

Fundación Barceló

Maestría de Neuropsicofarmacología

Clínica

Tesina final

*Trastornos motores inducidos por
psicofármacos.*

Tutor: Dr. Sergio Halsband

Pablo Roberto Fleitas Rumak

DNI: 30664479

pfleitasrumak@gmail.com

Marzo 2025

Índice

Resumen.....	4
Introducción.....	4
Búsqueda bibliográfica	5
Reacciones adversas a medicamentos.....	6
Definiciones.....	6
Clasificación	7
Trastornos motores inducidos por medicamentos	8
Historia	8
Consecuencias.....	10
Síntomas extrapiramidales	11
Clasificación	12
Trastornos motores inducidos por psicofármacos	14
Acatisia	14
Bostezos.....	18
Distonía aguda	18
Espasmos musculares, fasciculaciones y mioclonías.....	22
Nistagmo	24
Parkinsonismo.....	25
Síndrome de piernas inquietas	28
Síndrome neuroléptico maligno	28
Síndrome serotoninérgico.....	30
Temblor	31
Litio	32
Ácido valproico	33
Antidepresivos	33
Antipsicóticos.....	34
Otras drogas que pueden producir temblor	34
Tics	35
Discinesias y otros cuadros tardíos.....	36
Discinesias tardías	36
Discinesias por abstinencia.....	41

Acatisia tardía.....	41
Distonías tardías.....	41
Los fármacos.....	42
Antipsicóticos de acción prolongada	42
Amantadina	43
Anticolinérgicos	44
Benztropina o benztropina	44
Biperideno.....	44
Trihexifenidilo.....	44
Generalidades de los anticolinérgicos	45
Difenhidramina.....	46
β-bloqueantes.....	46
Inhibidores del VMAT	47
Pimavanserina.....	49
Limitaciones	50
Conclusiones.....	51
Bibliografía	51

Abreviaturas

5-HT: serotonina/serotoninérgico

ACh: acetilcolina

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

APA: American Psychiatric Association

ATC: antidepresivos tricíclicos

DA: dopamina

FDA: Food and Drug Administration

IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa

IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

MAO: monoamino oxidasa

RAM: reacción adversa a medicamentos

SEP: sintomatología extrapiramidal

SNC: sistema nervioso central

VMAT: transportador vesicular de monoaminas

Resumen

Para el correcto tratamiento en la psiquiatría, como en cualquier otra rama de la medicina, se debe hacer un balance entre los riesgos y beneficios que pueden producirse a partir de la introducción de un fármaco. El conocimiento de las reacciones adversas a medicamentos es fundamental para poder evaluar con mayor claridad estos riesgos que supone la implementación de un esquema farmacológico.

En esta revisión bibliográfica, se hará hincapié en los trastornos motores inducidos por psicofármacos, que pueden comprender desde temblores hasta emergencias que pueden generar riesgo para la vida de los pacientes, focalizando en la clínica y el tratamiento.

En una etapa de la psiquiatría que no solo se busca el tratamiento de los síntomas y los síndromes, sino la recuperación funcional de los pacientes, entender a estos cuadros para poder prevenirlos, tratarlos o al menos, evitar su cronificación puede ser una diferencia notable para el futuro de los pacientes.

Palabras Clave

Efecto adverso motor, sintomatología extrapiramidal, SEP, discinesia, distonía, temblor.

Introducción

Para el correcto tratamiento en la psiquiatría, como en cualquier otra rama de la medicina, se debe hacer un balance entre los riesgos y beneficios que pueden producirse a partir de la introducción de un fármaco. El conocimiento de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) es fundamental para poder evaluar con mayor claridad estos riesgos que supone la implementación de un esquema farmacológico.

En esta revisión bibliográfica, se hará hincapié en los trastornos motores inducidos por psicofármacos, que pueden comprender desde temblores hasta emergencias que pueden generar riesgo para la vida de los pacientes.

A pesar de ser ya descriptos hace mucho tiempo, por lo que resultan bastante conocidos y que no tienen una baja frecuencia de aparición, en muchas ocasiones se siguen diagnosticando y tratando de forma incorrecta y, en otras, no son tenidos en

cuenta, retrasando su diagnóstico, con el consiguiente aumento de la morbimortalidad, la falta de adherencia y el abandono del tratamiento.

En este trabajo se empezará hablando de generalidades de las reacciones adversas a medicamentos y su clasificación, para luego hacer referencia a los trastornos motores inducidos por medicamentos. Sin embargo, se focalizará en los trastornos motores inducidos por psicofármacos únicamente, describiendo los aspectos más importantes de cada uno de ellos, como así su tratamiento. Por último, se hará un breve apartado de las drogas más utilizadas para el manejo de estos cuadros, ya que, muchas veces, corresponden a drogas que no suelen ser de manejo habitual para los psiquiatras y por lo tanto resultan desconocidas.

Búsqueda bibliográfica

Para la realización de esta revisión, se decidió empezar utilizando libros de farmacología y psicofarmacología de no más de 5 años de antigüedad, salvo para temas específicos que, a pesar de que pueda haberse utilizado libros más antiguos o reglamentación de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de hace varios años, su contenido no está desactualizado. El motivo de esto es que, este trabajo pretende recopilar información acerca de cómo son abordados los trastornos motores inducidos por psicofármacos en la literatura habitual, para luego, en caso de ser necesario, agregar información de revisiones y de ensayos clínicos.

Para esto último, se buscaron revisiones y artículos de diferentes temas en PUBMED para terminar de completar la información y agregar las actualizaciones más recientes de artículos indexados utilizando términos como “acatisia”, “discinesias tardías” o “parkinsonismo inducido por medicación” y sus términos equivalentes en inglés, ya que la mayor parte de los artículos que se utilizaron fueron en ese idioma, por mencionar algunos, asociándolos a operadores booleanos para acotar las búsquedas a “clínica”, “fisiopatología” y “tratamiento”.

En el caso de algunos temas, como el caso de artículos referentes aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos del biperideno, los artículos encontrados fueron de

los años '80 (Grimaldi et al., 1986; Hollmann et al., 1984), por lo que se utilizaron libros más actualizados para estos temas.

Se utilizó solo una guía de tratamiento para esta revisión, que es la del manejo de los pacientes con esquizofrenia de la American Psychiatric Association (APA), ya que esta es una guía que aborda el tratamiento de muchos de los trastornos motores y es la que tiene mayor significancia que está actualizada.

Reacciones adversas a medicamentos

Como se ha hecho referencia anteriormente, se necesita entender el concepto de reacciones adversas para luego poder aplicarlo a las reacciones adversas motoras inducidas por los psicofármacos, que es de lo que se describirá en este trabajo.

Definiciones

Se entiende el término *acontecimiento* o *evento adverso* a “*cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento pero que no necesariamente tiene una relación causal con dicho tratamiento. En este caso ocurre la coincidencia en el tiempo sin ninguna sospecha de una relación causal*” (ANMAT, 2012).

Para referirse a las consecuencias indeseables de la administración de un fármaco, se pueden utilizar los términos *efectos adversos*, que hace énfasis en los efectos de las drogas en el organismo y *reacciones adversas* que lo hace en la respuesta del paciente frente a la administración de las drogas (Zieher, 2004). Durante este trabajo, se utilizarán estos términos indistintamente, intercambiándolos sin considerar la definición original de cada uno.

