

Introducción

Discinesia se refiere a un rango amplio de movimientos anormales involuntarios que usualmente incluye corea, atetosis, distonía y balismo, y otra variedad de movimientos anormales algunas veces considerados discinesias, como la acatisia, movimientos compulsivos, manierismos, estereotipias, tics, temblor y otros.

Las discinesias inducidas por neurolépticos tienen dos presentaciones de acuerdo con el tiempo de aparición: *reacciones agudas* y *síndromes tardíos*.

Las *reacciones agudas* ocurren después de 2 a 24 horas de administrada la primera dosis del neuroléptico y son más de tipo *distónico* con una duración variable de horas a días, generalmente mejoran con anticolinérgicos.

Los *síndromes tardíos* hacen referencia a los movimientos anormales persistentes, ocasionalmente irreversibles que aparecen durante el uso prolongado (de al menos tres meses) de tratamiento con neurolépticos, la forma más frecuente es la discinesia tardía.

El término *discinesia tardía* se refiere a un *síndrome hipercinético* que aparece durante el uso crónico de medicación neuroléptica, usualmente se manifiesta más prominentemente en la cara, labios, lengua y mandíbula, también pueden incluir otros tipos de hipercinesias o hipertonías en otras partes del cuerpo.

Desde la introducción de fármacos antipsicóticos en 1953, se ha aumentado el número de pacientes que experimenta sus efectos colaterales, relacionados con movimientos anormales y el interés por su estudio.

Para el mejor entendimiento y ubicación de la *discinesia tardía* en los movimientos anormales relacionados con drogas bloqueadoras de dopamina se dividirán de acuerdo a su manifestación clínica y al tiempo en que aparecen (Tabla 1).

Tabla 1. Síndromes extrapiramidales secundarios a fármacos, de acuerdo con su tiempo de aparición.

I. Agudos	Distonía aguda Acatisia aguda Parkinsonismo inducido por drogas
II. Crónicos	Discinesia tardía Distonía tardía Acatisia tardía Mioclonus tardío Tics tardíos Temblor tardío
III. Misceláneos	Síndrome neuroléptico maligno

Discinesia tardía

El término discinesia tardía se aplica solamente a movimientos involuntarios que resultan del uso crónico de fármacos bloqueadores de receptores de dopamina como drogas antipsicóticas, antidepresivos bloqueadores de receptores de dopamina y antieméticos como la metoclopramida.

La prevalencia ha sido informada de 15 a 30% en población psiquiátrica adulta, un rango desde 0,5 a 62% de acuerdo con los estudios (Kane et al, 1986). La incidencia anual es informada de 4 a 5% por año de exposición con neurolepticos típicos en los primeros años, lo que conduce a una incidencia acumulada de cinco años entre 20 y 25%.

En 1980 la Asociación Americana de Psiquiatría definió la discinesia tardía como un movimiento involuntario anormal; no incluye el temblor, resultado de tratamientos con drogas neurolepticas por tres meses, aunque nuevas descripciones plantean la necesidad de incluir el temblor en la definición.

La edad es considerada como factor de riesgo mayor. Otros factores tales como el sexo femenino, alteraciones del humor, disfunción orgánica cerebral, aparición de síntomas extrapiramidales en forma temprana con el uso de fármacos inductores de parkinsonismo. Así como el uso intermitente de antipsicóticos en lugar de tratamiento continuo y atrofia cerebral. En un estudio reciente se encontró susceptibilidad genética con una alta frecuencia 22 a 24% en homocigotos para la variable Ser9Gly (allele2) del gen DRD3 en sujetos con distonía tardía. El polimorfismo genético en la enzima hepática citocromo P450 CYP2D6 puede predisponer a individuos metabolizadores lentos de antipsicóticos a discinesia tardía.

La discinesia tardía es un término muy amplio para describir los movimientos involuntarios anormales que aparecen durante o la terminación de terapias prolongadas con antipsicóticos. El movimiento se describe como movimiento coreico y la forma más frecuente es la discinesia orobucolinguomasticatoria; hay otras variantes como distonía tardía, tics tardíos, mioclonus tardío, acatisia tardía y temblor tardío.

Criterios para discinesia tardía

A continuación se describen los criterios clínicos para establecer el diagnóstico de discinesia tardía.

