanas.

- No reunir criterios para diagnóstico de Disquinesia Tardía.
- Consentimiento para participación en el estudio.

Criterios de Exclusión.

- Pacientes con enfermedades de los ganglios basales.
- Pacientes con otros trastornos neurológicos.
- Pacientes de difícil seguimiento (foráneos, ausencia de familiares responsables, cronicidad de padecimiento sin tratamiento alguno).

Tamaño de la Muestra.

El estudio se realizó con una muestra de 30 pacientes, que reunieron los criterios de inclusión, sobre una población total (N) de 1700 considerada por el número de pacientes nuevos que acudieron al Instituto Mexicano de Psiquiatría durante los meses de Febrero a Julio de 1996.

VI. METODOS Y MATERIALES.-

Durante un período de 6 meses, se reclutaron 30 pacientes, que reunieron los siguientes criterios de inscripción para nuestro estudio:

1.Diagnósticos psiquiátricos (basados en criterios del DSM- IV) para los cuales la terapia con AP estuvo indicada (2a). 2.Disponibilidad de historia médica y farmacológica confiable, por parte del paciente, expedientes médicos. 3.Evaluación basal previa o temprana durante el curso del tratamiento con AP. 4.Ausencia de enfermedad física severa. 5.No reunir los criterios para DT. 6.Aceptar participar en el estudio.

Los pacientes fueron reclutados del Instituto Mexicano de Psiquiatría, tanto de Consulta Externa como de Hospitalización. Se prescribieron AP para tratar síntomas psicóticos, no se consideraron los pacientes que recibieron AP para tratar síntomas conductuales. Los pacientes que ingresaron al estudio, al ser evaluados tenían un tiempo máximo de toma de AP de una semana.

Usamos los criterios de Schooler y Kane (71) para diagnosticar DT, dado que todos los pacientes fueron menores de 60 años, se tomo como tiempo mínimo de exposición a AP 3 meses.

Evaluación Inicial.

HISTORIA MEDICA Y FARMACOLOGICA

Se obtuvo historia médica y farmacológica en donde se registraron datos demográficos, antecedentes personales y familiares, abuso de sustancias y uso de medicamentos; se registraron resultados previos de laboratorio y de EEG y TAC cuando se dispuso de ellos. Se registró en un formato diseñado para el estudio.

VALORACION MEDICA Y NEUROLOGICA.

Se realizó examen médico y neurológico, se excluyeron los pacientes que presentaron alguna anomalía. Pruebas de laboratorio, tales como perfil tiroideo, glicemia y EEG y TAC, estos últimos en los casos que fue posible.

VALORACION CLINICA DE DESORDENES DEL MOVIMIENTO.

Utilizamos la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS) (12, 24, 35, 49, 59, 69, 76), la Escala de Acatisia de Barnes (6) y la Escala de Síntomas Extrapiramidales de DiMascio (19, 63).

Evaluación de Seguimiento.

Los pacientes fueron valorados cada mes durante los tres primeros meses del tratamiento y después cada 3 meses. En todos los controles se les aplicó la Escala de Acatisia de Barnes y la Escala de Síntomas Extrapiramidales de DiMascio y a cada tres meses se aplicó la Escala de Movimientos Anormales. Se llevo un registro de evolución clínica y del tratamiento indicado, con las modificaciones que se hicieron. En lo relacionado con el tratamiento con AP se llevo un registro de tipo, potencia, dosis y equivalente en CPM.

Métodos Estadísticos.

Realizamos un estudio de cohorte, prospectivo. Se utilizaron estadísticos descriptivos de medida central y de dispersión y proporciones. Dado que ninguno de nuestro pacientes reunió criterios para DT, no se utilizaron los estadísticos propuestos de tablas de sobrevida y proporción de riesgo para el cálculo de riesgo relativo.

VI RESULTADOS.-

El estudio lo realizamos durante un tiempo de 6 meses; fueron evaluados 30 pacientes al inicio del estudio (basal) y 27 pacientes a los tres meses (control), con visitas mensuales de 25 pacientes (mes 1) y 23 pacientes (mes 2). Ningún paciente cumplió los criterios para DT según Schooler y Kane (71).

Tabla 1. Datos Demográficos

	n	%
Sexo ♀ femenino	18	60,00
Estado Civil		
Pareja	12	40,00
Sin Pareja	18	60,00
Nivel Socioeconómico		
Medio	20	66,67
Bajo	9	30,00
Sin datos	1	3,33
Ocupación		
Hogar	4	13,33
Estudiante	5	16,67
No calificado	7	23,33
Calificado	3	10,00
Profesionista	2	6,67
Ninguna	8	30,00
Nivel académico en años \approx 11		

Como enseña la **tabla 1**, las características demográficas más relevantes de nuestra muestra fueron: un leve predominio del sexo femenino, 18 mujeres (60%); en relación al estado civil un leve predominio de pacientes sin pareja, 18 (60%); en cuanto al nivel socioeconómico, 20 pacientes (66.67%), pertenecen a un nivel medio; y en relación a la ocupación, 9 pacientes (30%) figuran con ninguna, no se estableció si no se tenía o si se perdió al inicio del padecimiento. El nivel escolar

promedio fue de 11 años (de 3.08, rango 6- 19 años).