Hay varias definiciones de *reacción adversa*, entre las cuales podemos encontrar que son “*los efectos indeseables a partir del uso terapéutico que normalmente no requiere la discontinuación del tratamiento*” (Brunton & Knollmann, 2023), o “*cualquier reacción nociva e indeseable, que se presenta con las dosis utilizadas para el tratamiento, profilaxis o diagnóstico de una enfermedad*” (Flórez et al., 2014).

Según la Organización Mundial de la Salud, que es la definición que también utiliza la ANMAT, una reacción adversa a medicamentos es una “*reacción nociva y no deseada*

que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica” (ANMAT, 2012).

Según algunos autores, las reacciones que se producen por la sobredosificación o por intoxicación quedarían excluidas de la definición (ANMAT, 2012; Flórez et al., 2014), y según Brunton & Knollmann, la toxicidad por un fármaco, en muchas ocasiones se considera como un efecto adverso, sin embargo, ocurre como resultado de dosis supraterapéuticas, ya sean intencionales o no intencionales (Brunton & Knollmann, 2023) por lo que tampoco estarían consideradas dentro de la definición, formalmente.

Clasificación

Existen varias clasificaciones para las reacciones adversas, muchas derivadas de la clasificación de Rawlins y Thompson de 1977 que separaba a las reacciones adversas en las de tipo A, que son el resultado del efecto de las drogas cualitativamente normal, pero cuantitativamente anormal y las de tipo B, que son el resultado de una respuesta cualitativamente anormal que, aparentemente, no está relacionada con los efectos farmacológicos de la droga (Rawlins, 1981). Flórez aclara que las reacciones de tipo A suelen ser predecibles a partir del perfil de acciones del fármaco, mientras que las de tipo B no. (Flórez et al., 2014).

La clasificación que utiliza la ANMAT divide a las reacciones adversas en 4 tipos (ANMAT, 2012; Lorenzo et al., 2017):

- Las de tipo A (del inglés *augmented*) son debido a los efectos farmacológicos exagerados de las drogas, tienden a ser el mayor porcentaje de las reacciones adversas, son dosis-dependientes, en su gran mayoría tienen alta morbilidad, pero baja mortalidad y, a menudo, pueden ser evitadas realizando un ajuste de dosis;
- Las de tipo B (del inglés *bizarre*) tienen una mínima o ninguna relación con la acción farmacológica de las drogas y su dosis, siendo poco frecuentes, impredecibles y en algunos casos, graves. Pueden desencadenarse por mecanismos inmunológicos, manifestarse solamente en algunos pacientes con factores predisponentes, como algún defecto congénito del metabolismo, u originarse a partir de causas desconocidas;

- Las de tipo C (del inglés *continuing o chronic*), son aquellas reacciones asociadas a tratamientos prolongados de un medicamento. Pueden ser graves y frecuentes, pero como en muchos casos no hay secuencia temporal sugerente, puede ser difícil de probar la asociación con la droga. Pueden asociarse a fenómenos de dependencia o taquifilaxia;
- Las de tipo D (del inglés *delayed*) o también llamadas “retardadas”. Son las reacciones diferidas en el tiempo y si bien pueden empezar a desarrollarse desde el inicio del tratamiento, suelen manifestarse a largo plazo. No se necesita una exposición continua. En este grupo se incluyen la carcinogénesis y teratogénesis.

Existe un tipo de reacción adversa más que no está incluido en la clasificación de la ANMAT, las de tipo E (del inglés *end-use*), que son las reacciones que se producen cuando cesa un tratamiento en las cuales se incluye, por ejemplo, el “efecto rebote” (Lorenzo et al., 2017).

Las reacciones adversas por fármacos que se administran de forma prolongada, que entrarían en las de tipo C, D y E, resultan como consecuencia de la interacción mantenida de un fármaco con su órgano diana por largos períodos que puede, en algunos casos producir reacciones adversas a partir de fenómenos adaptativos celulares indeseados, fenómenos de rebote o muchas veces, fenómenos desconocidos (Flórez et al., 2014).

En el caso de los trastornos motores inducidos por medicamentos, son reacciones de todos los tipos, desde el tipo A hasta el tipo E. El conocimiento de esta clasificación permite, aunque sea en un primer momento, poder tomar decisiones terapéuticas como la suspensión o no de un fármaco, según el tipo de reacción adversa que se está observando.

Trastornos motores inducidos por medicamentos

Historia

El estudio de las reacciones adversas a los tratamientos se puede ver en los registros de los textos antiguos como el papiro Ebers, (1550 a.C.), los tratados hipocráticos (400

a.C) y el Charaka-samhita (300 a.C.) en donde se mencionan los efectos indeseables y los cuidados a tener frente a la aplicación de ciertos tratamientos. Estos textos tienen contenido histórico valioso, pero carecen de la rigurosidad científica como la entendemos hoy día.

Se entiende que el primer estudio de una reacción adversa en la actualidad es a partir de un caso producido en 1848, en la que una paciente falleció probablemente por fibrilación ventricular tras recibir cloroformo como agente anestésico. Esto hizo que se conformara una comisión que solicitaba a los médicos que reporten las muertes relacionadas al uso de anestésicos. De esta forma se creó por primera vez un sistema de reporte espontáneo de posibles efectos adversos (Routledge, 1998).

Otro hito en el estudio de las reacciones adversas a medicamentos es la publicación de *Side Effects of Drugs*, por L. Meyler, en 1952. Este fue el primer libro sobre las reacciones adversas de los medicamentos, que ya lleva 16 ediciones, siendo la última publicada en 2015.

Sin embargo, se considera que el punto de partida del estudio de las reacciones adversas y la farmacovigilancia es en 1962 a partir de los efectos teratogénicos de la talidomida. Desde aquel momento empezaron a constituirse los comités de seguridad de medicamentos en todos los países (Lorenzo et al., 2017; Routledge, 1998).

Con respecto a los trastornos motores inducidos por psicofármacos, se han reportado desde la inclusión de la clorpromazina, el primer antipsicótico. Se pueden encontrar artículos que describían parkinsonismo (Freyhan, 1957), distonías agudas (Hare, 1958) y discinesias tardías (Kruse, 1960), por mencionar algunos.

A lo largo de la historia de los tratamientos psiquiátricos, se consideró que alguno de los efectos motores como el enlentecimiento psicomotriz de la “neuroleptización” era necesario para conseguir la respuesta terapéutica antipsicótica (G. S. Jufe, 2020). Afortunadamente, hoy día se sabe que esto no es así y se buscan tratamientos con menos efectos adversos.

Consecuencias

Clásicamente se describe que las RAM empeoran los resultados de los tratamientos. Su mera presencia, mal diagnóstico o incorrecto manejo puede resultar en aumento de morbilidad, falta de adherencia y abandono los tratamientos, como así también puede requerir o prolongar la internación de los pacientes, aumentando los costos de los tratamientos.

En algunos casos pueden producir sintomatología permanente, aumentando la discapacidad y produciendo riesgo para la vida (Lorenzo et al., 2017). Se considera que las RAM son responsables de entre la cuarta y sexta causa de muerte en Estados Unidos (Montané & Santesmases, 2020).