Prerrequisitos

- Al menos tres meses de exposición con antipsicóticos (continuos o no).
- Movimientos anormales de al menos moderada severidad, de una o más partes del cuerpo; o de leve severidad en dos o más partes del cuerpo registrado en algún instrumento estandarizado.
- Ausencia de otra causa potencial que explique su alteración.

Desde la década de los 80 se han realizado estudios de prevalencia que han mostrado rangos altos hasta de 40 a 50%.

Para el análisis de los factores predisponentes se ha revisado la literatura existente lográndose establecer dos grandes grupos de factores de riesgo, según se resume en la Tabla 2.

Tabla 2. Factores de riesgo asociados con discinesia tardía.

Relacionados con la droga	No relacionados con la droga
Tipo de antipsicótico (potencia)	Edad
Exposición máxima diaria	Sexo
Duración de la exposición	Raza (Afro-Caribe)
Exposición acumulativa	Antecedentes de tratamientos para otras patologías
Polifarmacia	Aumento de los ventrículos laterales (en las imágenes diagnósticas)
Niveles sanguíneos del antipsicótico	Alteración cognoscitiva
Intervalo libre de antipsicótico	Estados negativos de la esquizofrenia
Exposición previa al antipsicótico	Alteraciones afectivas (unipolar)
Anticolinérgicos	
Alcohol	

Hay creciente evidencia de que la alteración en la actividad de la superóxido dismutasa podría ser un factor de riesgo para esquizofrenia o discinesia tardía.

Fisiopatología

Los movimientos anormales hiperkinéticos, como la discinesia, se cree que son debidos a una acción inhibitoria insuficiente pálido-talámica, esto conduce a un flujo excitativo exagerado tálamo-cortical, responsable de la discinesia (Crossman, 1990). El papel del núcleo subtalámico en este circuito ha cobrado importancia. Además, ha sido encontrada actividad en el área motora suplementaria en pacientes con esquizofrenia y discinesia tardía (Adler et al, 1989).

De otra manera el hecho de que los neurolepticos actúen a través de la transmisión de dopamina y el putamen sea rico en terminales nerviosas de dopamina y receptores de dopamina, sugieren que los receptores de dopamina excitatorios son la parte central en la fisiopatología de las discinesias inducidas por drogas. La idea general es que una disregulación funcional a este nivel puede modificar el sutil equilibrio entre las vías directas e indirectas y entre los relevos excitatorios e inhibitorios de las conexiones ganglio cortico-basal, ganglio-tálamo-cortical motora, e inducir hiperkinesia.

El bloqueo crónico de receptores de dopamina estríateles por neurolepticos, conduce a una sensibilidad receptiva aumentada en estos receptores con una respuesta exagerada ante dopamina endógena.

Otra hipótesis ha sido sugerida y es sobre el papel de los receptores D1 y D2, bajo la observación de que estos receptores tienen diferente localización en el estriatum, el D1 controla la llamada vía directa y el D2 la vía indirecta, un desbalance entre estas dos vías y un aumento en la sensibilidad por denervación de los receptores D2 es una de las hipótesis para explicar las discinesias.

La clozapina tiene acción sobre los receptores D1 con baja inducción de discinesias.

Otros neurotransmisores y neuropéptidos también podrían ser responsables de una alteración reguladora, como la disminución de la actividad GABA.

Síndrome orobucolinguomasticatorio (OBLD)

Es el primer tipo de *discinesia tardía* descrita, con características clínicas bien definidas tales como movimientos de la lengua en torsión y rotación, movimientos laterales, extensión más allá de la margen dental y protrución; movimientos de la mandíbula con boca abierta o boca cerrada, desviación lateral, protrución anterior, masticación y sonar los dientes; movimientos de los labios en succión, fruncido de los labios, olfateo y retracción de los ángulos laterales; y en algunos casos disartria y disfagia. Generalmente, los movimientos están confinados al área orofacial pero se pueden extender a las extremidades; con frecuencia coexisten con otras alteraciones inducidas por fármacos como acatisia tardía, distonía tardía y parkinsonismo.

La discinesia tardía en pacientes jóvenes mejora hasta 40% después de suspendida la medicación. En pacientes con corta historia de discinesia tardía, algunas veces las diquinesias hacen su aparición cuando la medicación es suspendida o reducida y la mejoría ocurre dentro de los tres meses siguientes.