De los pacientes que estudiamos, la edad promedio fue de 30.13 (de +/- 11.3, intervalo entre 18 y 58a); la edad promedio de inicio de la patología de base fue de 29.13 (de +/- 11.38); con un tiempo de evolución promedio de 13.12 meses (de +/- 18.20). Podemos decir que es una muestra con predominio de adultos jóvenes y que el tiempo de evolución promedio de la sintomatología fue de 1 año. Ver **tabla 2**.

Tabla 2. Promedio de Edades

	\bar{x}	de +/-
Edad	30.13	11.30
Edad de inicio de enfermedad	29.13	11.38
Tiempo de evolución (en meses)	13.12	18.20

La distribución que encontramos según el diagnóstico psiquiátrico se puede ver en la tabla 3, con una presentación de T. afectivos (Episodio depresivo mayor mas síntomas psicóticos y TBP manía con síntomas psicóticos) del 36.67% y de esquizofrenia de un 26.67% (esq. indiferenciada 10.00% y esq. paranoide 16.67%). Los pacientes que requirieron hospitalización fueron 18 (60%).

Tabla 3. Diagnóstico Psiquiátrico

	n	%
T. Esquizofreniforme	4	13.33
Esquizofrenia	8	26.67
T. Esquizoafectivo	2	6.67
T. Delirante Primario	2	6.67
T. Psicótico Breve	1	3.33
T. Psicótico no Específico	1	3.33
T. Delirante Orgánico	1	3.33
Episodio Depresivo Mayor + Síntomas Psicóticos	6	20.00
Trastorno Bipolar manía + Síntomas Psicóticos	6	18.67

Tabla 4. Antecedentes Heredofamiliares

	n	%
Presentes		
Si	20	66.67
No	10	33.33
Esquizofrenia		
Si	5	16.67
No	25	83.33
Depresión		
Si	8	26.67
No	22	73.33
T. Bipolar		
Si	2	6.67
No	28	93.33
T. Ansiedad		
Si	3	10.00
No	27	90.00
T. Personalidad		
Si	1	3.33
No	29	96.67
Suicidio		
Si	1	3.33
No	29	96.67
Consumo sustancias		
Si	15	50.00
No	15	50.00

En cuanto a los antecedentes, se encontró que 20 pacientes (66.67%) tenía antecedentes familiares psiquiátricos, de ellos 5 (16.67%) para esquizofrenia, 8 (26.67%) para depresión y 15 (50%) para abuso de sustancias, ver tabla 4.

En relación a los antecedentes perinatales 14 (46.67%) no tuvieron control prenatal y 9 (23.33%) tuvieron un parto distócico, ver tabla 5.

Tabla 5. Antecedentes Personales Perinatales

	n	%
Nacimiento Cesárea	1	3.33
Control prenatal Si	16	83.33
No	14	46.67
Complicaciones Término Prematuro	28	93.33
	2	6.67
Distócico Hipoxia	1	3.33
Forceps	3	10.00
Otros	3	10.00
Complicaciones Postnat	3	10.00

que 10 pacientes (33.33%) reportaron abuso, siendo el alcohol la sustancia de mayor uso, con 8 pacientes (26.67%), ver gráfica 1.

En relación a los estudios paraclínicos, 2 pacientes (6.67%) presentaron alteraciones en las hormonas tiroideas, una de ellas con diagnóstico de hipotiroidismo asociado a t. delirante primario; y otra paciente con hipotiroidismo secundario a tiroiditis y esquizofrenia indiferenciada. En los pacientes que presentaron anomalías en EEG y TAC, 3 (10.00%) el diagnóstico de base fue funcional y no estructural, ver tabla 7.

En cuanto los antecedentes patológicos destaca que 18 (26.67%) cursaron con enfermedades virales de la infancia, 4 (13.33%) con trauma craneoencefálico y 14 (46.67%) cursaron con algún padecimiento psiquiátrico, ver tabla 6.