Es difícil establecer la frecuencia general de aparición de las reacciones adversas para todos los fármacos sin discriminarlas por grupos separados. Esto es debido a que la gran cantidad de variables a tener en cuenta tales como la definición de RAM que se va a utilizar, si los efectos adversos son autorreportados o se buscan intensivamente, si hay o no interacciones, por nombre algunas, que terminan haciendo que el análisis de la frecuencia de aparición sea muy complejo (Lorenzo et al., 2017).

Igualmente, según un estudio de Gandhi et al., en el ámbito de la atención ambulatoria se ha reportado que los eventos adversos por drogas llegaron a un 25%, siendo 13% serios y 11% evitables (Gandhi et al., 2003). Según una revisión sistemática de Taché et al., la media de eventos adversos por drogas en el ámbito de atención ambulatoria es de 12,8 (2,8% - 34,7%) (Taché et al., 2011).

En el estudio de Bates et al., se calculó que 6,5% de los ingresos hospitalarios fueron por eventos adversos por drogas. De todos los eventos adversos, el 1% fueron fatales, 12% potencialmente mortales, 30% serios y 57% significativos. Se consideró que el 28% eran evitables (Bates et al., 1995). Según una revisión sistemática de Taché et al., la media de eventos adversos por drogas en el ámbito hospitalario 5,1% (0,2% - 41,3%) (Taché et al., 2011).

Esta frecuencia es suficientemente significativa para considerarla en cada inicio de tratamiento o adición de nuevas drogas a un esquema ya existente, principalmente porque la frecuencia de efectos adversos serios en pacientes ambulatorios es muy alta, como así es muy alta la frecuencia de efectos adversos evitables.

Este mismo análisis se puede considerar para los efectos adversos motores inducidos por medicamentos. Su frecuencia, si bien no está definida como grupo, es elevada y lo más importante es que muchas veces pueden ser prevenidos.

En cuanto al tratamiento, cuando son bien abordados, pueden llegar a la remisión, sin embargo, son subdiagnosticados, resultando en la disminución de la calidad de vida para el paciente y su red de apoyo (Rissardo et al., 2023). No solo esto, sino que pueden empeorar la respuesta al tratamiento, aumentar la morbimortalidad, disminuir la adherencia y causar sintomatología permanente con posible discapacidad para el funcionamiento diario de los pacientes.

Los trastornos motores son tan relevantes en el tratamiento con antipsicóticos, el grupo de fármacos que más trastornos motores puede inducir que, frente al manejo inadecuado, resultan una de las primeras causas de abandono del esquema de tratamiento (Rissardo et al., 2023; Stahl, 2021).

Síntomas extrapiramidales

Habitualmente se utiliza el término *síntomas extrapiramidales (SEP)* para nombrar al conjunto de trastornos motores inducidos por los antipsicóticos, es decir, la acatisia, la distonía aguda, el parkinsonismo inducido por antipsicóticos y la discinesia tardía.

Si bien el concepto tiene su fundamento neurobiológico, ya que los circuitos involucrados son parte del sistema extrapiramidal, termina resultando impreciso porque agrupa de forma incorrecta a cuadros que tienen presentaciones clínicas, fisiopatología y por lo tanto tratamientos diferentes (Stahl, 2021; Vanegas-Arroyave et al., 2024).

El ejemplo más claro de esto es que, por ejemplo, el parkinsonismo inducido por antipsicóticos es un trastorno hipocinético, que se explica por la disminución de la neurotransmisión dopaminérgica y en donde el uso de anticolinérgicos puede ser de gran utilidad. Por el contrario, la discinesia tardía, que también se la considera un SEP, es un trastorno hipercinético, que se explicaría por la supersensibilidad dopaminérgica y el uso de anticolinérgicos empeoraría el cuadro (Vanegas-Arroyave et al., 2024).

El uso del término SEP no es útil para la caracterización clínica precisa, que es necesaria para el tratamiento adecuado (Vanegas-Arroyave et al., 2024). A pesar de esto, es una forma muy habitual de referirse a ellos y en parte, es el motivo por el cual se ha

escrito esta revisión: para poder tener un texto en donde se hable de cada uno por separado, haciendo énfasis en sus diferentes tratamientos.

En este sentido, y a pesar de que se entiende que esta sintomatología es en la mayoría de los casos por afectación del sistema extrapiramidal, se evitará agruparlos bajo *extrapiramidalismos* y se describirá cada uno por separado, pudiendo hacer foco en la clínica y tratamiento de ellos.

Clasificación

Hay varios sistemas de clasificación de los trastornos motores inducidos por medicamentos, pero ninguno resulta completo. Los sistemas más utilizados son los del DSM y de la CIE (Rissardo et al., 2023).

A lo largo de las diferentes versiones del DSM, la ubicación que describe los trastornos motores inducidos por medicamentos fue cambiando.

- En el DSM-IV TR, los trastornos motores inducidos por medicamentos se encontraban bajo el apartado “Criterios y ejes propuestos para estudios posteriores”, en donde se describían los criterios diagnósticos de los trastornos y una descripción detallada de cada uno y también en la sección “Otros problemas que pueden ser objeto de atención clínica”, en donde se hace una descripción muy breve cada cuadro (APA, 2000).
- En el DSM-5 pasa a formar parte de la “Sección II – Criterios y códigos diagnósticos” y dice el texto que se encuentra en esta sección debido a la *“frecuente importancia en: 1) el tratamiento con medicamentos de los trastornos mentales u otras afecciones médicas, y 2) el diagnóstico diferencial de los trastornos mentales”*. Sin embargo, solo está el breve texto que correspondía “Otros problemas...” del DSM-IV TR, es decir, una muy breve descripción de los cuadros que solo tiene una extensión de 3 páginas (APA, 2013).
- En el DSM-5 TR esta sección vuelve a tomar relevancia, habiendo una descripción más importante de los cuadros, pero retirando los criterios diagnósticos de cada trastorno. También se menciona que se ha reemplazado *neuroléptico* por *antipsicóticos* o *agentes bloqueantes dopaminérgicos*, pero que en muchos ámbitos se sigue utilizando el término neuroléptico (APA, 2022). Esto no es menor,

ya que “corre” del foco a los antipsicóticos para entender que estos trastornos son producidos por otros grupos farmacológicos.

En la CIE-10 se encuentra bajo los códigos G20-G26, trastornos extrapiramidales y del movimiento (WHO, 1993), que son los mismos códigos que utiliza el DSM-5 TR (APA, 2022).

En la CIE-11 se modificaron los códigos y está bajo el capítulo 08 “enfermedades del sistema nervioso”, bajo el subcapítulo “trastornos del movimiento” (WHO, 2019).

La CIE, si bien es más compleja para poder ubicarla como un “capítulo aislado”, es más completa en cuanto a la codificación de más cuadros, comparado con el DSM, incluso en su última versión.

Resulta interesante que no exista un sistema clasificatorio que organice todos los trastornos motores que son inducidos por medicamentos. Esto denota el poco interés que se tiene en este conjunto de efectos adversos, y termina resultando en la poca atención que se tiene por parte de los profesionales a la búsqueda de estos cuadros.