El diagnóstico diferencial de la OBLD se debe hacer con otro tipo de entidades tales como: discinesia espontánea del anciano (distónica), coreas hereditarias, enfermedad cerebro vascular que compromete ganglios basales, lupus eritematoso sistémico, discinesias en edentulos, otras drogas causantes de discinesias, tales como cocaína, levodopa, anfetaminas, antidepresivos tricíclicos, cimetidina, flunarizina, antihistamínicos.

La fisiopatología se basa en una teoría ampliamente aceptada que involucra a los receptores de dopamina estriatales postsinápticos con un incremento en su número y afinidad; sin embargo, el papel de otros neurotransmisores como el GABA y la noradrenalina se debe tener en cuenta. En algunos estudios *post-mortem* de pacientes con discinesia tardía que estuvieron libres de antipsicótico por un año antes de la muerte, mostraron disminución en la densidad de los receptores D2 en el estriado y un aumento en el pálido. En estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) se muestra aumento en el metabolismo en la corteza motora y en el globo pálido lo que indica actividad sobre estas regiones.

En el tratamiento se debe reevaluar el uso de drogas bloqueadoras de dopamina en el manejo de ansiedad y otras patologías susceptibles con otro tipo de manejo con medicamentos más seguros. Cada tres o seis meses los pacientes en uso de drogas antipsicóticas deben ser evaluados en busca de signos tempranos para discinesia tardía, ofreciéndoles la posibilidad de cambio a clozapina, olanzapina o quetiapina para disminuir las posibilidades de desarrollarla. Hay dos consideraciones a tener en cuenta, prevención primaria, limitación en las indicaciones de las drogas bloqueadoras de receptores de dopamina, manejo conservador en patologías indicadas. Evitar los factores de alto riesgo: intervención específica.

Lo más importante en el tratamiento es suspender el antipsicótico si es posible, y aunque se han usado múltiples fármacos para las discinesias, ninguno ha mostrado buena eficacia. Una buena opción es el uso de reserpina en dosis de 0,25 mg por día con incremento gradual a 3 a 5 mg por día o tetrabenazina con inicio de 25mg por día hasta llegar a 150 mg por día. La alfametil-p-tirosina, que da origen a un falso neurotransmisor, se ha encontrado útil solo o en asociación de la reserpina. En general, los anticolinérgicos se deben suspender porque exacerban la discinesia

tardía tipo OBLD. Otras drogas como la bromocriptina, baclofén (por su efecto GABA agonista), tienen algún éxito. Los antipsicóticos llamados atípicos como clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina se han utilizado con relativa buena respuesta.

Acatisia tardía

Clínicamente, las manifestaciones de la forma tardía no se diferencian de la forma aguda. La principal diferencia radica en lo subjetivo y lo objetivo de los síntomas; en la acatisia tardía hay disminución de lo subjetivo. La acatisia tardía es definida por la persistencia de síntomas durante por lo menos un mes, en tratamiento con bloqueadores de dopamina en forma constante. De las dos formas, la más común es la tardía, y ocurre en 20 a 40% de los pacientes esquizofrénicos tratados. El manejo es similar al resto de las formas de discinesia tardía. Los beta-bloqueadores no han mostrado ser efectivos.

Distonía tardía

Es una variante de discinesia tardía y compromete más frecuentemente las manos y la mandíbula. La descripción de este subtipo se basa en su presentación clínica un poco diferente. La distonía tardía se presenta más en jóvenes sin diferencia de sexo, la discinesia tardía se observa más en mujeres ancianas y tiene mejor respuesta a los anticolinérgicos.

El diagnóstico diferencial se debe hacer con las formas de distonía idiopática. En la distonía tardía se pueden encontrar otro tipo de movimientos anormales como la discinesia orolinguo-mandibular; así las cosas, la coexistencia de otro tipo de movimientos involuntarios debe hacer pensar en el origen farmacológico de ésta. La presentación de la distonía tardía es focal o segmentaria, raramente generalizada. La presentación en el cuello lleva una postura en retrocolis, y en el tronco a una posición en extensión.

Ante la presencia de distonía tardía se deben descartar otras posibilidades diagnósticas como la enfermedad de Wilson y, en caso de documentarse historia familiar, la de distonía genética.