En cuanto a los hallazgos sobre consumo de sustancias se encontró

Tabla 6. Antecedentes Personales Patológicos

	n	%
Antec. Enf. Previas Si	17	86.67
No	13	43.33
Inf. Viral	18	26.67
TCE	4	13.33
Antec. psiquiátricos Depresión	14	46.67
Otros	8	26.00

Gráfica 1. Consumo de Sustancias

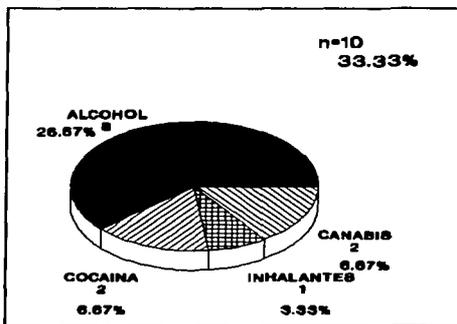


Tabla 7. Estudios Paracrínicos

	n	%
Hormonas tiroideas		
Normal	21	70.00
Anormal	2	6.67
Sin dato	7	23.33
Glicemia		
Normal	29	96.67
Anormal	0	0.00
Sin dato	1	3.33
EEG		
Normal	20	66.67
Anormal	3	10.00
Sin dato	7	23.33
TAC		
Normal	14	46.67
Anormal	2	6.67
Sin dato	14	46.67

En cuanto al tratamiento, se encontró que la dosis promedio fue de 323.3 equivalentes a mg de CPM, con una de +/- 215.45. La mayoría de los pacientes recibieron AP típico, 70%; los AP atípicos fueron risperidona y sulpiride. El 86.67% de los pacientes recibieron AP de alta potencia. El 70% de los pacientes recibieron tratamiento con anticolinérgicos y el 73.30% con benzodiazepinas; el 40% recibió algún tipo de

antidepresivo. Otros medicamentos que fueron indicados fueron: litio, ácido valproico y propranolol, ver **tabla 8**.

Tabla 8. Tratamientos

Con AP	n	%
Tipo		
Típico	21	70.00
Atípico	9	30.00
Dosis		
Baja	23	76.67
Media	6	18.67
Alta	2	6.67
Potencia		
Alta	28	86.67
Baja	4	13.33
Dosis CPM (s +- de)	323.3	215.45
Tratamientos Asociados	n	%
Anticolinérgicos	21	70.00
Antidepresivos	12	40.00
Benzodiazepinas	22	73.30

A la exploración de síntomas extrapiramidales (SEP), se encontró a la medición basal que estaban presentes, debido a que 2 pacientes fueron evaluados después de una semana de recibir tratamiento con AP. El puntaje mas alto se presentó en el primer mes, con una media en la valoración parcial de 2.20 (de +/- 1.90), con una media de 3.04 (de +/- 2.53) en la valoración total; en esta evaluación todos los pacientes tenían tratamiento con AP. Las medidas del segundo

y del tercer mes disminuyeron, asociadas posiblemente al establecimiento de tratamiento con anticolinérgicos (70% de los pacientes), ver tabla 9.

Se encontró que en la valoración para acatisia, en la valoración basal, aparece positiva debido a que dos pacientes tenían una semana de tratamiento con AP. El puntaje mas alto se encuentra en la evaluación del primer mes, con una media de 1.84 (de +/- 1.79) en la valoración parcial y una media de 3.56 (de +/- 3.74) en la valoración total; dos pacientes presentaron sintomatología importante

Tabla 10. Valoración de Acatisia
Escala de Barnes

(n)	Media	ds
Basal (30)		
Parcial	0.76	2.14
Total	1.40	3.69
Mes 1 (26)		
Parcial	1.84	1.79
Total	3.56	3.74
Mes 2 (23)		
Parcial	1.56	2.64
Total	1.70	2.38
Mes 3 (27)		
Parcial	1.07	1.51
Total	2.07	2.88

Al evaluar la presencia de movimientos involuntarios anormales, con AIMS, se encontró en la medición basal que los mov. orales y faciales presentaron una media de 0.03 (de +/- 0.18) y en la medición total, una media de 0.06 (de +/- 0.36). Este hallazgo corresponde a que un paciente presentaba movimientos mínimos (considerados dentro de lo normal)

Tabla 9. Valoración de SEP
Escala de DUMASIO

(n)	Media	ds
Basal (30)		
Parcial	0.96	1.90
Total	1.20	2.53
Mes 1 (28)		
Parcial	2.20	1.91
Total	3.04	2.58
Mes 2 (21)		
Parcial	1.81	1.80
Total	2.23	2.14
Mes 3 (27)		
Parcial	1.40	1.38
Total	1.68	1.60

con totales en la escala de 6 y 8 puntos. Los puntajes disminuyeron en la segunda y en la tercera evaluación, asociado a instauración de medidas farmacológicas para su control (benzodiazepinas, b bloqueador y anticolinérgicos) y al comportamiento natural de este fenómeno, como alteración temprana del movimiento secundaria a AP, ver tabla 10.

de labios y de extremidades superiores. En la evaluación de control, a los 3 meses, encontramos datos positivos en mov. orales y faciales con una media de 0.25 (de +/- 0.52) , en mov. de las extremidades superiores con una media de 0.18 (de +/- 0.55), en mov. del tronco con una media de 0.29 (de +/- 0.29) y con una valoración global con media de 0.85 (de +/- 1.99). Estos hallazgos corresponden a que 5 pacientes presentaron algún puntaje en la escala, ver **tabla 11**.