Otra forma de clasificar a estos trastornos es por su tiempo de aparición con respecto al inicio del esquema farmacológico (Rissardo et al., 2023):

- Los agudos pueden aparecer desde minutos hasta días de iniciado el tratamiento farmacológico, dentro de los que se pueden encontrar la acatisia, el temblor, el síndrome neuroléptico maligno, el síndrome serotoninérgico, el parkinsonismo y las distonías agudas;
- Los subagudos pueden ocurrir desde días hasta semanas de iniciado el esquema farmacológico. Algunos autores clasifican al parkinsonismo como un cuadro subagudo;
- Los tardíos se observan tras la administración prolongada o la suspensión de un esquema farmacológico. Como ejemplo se encuentra la discinesia y otros cuadros tardíos.

Sin embargo, esta es una clasificación general y muchos trastornos motores pueden no encajar en estas categorías, por lo que, otra vez, no hay un sistema clasificatorio adecuado para estos cuadros.

Trastornos motores inducidos por psicofármacos

Si bien el nombre formal de los cuadros es “trastornos motores inducidos por medicamentos”, se hará énfasis durante esta revisión en los inducidos por psicofármacos, dejando de lado cualquier otro fármaco que se utilice en otras especialidades médicas y las drogas de uso recreativo o abuso.

Se describirán los diferentes trastornos inducidos por psicofármacos por orden alfabético, excepto por las discinesias y otros trastornos tardíos que, debido a su aparición temporal, se analizarán últimas.

Es importante tener en cuenta que muchas veces puede ser difícil diagnosticar los trastornos motores inducidos por medicamentos, ya que pueden presentarse con una clínica incompleta o, en algunos casos, pueden coexistir simultáneamente más de uno (Vanegas-Arroyave et al., 2024).

Acatisia (DSM/CIE-10: G25.71 / CIE-11: 8A07.1)

Es un trastorno que se caracteriza por presentar inquietud motora, en el cual se diferencian dos componentes: uno objetivo y uno subjetivo, aunque no siempre tienen que estar los dos componentes. El componente objetivo consta de inquietud motora, más típicamente de miembros inferiores, con movimiento de marcha en el lugar, caminata o balanceo de un pie al otro; el componente subjetivo consta de quejas de “inquietud interna”, sensación de malestar y disforia y en los casos más severos, se puede asociar a comportamientos violentos, irritabilidad, agresividad, pensamientos y conductas suicidas (Goldberg & Ernst, 2019; G. Jufe, 2023; Rissardo et al., 2023; Stahl, 2021; Vanegas-Arroyave et al., 2024). Suele ser tan molesto para los pacientes que es una de las principales causas de abandono del tratamiento (G. Jufe, 2023).

En muchas ocasiones, la acatisia puede ser difícil de distinguir de la agitación, de una descompensación de un cuadro psicótico o ansiedad (Goldberg & Ernst, 2019; G. Jufe,

2023; Rissardo et al., 2023; Stahl, 2021; Vanegas-Arroyave et al., 2024). En los casos en los que se debe hacer un diagnóstico diferencial con un trastorno psicótico, se debe ser muy cuidadoso, porque el tratamiento del trastorno psicótico descompensado es el aumento de la dosis del antipsicótico, sin embargo, como se mencionará, el tratamiento de la acatisia es descendiendo la dosis del antipsicótico. Si no se realiza correctamente el diagnóstico diferencial y se maneja de forma incorrecta el cuadro que presenta el paciente podría, o bien, empeorar la acatisia por aumento de la dosis de los antipsicóticos o favorecer una descompensación psicótica en el caso de que haya un trastorno psicótico descompensado al cual se le disminuye la dosis de los antipsicóticos.

Se observa, principalmente con el uso de antipsicóticos, aunque en menor frecuencia con drogas que tengan disociación rápida de los receptores D₂ (APA, 2022; Goldberg & Ernst, 2019; G. Jufe, 2023; Stahl, 2021). En este punto hay que recordar que los antipsicóticos con disociación lenta de los receptores D₂ corresponden a los antipsicóticos típicos o de primera generación, como el haloperidol y los de disociación rápida son los atípicos o de segunda generación.

Tradicionalmente se ha mencionado, que los antipsicóticos de segunda generación o atípicos no desarrollan acatisia, sin embargo, se ha demostrado que todos pueden inducirla, siendo la clozapina y la quetiapina los que menos incidencia para hacerlo. Existe diferencias entre las incidencias de inducción de acatisia por antipsicóticos atípicos según los estudios que se utilicen (Chow et al., 2020), pero en regla general se considera que la cariprazina, la lurasidona, el aripiprazol y la risperidona suelen tener mayor posibilidad de inducir este cuadro.

Otras drogas que la podrían inducir son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los antidepresivos tricíclicos (ATC), el litio, la mirtazapina en uso crónico, los agonistas dopaminérgicos y los bloqueantes de los canales de calcio (APA, 2022; Goldberg & Ernst, 2019).

Puede ser más frecuente en pacientes que estén en tratamiento con 2 o más antipsicóticos en simultáneo o un antipsicótico en combinación con estabilizadores del ánimo o antidepresivos. Algunas investigaciones han demostrado bajos niveles de hierro sérico en pacientes con acatisia crónica, y una mejoría a partir de inyecciones intravenosas de hierro (Goldberg & Ernst, 2019).

Tiene un inicio desde unas horas hasta 30 días de haber instaurado o modificado un esquema con antipsicóticos (G. Jufe, 2023).

Es un cuadro frecuente, con una incidencia entre 20 y 75%, que suele ser dosis dependiente (APA, 2022; Goldberg & Ernst, 2019; G. Jufe, 2023).

Los factores de riesgo varían según los estudios, pero por lo general coinciden en: pacientes de mayor edad, sexo femenino, sintomatología negativa, déficit cognitivo y sintomatología afectiva (Goldberg & Ernst, 2019). Otros factores de riesgo pueden ser utilizar antipsicóticos en altas dosis con alta potencia de bloqueo D₂, ser joven, ser una mujer de edad avanzada, tener ferritina baja y anemia microcítica (G. Jufe, 2023).

Los mecanismos fisiopatológicos de la acatisia no son del todo comprendidos, pero se cree que hay una disminución del tono dopaminérgico en el estriado ventral con una regulación compensatoria en más (*upregulation*) de los receptores dopaminérgicos en las neuronas noradrenérgicas que van desde el locus coeruleus hacia el núcleo accumbens y la corteza prefrontal (Goldberg & Ernst, 2019). También se ha propuesto que es el producto de una hipoactividad GABAérgica, hiperactividad noradrenérgica y disfunción serotoninérgica (Rissardo et al., 2023).

En el caso de la acatisia por ISRS y algunos antipsicóticos, se ha hipotetizado que podría ser por agonismo 5-HT_{2A}, que tiene una acción inhibitoria de la liberación de dopamina a nivel del estriado. En contra de esta hipótesis está el hecho de que se ha descrito acatisia a partir del uso de mirtazapina, un antagonista 5-HT_{2A} (Goldberg & Ernst, 2019).

Tratamiento

En general, se considera que el tratamiento de la acatisia es la disminución de la dosis o discontinuación de la droga que lo indujo, el cambio a un antipsicótico que tenga una disociación más rápida del receptor D₂, es decir, un antipsicótico atípico o de segunda generación, o la adición de propranolol, mirtazapina en bajas dosis o una benzodiacepina de alta potencia (Rissardo et al., 2023; Vanegas-Arroyave et al., 2024).