El manejo es similar al resto de las discinesias tardías teniendo en cuenta los mismos principios. El uso de anticolinérgico produce más beneficio que en la discinesia tardía; el uso de toxina botulínica en las formas focales y segmentares es de gran utilidad.

Tics tardíos o tourettismo tardío

Se han descrito pocos pacientes con coprolalia, tics motores y vocales relacionados con el uso crónico de antipsicóticos.

Mioclonus tardío

Se ha descrito como complicación tardía del uso de antipsicóticos, generalmente se presenta como mioclonus postural en las extremidades superiores; hay asociación con otros movimientos anormales. La clozapina es de gran utilidad.

En varios estudios se han encontrado mejorías sorprendentes con quetiapina

en corto periodo de tratamiento como de dos semanas. También se ha encontrado beneficio con el uso de amantadina en un estudio doble ciego realizado en Canadá.

Bibliografía

- **Angus S, Sugars J, Boltezar R, Koskewich S, Schneider NM.** A controlled trial of amantadine hydrochloride and neuroleptics in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17:88-91.
- **Buriticá O.** Otros trastornos del movimiento, inducidos por drogas y tóxicos en general. En: Uribe Granja MG, ed. Neurotoxicología. Bogotá: Exlibris Editores S. A. 2001:155-169.
- **Burke RE, Kang UJ, Jankovic J, Miller LG, Fahn S.** Tardive Akathisia. An Analysis of Clinical Features and Response to Open Therapeutic Trials. *Mov Disord* 1989;4:2:157-175.
- **Davis KL, Kahn RS, Ko G.** Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991;148:1474-1486.
- **DeMyer W.** Technique of the Neurologic Examination. 3rd edition. Indianapolis: McGraw-Hill Book Company; 1980:236.
- **Goetz CG.** Tardive Dyskinesia. En: Watts R.L, Koller W.C. eds. Movement Disorders Neurologic Principles and Practice. New York: McGraw-Hill; 1997:519-526.
- **Hori H, Ohmori O, Shinkai T, Kojima H, Okano C, Suzuki T, Nakamura J.** Manganese superoxido dismutase gene polymorphism and schizophrenia: relation to tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacology* 2000;23:170-177.
- **Jankovic J, Beach J.** Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology* 1997;48:358-362.
- **Khot V, Wyatt RJ.** Not all that moves is tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1991;148:661-666.
- **Kiriakakis V, Bhatia K, Quinn NP, Marsden CD.** The natural history of tardive dystonia. A long term follow-up study of 107 cases. *Brain* 1998; 121:2053-2066.
- **Little J.T., Jankovic J.** Tardive Myoclonus. *Mov Disord* 1987;2:307-311.
- **Liau ME, Senard JM, Rascol O, Montastruc JL.** Drug-induced disorders of movements: a five-year retrospective experience in a pharmacovigilance center. *Mov Disord* 1994;9(suppl 1):57.
- **Mackay A.V.P.** Clinical controversies in tardive dyskinesia. In: Marsden CD, Fahn S, eds. Neurology 2 Movement Disorders. London: Butterworth Scientific; 1982: 249-262.
- **Pilowsky LS, Mulligan RS, Acton PD, et al.** Limbic selectivity of Clozapine. *Lancet* 1997;2:490-491.
- **Puri BK, Barnes TRE, Chapman MJ, Hutton SB, Joyce EM.** Spontaneous dyskinesia in first episode Schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:76-78.
- **Reus VI.** Olanzapine: a novel atypical neuroleptic agent. *Lancet* 1997;1:1264-1265.
- **Stahl S.** Tardive Tourette Syndrome in Autistic Patients After Long Term Neuroleptic Administration. *Am J Psychiatry* 1980;137:1267-1269.
- **Tollefson GD, Beasley CM, Tamura RN, et al.** Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1248-1254.
- **Van Harten PN, Hoek HW, Matroos GE, Koeter M, Kahn RS.** Intermittent neuroleptic treatment and risk for tardive dyskinesia: Curacao Extrapyramidal Syndromes Study III. *Am J Psychiatry* 1998;155:565-567.
- **Vesely C, Kufferle B, Brucke T, Kasper S.** Remission of severe tardive dyskinesia in schizophrenic patient treated with the atypical antipsychotic substance quetiapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 57-60.