Tabla 11. Valoración de Movimientos Involuntarios Anormales Escala ADMS

	Media	+de
Basal (30)		
Mov.Oral y facial	0.03	0.18
Mov. ext. sup	0.03	0.18
Mov. ext. inf.	0.00	0.00
Mov. tronco	0.00	0.00
Valoración global	0.00	0.00
Total	0.06	0.36
Control Mes 3 (27)		
Mov.Oral y facial	0.25	0.52
Mov. ext. sup	0.18	0.55
Mov. ext. inf.	0.00	0.00
Mov. tronco	0.29	0.77
Valoración global	0.11	0.42
Total	0.85	1.99

De los 5 pacientes, un paciente es el mismo que calificó en la evaluación basal, no presentó cambios en sus valoraciones; 3 pacientes presentaron calificaciones de 1 (mínimo, dentro de lo normal) en una o dos áreas y una paciente presentó una puntuación de 2 (leve) en dos áreas corporales distintas, por lo que fue valorada al mes, sin cambios en su tratamiento, la valoración de control estuvo en límites normales (1 leve en un área y 1 en severidad), de esta manera, siguiendo los criterios para diagnosticar DT, ningún paciente los cumplió.

El comportamiento en las valoraciones de síntomas extrapiramidales, acatisia y movimientos involuntarios anormales, se ilustran en la **figura 1**, recordando que los primeros (SEP y AC) son de inicio temprano y la DT es un padecimiento de presentación tardía.

COMPORTAMIENTO

Escalas SEP y Mov. Anormales

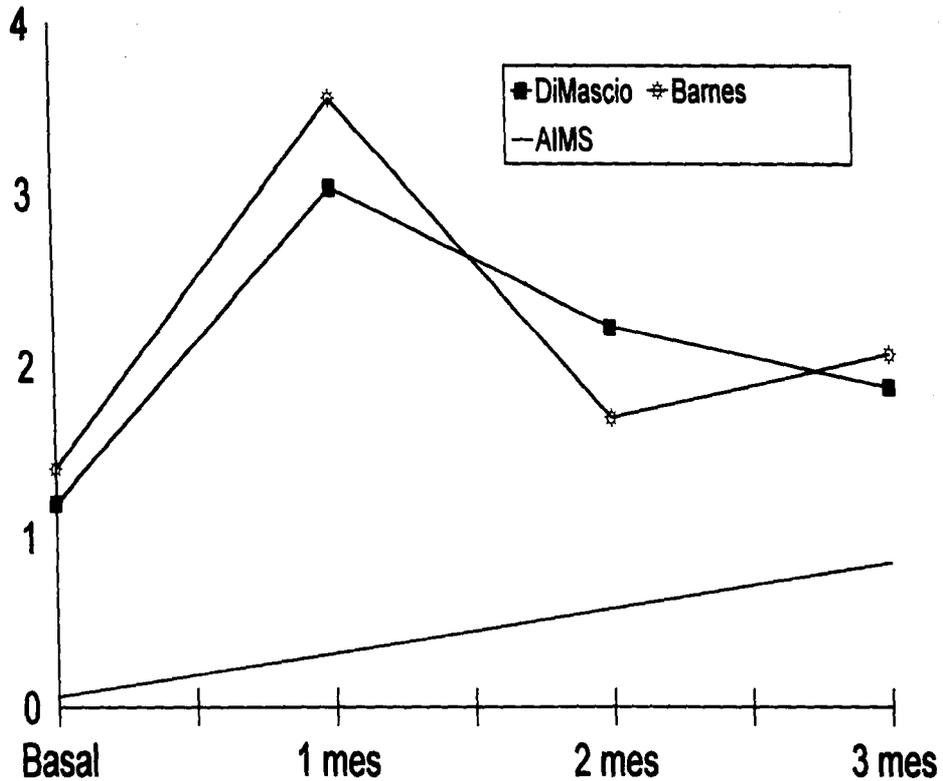


Fig. 1

VII. DISCUSION.-

En la población que estudiamos, los pacientes recibieron una dosis promedio de 323,3 mg, equivalentes de CPM, ninguno de los sujetos cumplió criterios para Disquinesia Tardía. Nuestra población fué relativamente joven y la muestra fué pequeña, lo que pudo contribuir que a 3 meses de seguimiento no hayamos encontrado alteraciones en los movimientos involuntarios.

En contraste con los estudios en poblaciones en edades extremas en donde las alteraciones del movimiento aparecen más pronto. En los estudios revisados sobre la incidencia de Disquinesia Tardía, el reporte más temprano estuvo hecho a los 6 meses de evaluación y seguimiento y reportan que la presentación del fenómeno tiene una relación progresiva con tiempo de exposición, de esta manera en estudios longitudinales, a mayor tiempo de seguimiento se encuentra una mayor incidencia.

Encontramos que la relación de efectos secundarios de medicamentos AP, se comporta de acuerdo a lo esperado, en las primeras valoraciones , mes 1, se registraron mayores niveles en las escalas para SEP y acatisia y con tendencia a disminuir en los meses 2 y 3, mientras que la escala para movimientos anormales, a partir del mes 3 comienza a presentar una ligera tendencia a la elevación.