Según la APA, el orden de las estrategias cuando se trata de acatisia inducida por antipsicóticos sería: Reducción de la dosis del antipsicótico, cambiar a otro antipsicótico, agregar una benzodiacepina y, por último, agregar un β-bloqueante (APA, 2020).

Las benzodiazepinas y los β -bloqueantes siguen siendo el tratamiento con mayor evidencia para el manejo de la acatisia inducida por antipsicóticos. (Goldberg & Ernst, 2019; Stahl, 2021).

Las benzodiazepinas son frecuentemente utilizadas para el manejo de la acatisia aguda, reduciendo síntomas a los 7-14 días de iniciados (Goldberg & Ernst, 2019; Stahl, 2021).

Se puede utilizar lorazepam 1 mg 3 veces por día o clonazepam 0,5 mg 2 veces por día. Si hay respuesta, es rápida y a bajas dosis, por lo que, si no hay respuesta, no tendría sentido aumentar la dosis (G. Jufe, 2023).

Dentro de los β -bloqueantes, se suele utilizar el propranolol en dosis entre 30 y 90/120 mg, dividido en 2 o 3 tomas diarias (APA, 2020; Goldberg & Ernst, 2019).

Algunos estudios preliminares sugieren que podrían utilizarse antagonistas 5-HT_{2A} como la trazodona y la mirtazapina, amantadina, aunque solo produciría beneficios transitorios, o gabapentin (Goldberg & Ernst, 2019; Stahl, 2021).

En el caso de la mirtazapina, se utiliza en dosis de 7,5 a 15 mg antes de ir a dormir (Vanegas-Arroyave et al., 2024).

La amantadina se utiliza de 100 a 200 mg dos veces por día, es decir, una dosis total entre 200 y 400 mg, que produce una mejora rápida en la sintomatología, pero su efecto desaparece tras una semana de haberla iniciado (Goldberg & Ernst, 2019).

El gabapentin se utilizaría en dosis de 1200 mg/día para el manejo de acatisia inducida por antipsicóticos, según algunos reportes de casos (Goldberg & Ernst, 2019).

La respuesta a los anticolinérgicos es menor que en otros cuadros, por lo que para algunos autores se considera que no son efectivos para el tratamiento de la acatisia (Goldberg & Ernst, 2019; G. Jufe, 2023; Stahl, 2021), aunque otros, los sugieren dentro de los posibles tratamientos (Rissardo et al., 2023).

Según una revisión de Cochrane no hay evidencia para sostener o refutar el uso de anticolinérgicos para el tratamiento de la acatisia inducida por antipsicóticos (Rathbone & Soares-Weiser, 2006). No hay una nueva revisión de Cochrane posterior a la de 2006.

En el caso de la acatisia asociada a parkinsonismo, se podría utilizar anticolinérgicos, aunque la evidencia es pobre y los riesgos podrían superar a los beneficios (Vanegas-Arroyave et al., 2024).

Para resumir, siempre que se pueda y se haya descartado que no es una descompensación del cuadro de base, se debe hacer una reducción de la dosis de la droga que está causando acatisia. En caso de no ser posible, se deberá cambiar de fármaco para poder controlar el cuadro de base, buscando una droga que tenga menos posibilidad de inducir este cuadro como la quetiapina. Solo cuando estas estrategias fallaron, es que se recomienda adicionar una nueva droga como benzodiazepinas, y en caso de que no resulten adecuadas, propranolol.

La clozapina no es una opción inicial para el tratamiento de este cuadro, pero en casos severos, podría llegar a ser una opción.

No se debe indicar el uso de anticolinérgicos para el tratamiento de la acatisia.

Bostezos

Se han reportado bostezos diurnos excesivos por el uso de ISRS (fluoxetina, sertralina y citalopram, entre otros) y inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) (duloxetina y venlafaxina) (Goldberg & Ernst, 2019).

Se ha hipotetizado que ocurre como un reflejo modulado por diferentes sistemas de neurotransmisores en el núcleo paraventricular del hipotálamo que es alterado por el uso de los antidepresivos (Goldberg & Ernst, 2019).

Es un efecto adverso leve y poco común que se cree que no es dosis dependiente y por lo general no requiere intervención (Goldberg & Ernst, 2019).

Si es muy molesto para el paciente, se puede reemplazar el supuesto agente causal por otra droga con un mecanismo de acción diferente (Goldberg & Ernst, 2019).

Distonía aguda (DSM/CIE-10: G24.02 // CIE-11: 8A02.10)

Es un trastorno que se caracteriza por presentar aumento del tono muscular anormal que se manifiesta como contracciones musculares involuntarias, espasmódicas, sostenidas o intermitentes en la cara, ojos (crisis oculogíras), cuello (tortícolis, retrocolis),

tronco, pelvis y extremidades, que causan posturas y/o movimientos anormales, habitualmente repetitivos, que inician o empeoran con los movimientos voluntarios. Puede asociarse a dolores o calambres de los músculos afectados (APA, 2022; Goldberg & Ernst, 2019; G. Jufe, 2023; Stahl, 2021).

En raras ocasiones puede comprometer la vida del paciente al producir obstrucción de la vía respiratoria por espasmo laríngeo-faríngeo, requiriendo atención urgente (Goldberg & Ernst, 2019; G. Jufe, 2023).

En algunos casos se puede confundir con una catatonía (Rissardo et al., 2023).

Se puede producir por el uso de antipsicóticos, en especial los que no tienen actividad anticolinérgica ni antagonista serotoninérgica, antieméticos y agentes procinéticos. También pueden producirlas los ISRS, inhibidores de la colinesterasa, opioides y metilfenidato (APA, 2022; Rissardo et al., 2023).

Dentro de los antipsicóticos, los que más lo pueden producir son los antipsicóticos típicos o de primera generación como el haloperidol. En el caso de los antieméticos, es más posible la producción de distonía con metoclopramida, un antagonista dopaminérgico, que con ondansetrón, un antagonista 5-HT₃. También, dentro de los procinéticos se encuentran drogas como la domperidona, que son antagonistas D₂ y D₃. Si bien la revisión es sobre psicofármacos, como el mecanismo de acción de estas drogas es similar, se decidió incluirlas.

Normalmente se presentan dentro de la primera semana de inicio, aumento o incluso descenso de la dosis de estos fármacos (Goldberg & Ernst, 2019; Jufe, 2023; Stahl, 2021).

Tiene una incidencia entre 5 y 15% de los pacientes que reciben antagonistas D₂ (G. Jufe, 2023).

Dentro de los factores de riesgo para presentar distonías agudas se encuentra haber presentado una distonía aguda previa, ser joven, el sexo masculino y primera exposición a antipsicóticos (u otras drogas que lo puedan producir), altas dosis y potencia de antagonismo D₂ (Goldberg & Ernst, 2019; Jufe, 2023; Stahl, 2021). También son factores de riesgo la hipocalcemia, el hipertiroidismo, el hiparatiroidismo y el uso reciente de cocaína (G. Jufe, 2023).

Sobre su fisiopatogenia, se hipotetiza que hay una alteración de la neurotransmisión GABAérgica en donde la disminución de las concentraciones de GABA llevan a una interrupción de las vías directa e indirecta, afectando más a la última. Como resultado de esta alteración puede aumentar el impulso talamocortical y eventualmente causar distonía (Rissardo et al., 2023).

Tratamiento

En la mayoría de los casos las distonías son autolimitadas y resuelven a los pocos días o semanas, pero en algunos casos pueden ser persistentes. El tratamiento suele ser reducir o discontinuar la droga que indujo la distonía o utilizar drogas correctoras como los anticolinérgicos o las benzodiacepinas (Rissardo et al., 2023).

Según la guía para el tratamiento de la esquizofrenia de la APA, la primera recomendación frente a la aparición de distonías agudas es el uso de anticolinérgicos (APA, 2020).

Los anticolinérgicos son el biperideno, en dosis de 1-5 mg IM (Goldberg & Ernst, 2019) o 2 mg vía oral cada 5 a 10 mg de haloperidol o equivalente de otro antipsicótico (G. Jufe, 2023); el trihexifenidilo y la benztropina, en dosis de 1-2 mg (Goldberg & Ernst, 2019)

Su uso se basa en la experiencia que se tiene para el tratamiento para el Parkinson, en donde se postula la relación recíproca que tienen la dopamina (DA) y la acetilcolina (ACh) en la vía nigroestriada: la DA suprime la actividad de la ACh. Cuando se antagonizan los receptores dopaminérgicos, se libera la neurotransmisión colinérgica. El “exceso” de ACh se puede contrarrestar utilizando anticolinérgicos (G. Jufe, 2023). Es decir, se basa en la idea que la DA y la ACh tienen un efecto opuesto y equilibrador en el estriado, sin embargo, la interacción entre estos neurotransmisores es mucho más compleja (Vanegas-Arroyave et al., 2024).

El uso de anticolinérgicos debe continuarse hasta que se puedan hacer los cambios en el esquema de medicación, ya sea la reducción de la dosis o el cambio del antipsicótico (APA, 2020), pero al menos debe continuarse por dos semanas, que es el tiempo que tarda el organismo en generar tolerancia a los efectos que generaron las

distonías, para así evitar recurrencias (Goldberg & Ernst, 2019; G. Jufe, 2023), aunque otros autores recomiendan solo por 1 o 2 días tras la remisión sintomatológica (Vanegas-Arroyave et al., 2024).

Si continúan los síntomas, se continuará con los anticolinérgicos, con una nueva evaluación para retirar la medicación a los 3 meses (G. Jufe, 2023). Si el paciente continúa con antipsicóticos se debe continuar con el anticolinérgico por unos días (Vanegas-Arroyave et al., 2024), aunque no aclara cuánto tiempo.

En caso de necesidad de urgencia para la respuesta, se pueden utilizar de forma intramuscular o intravenosa lenta. Mejoran la sintomatología dentro de los primeros 20 minutos desde su administración en la mayoría de los casos. Si no hay respuesta a la administración por vía parenteral, se puede repetir la administración tras 10-30 minutos. En caso de no haber respuesta tras la segunda administración, se puede utilizar diazepam intravenoso (Goldberg & Ernst, 2019; G. Jufe, 2023).

No es conveniente indicar tratamiento profiláctico de rutina para las distonías agudas ya que, por un lado, tienen baja frecuencia de aparición, el cuadro es leve y se corrige con alteraciones posturales a la espera del desarrollo de tolerancia, pero por otro, pueden producir efectos adversos como síndrome confusional y aumento de la carga anticolinérgica, como así también predisponer a discinesias tardías y trastornos cognitivos a largo plazo (G. Jufe, 2023). Sin embargo, sí se pueden utilizar de forma profiláctica en pacientes jóvenes que están recibiendo antipsicóticos de alta potencia de bloqueo D₂ de forma parenteral (Vanegas-Arroyave et al., 2024).

La difenhidramina se puede utilizar para las distonías agudas porque si bien es un antihistamínico, tiene actividad anticolinérgica. Se utiliza en dosis de 1-2 mg/kg (hasta 100 mg) (APA, 2020). Se puede utilizar por vía intramuscular para alivio sintomatológico rápido (APA, 2020; Vanegas-Arroyave et al., 2024), aunque también puede administrarse de forma endovenosa en caso de emergencias en crisis de distonía aguda con laringoespasma. Tiene una vía media corta por lo que por vía oral se necesitan múltiples tomas al día (APA, 2020).

Sin importar cuál medicación se elija, se debe utilizar la menor dosis que sea efectiva y durante el menor tiempo posible, considerando el tiempo necesario para prevenir las recurrencias. (APA, 2020).

En resumen, frente a la distonía aguda se debería evaluar la posibilidad de que sea autolimitada y, a lo sumo, se reducirá la dosis de la droga que la produjo, con la posibilidad de cambiar, por ejemplo, de antipsicótico, por uno que tenga mayor actividad anticolinérgica.

El uso de medicación correctora como los anticolinérgicos, si bien es una estrategia utilizada, tal vez se la utiliza sin considerar los criterios adecuados. Hay que entender que el uso de anticolinérgicos tiene riesgos a largo plazo como alteraciones cognitivas o posibilidad de desarrollo de trastornos tardíos como las discinesias.

Por otro lado, muchas veces se utiliza incorrectamente el biperideno de forma profiláctica. En la revisión bibliográfica solo indica que se debería utilizar en caso de administración parenteral de antipsicóticos y en pacientes jóvenes, que presenten alto riesgo de presentar distonía. Igualmente, el criterio que debe primar es la no utilización de anticolinérgicos de forma profiláctica.

Espasmos musculares, fasciculaciones y mioclonías

Las fasciculaciones son contracciones pequeñas e involuntarias de fascículos de músculo esquelético que son visibles bajo la piel, que pueden ser rítmicas o no (Goldberg & Ernst, 2019).

Las fasciculaciones de los músculos periorbitales son una distonía focal que se llama blefaroespasma (Goldberg & Ernst, 2019).

Pueden ser consecuencia de causas clínicas, neurológicas o deficiencia de minerales, pero en la mayor parte de los casos son benignas. El estrés y la ansiedad pueden empeorar fasciculaciones existentes. En el caso del blefaroespasma puede exacerbarse a partir de la falta de sueño, ojos secos e irritantes locales (Goldberg & Ernst, 2019).

Dentro de las causas psicofarmacológicas se encuentran el exceso de cafeína, abstinencia a benzodiazepinas y el síndrome serotoninérgico. Las drogas que están

asociadas a fasciculaciones incluyen: anticolinérgicos, difenhidramina, anfetamina, agonistas dopaminérgicos, trazodona, selegilina (Goldberg & Ernst, 2019).

Las mioclonías (CIE-11: 8A06.Y) son contracciones breves, repentinas, involuntarias y no rítmicas de un músculo o grupo de músculos, que suelen ser benignas. Si bien no son necesariamente patológicas, pueden ser marcadores de alguna otra patología (Goldberg & Ernst, 2019; Meyer & Stahl, 2023).

Dentro de los trastornos motores inducidos por medicamentos, es una de las que menos literatura hay (Rissardo et al., 2023).

Los psicofármacos asociados a la aparición de mioclonías son los ISRS, ATC, morfina, midazolam y tramadol, pero es rara su aparición excepto en el síndrome serotoninérgico o intoxicación por litio (Goldberg & Ernst, 2019).