Como ya lo señalamos, las limitantes de nuestro estudio pudieron ser el tamaño de la muestra y el tiempo de seguimiento, es posible que en una muestra mayor y con un seguimiento de por lo menos seis meses, hubieramos encontrado pacientes con Disquinesia Tardía. Nuestro proposito es continuar con la valoración periódica de nuestros pacientes e ir incluyendo nuevos sujetos al estudio.

En el seguimiento del estudio suponemos que los pacientes con alteraciones en el electroencefalograma, en la tomografía computarizada, que ponen de manifiesto una alteración orgánica, tengan una presentación más temprana de alteraciones del movimiento.

Podemos esperar que quienes reciben dosis más altas de AP, tengan más edad, sean mujeres y tengan alguna alteración orgánica, presenten primero o con más severidad alteraciones en los movimientos involuntarios.

Nuestra muestra tiene una buena representación de género femenino, de diagnósticos afectivos y uso de AP atípicos, lo cual en un seguimiento puede enriquecer la información sobre el fenómeno estudiado.

Creemos que se hizo una revisión exhaustiva de la literatura, lo que nos ayudara a reconocer las variantes del fenómeno con mayor claridad. La práctica adquirida en la

evaluación de pacientes, la aplicación de escalas, nos permitirá evaluar de manera más precisa a los pacientes de nuevo ingreso al estudio.

Como lo señalan los especialistas, dado que no hay un tratamiento eficaz para la Disquinesia Tardía, y es un padecimiento secundario al uso de medicamentos con acción antidopaminérgica, es muy importante prevenir su presentación. Tiene que existir un balance entre los riesgos y los beneficios cada vez que se indique a un paciente un tratamiento con AP, se deben realizar diagnósticos claros, e indicar estos medicamentos en dosis, tiempo y tipo según las características y riesgos de cada paciente.

BIBLIOGRAFIA.-

- 1- **Adams RD, Victor M: Principles of Neurology. Mc Graw-Hill, Inc. 833- 839 y 969-986, 1993.**
- 2- **Almeida OP, Howard RJ, Levy R, David AS: Psychotic States Arising in Late Life (Late Paraphrenia) The Role of Risk Factors. Br J Psychiatry 166:215- 228, 1995.**
- 2a- **American Psychiatry Association: DSM- IV Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Masson, S.A. Barcelona. 1995.**
- 3- **American Psychiatry Association, Task Force on Late Neurological Effects of Antipsychotic Drugs: Tardive Dyskinesia : Summary of a Task Force Report of The American Psychiatric Association. Am J Psychiatry 137:1163- 1172, 1980.**
- 4- **Baldessarini R J, Cohen B M, Teicher M H: Significance of Neuroleptic Dose and Plasma Level in the Pharmacological Treatment of Psychoses. Arch Gen Psychiatry 45:79- 91, 1988.**
- 5- **Baldessarini R J, Katz B, Cotton P: Dissimilar Dosing With High-Potency and Low-Potency Neuroleptics. Am J Psychiatry 141:778- 782, 1984.**
- 6- **Barnes TRE: A rating scale for drug-induced akathisia. Br J Psychiatry 154:672- 676, 1989.**
- 7- **Caligiuri M P, Lohr J B, Bracha S, Jeste D V: Clinical and Instrumental Assessment of Neuroleptic- Induced Parkinsonism in Patients With Tardive Dyskinesia. Biol Psychiatry 29:139- 148, 1991.**
- 8- **Casey DE: Neuroleptics- Induced Acute Extrapiramidal Syndromes and Tardive Dyskinesia. In: Psychiatric Clinics of North America 16:649- 610, 1993.**
- 9- **Cavallaro R, Regazzetti M, Mundo E, Brancato V, Smeraldi E: Tardive Dyskinesia Outcomes: Clinical and Pharmacologic Correlates of Remission and Persistence. Neuropsychopharmacology 8:233- 239, 1993.**
- 10- **Chakos M H, Alvir J, Woerner M G, Koreen A, Geisler S, Mayerhoff D, Sobel S, Kane J M, Borenstein M, Lieberman J A: Incidence and Correlates of Tardive Dyskinesia in First Episode of Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 53:313- 319, 1996.**
- 11- **Chengappa R, Shelton M, Baker R, Schooler NR, Baird J, Delaney J: The Prevalence of Akathisia in Patients Receiving Stable Doses of Clozapine. J Clin Psychiatry 55:142- 145, 1994.**