Las mioclonías por litio son extremadamente raras, en la mayoría de los casos en pacientes geriátricos que han recibido litio por tiempo prolongado. Parecería estar relacionado a que el litio facilita la liberación de serotonina a partir del agonismo del autoreceptor 5-HT_{1B}, y si bien no tiene un efecto tan importante como el tienen los ISRS, en algunos pacientes alcanza para producir mioclonías. Este efecto puede potenciarse con el uso de ISRS (Meyer & Stahl, 2023).

Suelen manifestarse como sacudidas hípnicas y, en algunos casos, son rítmicas, confundiéndose con temblores. Una forma de hacer la diferencia es considerar como mioclonía cuando aparece tras varios años de tratamiento y no responde al uso de propranolol o primidona (Meyer & Stahl, 2023).

Otros fármacos que pueden inducirlas son los antidepresivos tricíclicos y se cree que hay alguna implicancia de la neurotransmisión serotoninérgica dentro de su fisiopatología (Rissardo et al., 2023).

Tratamiento

Dentro de las opciones de tratamiento se encuentra la reducción del agente causal como los ISRS o IRSN o la disminución de los niveles del litio, la discontinuación de los agentes causales, la dieta libre de gluten por 6 meses (Meyer & Stahl, 2023) y el uso de benzodiazepinas (Rissardo et al., 2023).

Las mioclonías persistentes o muy molestas pueden ser tratadas con clonazepam, baclofeno, fluoxetina o propranolol (Goldberg & Ernst, 2019).

Nistagmo

Es el movimiento involuntario de los ojos. Es un signo neurológico de foco con múltiples diagnósticos diferenciales. En el caso de las relacionadas a psicofármacos, puede ser a partir de la abstinencia al alcohol o benzodiazepinas o intoxicación por diversas drogas, siendo parte de un síndrome o como única manifestación de la intoxicación (Goldberg & Ernst, 2019).

El nistagmo puede ser inducido por diferentes drogas como la carbamazepina, divalproato, lamotrigina, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y propranolol y suele ser horizontal, de baja amplitud y movimientos lentos (Goldberg & Ernst, 2019).

El nistagmo inducido por litio es vertical, puede producirse en dosis no tóxicas y la reducción de la dosis no necesariamente mejora la sintomatología (Goldberg & Ernst, 2019).

También se puede producir como una rara complicación del uso prolongado de litio en pacientes mayores de 60 años. Si bien no se comprende completamente su fisiopatología, se cree que es por efecto sobre el sistema vestibular. Casi siempre revierte tras la discontinuación del litio, aunque a veces requiere semanas o meses para hacerlo. Si no resuelve tras la suspensión, se puede utilizar baclofeno (Meyer & Stahl, 2023).

El nistagmo se puede observar en el síndrome serotoninérgico (Goldberg & Ernst, 2019).

Tratamiento

La presencia de nistagmo indica la necesidad de reevaluar todo el esquema de medicación y las dosis, prestando atención a las posibles interacciones. También se debe hacer una evaluación neurológica, con foco especial en búsqueda de signos de neurotoxicidad, como alteraciones en el habla, temblor, ataxia, una evaluación oftalmológica y una evaluación toxicológica (Goldberg & Ernst, 2019; Meyer & Stahl, 2023).

Si la sintomatología continúa pese a la reducción de dosis o hay signos de neurotoxicidad, se deben discontinuar las probables drogas que lo puedan producir (Goldberg & Ernst, 2019).

Parkinsonismo (DSM/CIE-10: G21.11/G21.19 // CIE-11: 8A00.24)

Es un trastorno que se caracteriza por presentar bradicinesia o acinesia, temblor y rigidez muscular a partir del antagonismo de los receptores D₂ en la vía nigroestriada (APA, 2022; G. Jufe, 2023; Stahl, 2021). Es la segunda causa de esta sintomatología después de la enfermedad de Parkinson y está asociada a aumento en la morbilidad, discapacidad y falta de adherencia (APA, 2022).

La bradicinesia se observa como una disminución o abolición de actividad motora espontánea, con enlentecimiento global en el inicio y desarrollo de los movimientos. Se encuentra en el 60% de los pacientes y es la manifestación principal del parkinsonismo (G. Jufe, 2023).

El temblor es lento, de 3-6 Hz, de reposo, que puede desaparecer al ejecutar una tarea (G. Jufe, 2023).

La rigidez muscular puede ser generalizada o afectar a un grupo muscular y puede tener, aunque no siempre, el signo de la “rueda dentada” (G. Jufe, 2023).

En el parkinsonismo inducido por antipsicóticos la rigidez y la bradicinesia están presentes más frecuentemente y el temblor puede incluso estar ausente (APA, 2022).

Si bien no hay características específicas que hagan el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Parkinson y parkinsonismo inducido por drogas, se considera sugerente del inducido por medicamentos a que tenga un inicio subagudo, sea bilateral y simétrico. Sin embargo, la aparición unilateral no es infrecuente (APA, 2022).

Hay muchas otras drogas que pueden inducirlo. Dentro de los psicofármacos encontramos a los inhibidores del transportador vesicular de monoaminas (VMAT) como la reserpina y tetrabenazina, los fármacos antiepilépticos como la fenitoína, el valproato y el levetiracetam, los ISRS e los IMAO (APA, 2022).

El litio es otra droga que puede inducir parkinsonismo o exacerbar un Parkinson preexistente, aunque con baja frecuencia. Esto podría ser a partir de la capacidad del litio para alterar la neurotransmisión dopaminérgica, en especial en pacientes mayores

de edad. Puede ser más frecuente cuando se lo combina con antagonistas D₂ y la sintomatología suele ser reversible tras su suspensión (Meyer & Stahl, 2023).

Aparece entre los 5 y 30 días de haber iniciado o aumentado la dosis del antipsicótico o reducir la dosis de los antiparkinsonianos (APA, 2022; G. Jufe, 2023). Sin embargo, también puede tener un inicio insidioso, luego de meses de haber iniciado tratamiento con bloqueantes D₂ (APA, 2022).

Muchos de los autores consideran que el parkinsonismo es el trastorno de movimiento inducido por medicamentos más frecuente, aunque esta afirmación debe ser revisada rigurosamente (Rissardo et al., 2023). La prevalencia varía si se lo considera como cuadro completo, en donde es de alrededor del 20-50%, o se consideran las formas oligosintomáticas, en donde la prevalencia alcanzaría el 90-95% (G. Jufe, 2023). Sin embargo, también hay dificultad para poder definirla por la dificultad de hacer el diagnóstico y la confusión con otros cuadros como la enfermedad por cuerpos de Lewy (APA, 2022).

Dentro de los factores de riesgo para presentar parkinsonismo se encuentra el haber presentado este cuadro previamente, los adultos jóvenes o mayor de 50 años, la coexistencia con un síndrome confusional agudo o trastornos cognitivos, el uso de antipsicóticos de alta potencia de bloqueo D₂ o en altas dosis, la presencia de trastornos del ánimo y la hipocalcemia (G. Jufe, 2023).