- 12- Chien C, Jung K, Ross-Townsend A, Stearns B: The Measurement of Persistent Dyskinesia by Piezoelectric Recording and Clinical Rating Scales. *Psychopharmacol Bull* 13:34- 36, 1977.
- 13- Chiu H F K, Wing Y K, Kwong P K, Leung C M, Lam L C W: Prevalence of tardive dyskinesia in samples of elderly people in Hong Kong. *Acta Psychiatry Scand* 87:266- 268, 1993.
- 14- Chouinard G, Annable L, Ross-Chouinard A, Nestoros J: Factors Related to Tardive Dyskinesia. *Am J Psychiatry* 136:79- 82, 1979.
- 15- Cohen s, Khan A, Zheng Y, Chiles J: Tardive dyskinesia in the mentally retarded: comparison of prevalence, risk factors and topography with a schizophrenic population. *Acta Psychiatr Scand* 83:234- 237, 1991.
- 16- Cooper JR, Bloom FF, Roth RH: Dopamine. In: *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. 7 Edition. Oxford University Press. 293- 351, 1996.
- 17- Cote L, Crutcher MD: The Basal Ganglia. In: Kandele, Schwartz J, Jessell T, eds. *Principles of Neral Science*. Elsniep; 647- 659, 1991.
- 18- Davis E, Borde M, Sharma N: Tardive Dyskinesia and type II Schizophrenia. *Br J Psychiatry* 160:253- 256, 1992.
- 19- DiMascio A, Bernardo D, Greeblatt D J, Marder J E: A Contolled Trial of Amantadine in Drug- Induced Extrapyramidal Disoders. *Arch Gen Psychiatry* 33:599- 602, 1976.
- 20- Dixon L, Weiden PJ, Haas G, Sweeney J, Frances AJ: Incresed Tardive Dyskinesia in Alcohol- abusing Schizophrenic Patients. *Compr Psychiatry* 33:121- 122, 1992.
- 21- Duke PJ, Pantelis C, Barnes TR: South Westminster Schizophrenia Survey Alcohol Use and Its Relationship to Symptoms, Tardive Dyskinesia and Illness Onset. *Br J Psychiatry* 164:630- 636, 1994.
- 22- Gale K: Chronic blockade of dopamine receptors by antischizophrenic drugs enhances GABA binding in substantia nigra. *Nature* 283:569- 570, 1980.
- 23- Ganzini L, Heintz R T, Hoffman W F, CAssey D E: The Prevalence of Tardive Dyskinesia in Neuroleptic- Treated Diabetics. *Arch Gen Psychiatry* 48:259- 263, 1991.
- 24- Gardos G, Cole J, La Brie R: The Assesment of Tardive Dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 34:1206- 1212, 1977.
- 25- Gerlach J, Casey DE: Tardive Dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 77:369- 378, 1988.

- 26- Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma FJ, Sibley DR: D1 and D2 Dopamine Receptor- Regulated Gene Expression of Striatonigral and Striatopallidal Neurons. *Science* 250:1429- 1431, 1990.
- 27- Gilbert P L, Harris M J, McAdams L A < Jeste D V: Neuroleptic Withdrawal in Schizophrenic Patients. *Arch Gen Psychiatry* 52:173- 188, 1995.
- 28- Glazer WM: Noradrenergic Function and Tardive Dyskinesia. *Psychiatric Ann* 19:297- 301, 1989.
- 29- Glazer WM, Kane JM: Depot Neuroleptic Therapy: An Underutilized Treatment Option. *J Clin Psychiatry* 53:426- 433, 1992.
- 30- Glazer WM, Morgenstern H, Doucette JT: The Prediction of Chronic Persistent Versus Intermittent Tardive Dyskinesia. *Br J Psychiatry* 158:822- 828, 1991.
- 31- Glazer W, Morgenstern H, Doucette J: Predicting the Long- Term Risk of Tardive Dyskinesia in Outpatients Maintained on Neuroleptic Medications. *J Clin Psychiatry* 54:133- 139, 1993.
- 32- Glazer WM, Moore DC, Schooler NR, Brenner LM, Morgenstern H: Tardive Dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 41:623- 627, 1984.
- 33- Gold R, Lenox R: Is There a Rationale for Iron Supplementation in the Treatment of Akathisia ? A Review of the Evidence. *J Clin Psychiatry* 56:476- 483, 1995.
- 34- Gunne LM, Haggstrom JE, Sjoquist B: Association with persistent neuroleptic-induced dyskinesia of regional changes in brain GABA synthesis. *Nature* 309:347- 349, 1984.
- 35- Hansen TE, Brown WL, Weigel RM, Casey DE: Underrecognition of Tardive Dyskinesia and Drug-Induced Parkinsonism by Psychiatric Residents. *General Hospital Psychiatry* 14:340- 344, 1992.
- 36- Harris J, Pantan D, Caligiuri MP, Krull A, Tran-Johnson T, Jeste DV: High Incidence of Tardive Dyskinesia in Older Outpatients on Low Doses of Neuroleptics . *Psychopharmacol Bull* 28:87- 92, 1992.
- 37- Hegerl U, Juckel G, Muller- Schubert A, Pietzcker A, Gaebel W: Schizophrenics with small P300: a subgroup with a neurodevelopmental disturbance and high risk for tardive dyskinesia? *Acta Psychiatr Scand* 91:120- 125, 1995.
- 38- Jeste DV, Caligiuri MP: Tardive Dyskinesia. *Schzophr Bull* 19:303- 315, 1993.

- 39- Jeste DV, Caligiuri MO, Paulsen JS, Heaton RK, Lacro JP, Harris MJ, Bailey A, Fell RL, McAdams LA: Risk of Tardive Dyskinesia in Older Patients. *Arch Gen Psychiatry* 52:756- 765, 1995.
- 40- Jeste DV, Lacro JP, Gilbert PL, Kline J, Kline N: Treatment of Late- Life Schizophrenia With Neuroleptcs. *Sczophr Bull* 19:817- 830, 1993.
- 41- Jeste DV, Potkin SG, Sinha S, Feder S, Wyatt RJ: Tardive Dyskinesia Reversible and Persistent. *Arch Gen Psychiatry* 36:585- 590, 1979.
- 42- Kane JM. Tardive Dyskinesia: epidemiological and clinical presentation. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York, NY: Raven Press Ltd; 1485- 1496, 1996.
- 43- Kane JM, Jeste DV, Barnes TR, Casey DE, Cole J, Davis J, Guaktieri C, Schooler NR, Sprague R, Wettstein R. *Tardive Dyskinesia: A Task Force Report of the American Psychiatric Association*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1992.
- 44- Kane JM, Smith JM: Tardive Dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 39:473- 481, 1982.
- 45- Kane JM, Woerner M, Pollack S, Safferman A, Lieberman J: Does Clozapina Cause Tardive Dyskinesia? *J Clin Psychiatry* 54:327- 330, 1993.
- 46- Kern RS, Green MF, Satz P, Wirshing WC: Patterns of Manual Dominance in Patients with Neuroleptic-Induced Movement Disorders. *Biol Psychiatry* 30:483- 492, 1991.
- 47- Khot V, Wyatt RJ: Not All That Moves Is Tardive Dyskinesia. *Am J Psychiatry* 144:778- 782, 1987.
- 48- Lacro J, Gilbert P, Paulsen J, Fell R, Bailey A, Juels C, Caligiuri M, McAdams A, Harris J, Jeste DV: Early Course of New-Onset Tardive Dyskinesia in Older Patients. *Psychopharmacol Bull* 30:187- 191, 1994.
- 49- Lane R, Glazer W, Hansen T, Berman W, Kramer S: Assessment of Tardive Dyskinesia Using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *J Nerv Ment Dis* 173:353- 357, 1985.
- 50- Levin H, Chengappa R, Kambhampati R, Mahdavi N, Ganguli R: Should Chronic Treatment- Refractory Akathisia BE an Indication for Use of Clazapina in Schizophrenic Patients? *J Clin Psychiatry* 53:248- 251, 1992.
- 51- Liddle PF, Barnes TR, Speller J, Kibel D: Negative Symptoms as Risk Factor for Tardive Dyskinesia in Schizophrenia. *Br J Psychiatry* 163:776- 780, 1993.

- 52- Lieberman J: Dopamine Pathophysiology in Tardive Dyskinesia. *Psychiatric Ann* 19:289- 296, 1989.
- 53- Lohr JB, Flynn K: Minor Physical Anomalies in Schizophrenia and Mood Disorders. *Schzophr Bull* 19:551- 556, 1993.
- 54- McCreddie RG, Robertson LJ, Wiles DH: The Nithsdale Schizophrenia Surveys. IX: Akathisia, Parkinsonism, Tardive Dyskinesia and Plasma Neuroleptic Levels. *Br J Psychiatry* 161:793- 799, 1992.
- 55- Meltzer HY: Atypical Antipsychotic Drugs. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York, NY: Raven Press Ltd. 1277- 1286, 1995.
- 56- Menza MA, Grossman N, Van Horn M, Cody R, Forman N: Smoking and Movement Disorders in Psychiatric Patients. *Biol Psychiatry* 30:109- 115, 1991.
- 57- Miller C, Simioni I, Oberbauer H, Schwitzer J, Barnas C: Tardive Dyskinesia Prevalence Rates During a Ten-year Follow-up. *J Nerv Ment Dis* 183:404- 407, 1995.
- 58- Morgenstern H, Glazer WM: Identifying Risk Factors for Tardive Dyskinesia in Neuroleptic-Treated Diabetics. *Arch Gen Psychiatry* 48:259- 263, 1991.
- 59- Munetz MR, Schulz C: Screening For Tardive Dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 47:75- 77, 1986.
- 60- Muscettola G, Pamallona S, Barbato G, Casiello M, Bollini P: Persistent tardive dyskinesia; demographic and pharmacological risk factors. *Acta Psychiatr Scand* 87:29- 36, 1993.
- 61- Nguyen JA, Thaker GK, Tamminga CA: Gamma- Aminobutyric Acid (GABA) Pathways in Tardive Dyskinesia. *Psychiatric Ann* 19:302- 309, 1989.
- 62- Ortega Soto HA: El Síndrome Extrapiramidal con el uso de Psicofarmacos. *Psiquiatría* 1:141- 150, 1985.
- 63- Ortega Soto HA, Jasso A, Ceceña G, Hernandez CA: La validez y la reproductibilidad de dos escalas para evaluar los síntomas extrapiramidales inducidos por neurolepticos. *Salud Mental* 14: 1- 5, 1991.
- 64- Poucher E, Baruch P, Bouchard RH, Filteau MJ, Bergeron D: Neuroleptic Associated Tardive Dyskinesias in Young People with Psychoses. *Br J Psychiatry* 166:768- 772, 1995.

- 65- Richardson MA, Haugland G, Craig TJ: Neuroleptic Use, Parkinsonian Symptoms, Tardive Dyskinesia, and Associated Factors in Child and Adolescent Psychiatry Patients. *Am J Psychiatry* 148:1322- 1328, 1991.
- 66- Sachdev P: Clinical Characteristics of 15 Patients With Tardive Dystonia. *Am J Psychiatry* 150:498- 500, 1993.
- 67- Sachedev P: Risk factors for tardive dystonia: a case-control comparison with tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 88:98- 103, 1993.
- 68- Saltz B, Woerner M, Kane J, Lieberman J, Alvir MJ, Bergmann K, Blank K, Koblenzer J, Kahaner K: Prospective Study of Tardive Dyskinesia Incidence in the Elderly. *JAMA* 266:2402- 2406, 1991.
- 69- Schooler NR: Evaluation of Drug-Related Movement Disorders in the Aged. *Psychopharmacol Bull* 24:603- 607, 1988.
- 70- Schooler NR: Maintenance Medication for Schizophrenia: Strategies for Dose Reduction. *Schzophr Bull* 17:311- 324, 1991.
- 71- Schooler NR, Kane JM: Research Diagnoses for Tardive Dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 39:486- 487, 1982.
- 72- Seibyl JP, Glazer WM, Innis RB: Serotonin Function in Tardive Dyskinesia. *Psychiatric Ann* 19:310- 314, 1989.
- 73- Sewell DD, Kodosi AB, Caligiuri MP, Jeste DV: Metoclopramide and Tardive Dyskinesia. *Biol Psychiatry* 36:630- 632, 1994.
- 74- Shriqui CL, Bradwejn J, Annable L, Jones B: Vitamin E in the Treatment of Tardive Dyskinesia: A Double-Blind Placebo- Controlled Study. *Am J Psychiatry* 149:391- 393, 1992.
- 75- Simpson GM, Lee JH, Zoubok B, Gardos G: A rating Scale for Tardive Dyskinesia. *Psychopharmacology* 64:171- 179, 1979.
- 76- Smith J, Burke M, Moon C: Long-Term Changes in AIMS Ratings and Their Relation To Medication History. *Psychopharmacol Bull* 17:120- 121, 1981.
- 77- Sweet RA, Mulsant BH, Gupta B, Rifai A, Pasternak RE, McEachran A, Zubenko GS: Duration of Neuroleptic treatment and Prevalence of Tardive Dyskinesia in Late Life. *Arch Gen Psychiatry* 52:478- 486, 1995.
- 78- Waddington JL, Cross AJ, Gamble SJ, Bourne RC: Spontaneous Orofacial Dyskinesia and Dopaminergic Function in Rats After 6 Months of Neuroleptic Treatment. *Science* 220:530-532, 1982.

- 79- Waddington JL, O'callaghan M, Buckley P, Madigan C, Redmond O, Satck JP, Kinsella A, Larkin C, Ennis JT: Tardive Dyskinesia in Schizophrenia. *Br J Psychaitry* 167:41- 44, 1995.
- 80- Wirshing W, Freidenberg D, Cummings J, Bartzokis G: Effects of Anticholinergic Agents on Parkinsonism. *J Clin Psychopharmacol* 9:407- 411, 1989.
- 81- Wirshing WC, Marder SR, Van Putten T, Ames D: Acute Treatment of Schizophrenia. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York, NY: Raven Press Ltd; 1269- 1266, 1995.
- 82- Woener MG, Saltz BL, Kane JM, Lieberman JA, Alvir J: Diabetes and Development of Tardive Dyskinesia. *Am j Psychiatry* 150:966- 968, 1993.
- 83- Yassa R, Jeste DV: Gender Differences in Tardive Dyskinesia: A Critical Review of the Literature. *Schzophr Bull* 18:701- 715, 1992.
- 84- Yassa R, Lal S, Korpassy A, Ally J: Nicotine Exposure and Tardive Dyskinesia. *Biol Psychiatry* 22:67- 72, 1987.
- 85- Zito JM, Craig TJ, Wanderling J, Siegel C: Pharmaco- Epidemiology in 136 Hospitalized Schizophrenic Patients. *Am J Psychiatry* 144:778- 782, 1987.