La fisiopatología está relacionada con la alteración de la neurotransmisión en las vías motoras de los ganglios basales. Al estar bloqueados los receptores D₂ en las neuronas colinérgicas del estriado, se libera la neurotransmisión colinérgica que estimula a las neuronas espinosas medianas GABAérgicas que inhiben el movimiento, generando la sintomatología (Rissardo et al., 2023; Stahl, 2021).

Tratamiento

El tratamiento para el parkinsonismo es, en caso de ser posible, la disminución de la dosis del antagonista D₂ o el cambio por otro antipsicótico que produzca menos parkinsonismo (APA, 2020; G. Jufe, 2023; Rissardo et al., 2023). Frente a la discontinuación de la droga que indujo el parkinsonismo suele observarse una mejoría de los síntomas a las pocas semanas, aunque en algunos casos, los síntomas motores

pueden persistir (Rissardo et al., 2023). En estos casos, se pueden utilizar anticolinérgicos, de preferencia los antagonistas M₁, por un tiempo no superior a 3 meses (APA, 2020; G. Jufe, 2023; Rissardo et al., 2023; Stahl, 2021) ya que al antagonizar los receptores muscarínicos se “restauraría” el balance de DA/ACh en el estriado, mejorando principalmente el temblor y la rigidez (G. Jufe, 2023; Stahl, 2021).

Los anticolinérgicos que están aprobados para todos los tipos de parkinsonismo son la benztropina, el trihexifenidilo y el biperideno. Estas drogas se pueden utilizar para el tratamiento a corto plazo de la sintomatología mientras se corrige el esquema antipsicótico (Vanegas-Arroyave et al., 2024) y se debe utilizar en la dosis más baja y por el tiempo más corto posible (APA, 2020).

La difenhidramina no es tan útil en estos casos porque su vida media es más corta y tiene un efecto sedativo significativo, sin embargo, se puede utilizar por vía oral o intramuscular en agudo (APA, 2020).

Una alternativa a los anticolinérgicos para el tratamiento del parkinsonismo es la amantadina, que se cree que actúa por ser un antagonista leve del receptor glutamatérgico NMDA y que su bloqueo produce cambios posteriores en la actividad de la dopamina tanto en la vía motora directa como en la indirecta (Stahl, 2021).

La evidencia clínica y de estudios sugiere que tendría efecto similar o levemente inferior a los anticolinérgicos, con la ausencia de los efectos adversos por efecto anticolinérgico (APA, 2020; Vanegas-Arroyave et al., 2024). Algunos autores proponen que tendría más efecto que los anticolinérgicos en la bradicinesia/acinesia (G. Jufe, 2023).

La dosis inicial es de 100 mg 2 veces por día y se puede aumentar a 200 mg 2 veces por día (G. Jufe, 2023). Existe un preparado de liberación extendida para el tratamiento de parkinsonismo inducido por medicamentos (Vanegas-Arroyave et al., 2024).

En los pacientes que son muy propensos a presentar parkinsonismo inducido por antipsicóticos se puede considerar el uso de clozapina (APA, 2020).

En resumen, el tratamiento del parkinsonismo es la reducción de dosis del antipsicótico o el cambio a una droga que lo produzca menos. En estos casos, se prefiere el uso de quetiapina, pero si fuera necesario, se podría utilizar clozapina. En el caso de ser necesario, se puede utilizar anticolinérgicos o amantadina para el manejo por cortos períodos del parkinsonismo.

Síndrome de piernas inquietas

El síndrome de piernas inquietas es un trastorno neurológico que provoca una sensación de incomodidad en las piernas, lo que lleva a la necesidad de moverlas.

Es considerado como una forma de discinesia originada por antagonistas dopaminérgicos o mirtazapina, en especial cuando se la combina con antagonistas dopaminérgicos o tramadol, escitalopram y citalopram. Algunos antipsicóticos atípicos producen síndrome de piernas inquietas durante el sueño, probablemente de forma dosis dependiente, que ocurre independientemente de otros efectos adversos motores (Goldberg & Ernst, 2019).

Se ha sugerido que los ISRS lo producirían por disminución del tono dopaminérgico en los ganglios basales, por lo que el reemplazo por bupropión podría ser útil (Goldberg & Ernst, 2019).

Tratamiento

Suele ser con benzodiacepinas o agonistas dopaminérgicos como el pramipexol o ropinirol. Cuando es producido por antipsicóticos atípicos puede no ser efectivo y se podría cambiar el antagonista dopaminérgico por uno que tenga disociación más rápida del receptor D₂ (Goldberg & Ernst, 2019).

Síndrome neuroléptico maligno (DSM/CIE-10: G21.0 // CIE-11: 8A0Y)

Es un cuadro de que consta de hipertermia, diaforesis, rigidez muscular extrema, delirium o alteraciones en la conciencia, aumento de la CPK y disautonomía, que en algunos casos puede acompañarse de rabdomiólisis, mioglobinemia, mioglobinuria e insuficiencia renal aguda, que se produce por antagonismo D₂ posiblemente en la vía nigroestriatal motora. (APA, 2022; G. Jufe, 2023; Stahl, 2021).

Para diagnosticarlo se pueden utilizar los criterios de Delphi que son: exposición o abstinencia a un antagonista dopaminérgico en las 72 horas, hipertermia > 38°C, rigidez muscular, alteración de la consciencia, aumento de la CPK, inestabilidad autonómica, resultados negativos para otras causas. Además de esto, se suele observar leucocitosis, alteraciones de electrolitos, alteración renal, alteración hepática, alteración del coagulograma (Duma & Fung, 2019).

Los antipsicóticos con alta potencia de bloqueo D₂ y lenta disociación como el haloperidol son los que más lo pueden producir (Vanegas-Arroyave et al., 2024).

Suele desencadenarse en 24/72 horas y sin tratamiento dura aproximadamente 14 días. Su evolución puede ser desde relativamente benigna hasta causar la muerte en un 10-20% (APA, 2022; Jufe, 2023).

Tiene una incidencia de 0,07 a 1,4% de los pacientes expuestos a antipsicóticos y alrededor de $\frac{2}{3}$ de los pacientes que lo presentan lo hacen en la primera semana de iniciar con el tratamiento (Jufe, 2023). Según otra bibliografía, la incidencia es de 0,01 a 0,02% de los individuos tratados con antipsicóticos (APA, 2022).

Dentro de los factores de riesgo para presentarlo se encuentran el haberlo presentado anteriormente, el uso de antipsicóticos de alta potencia de bloqueo D₂ en altas dosis, aumento rápido de dosis, la administración IM, la agitación, la deshidratación, el ambiente cálido y húmedo, el sexo masculino, ser joven, la nutrición deficiente, la presencia de síntomas negativos o cognitivos, la comorbilidad con alcoholismo, con retraso mental, con epilepsia, con traumatismo cerebral o con enfermedades médicas como la diabetes (G. Jufe, 2023).

Algunos consideran que el síndrome neuroléptico maligno es la forma más extrema del parkinsonismo inducido por drogas y otros lo consideran una complicación del bloqueo D₂ en las membranas celulares, incluidas las musculares (Stahl, 2021).

Tratamiento

Constituye una emergencia médica que requiere la suspensión inmediata del antagonista D₂ (APA, 2022; Jufe, 2023).

En la mayoría de los casos es autolimitado y la recuperación suele tardar alrededor de 1 semana, sin embargo, en algunos casos se necesita la administración de relajantes

musculares como el dantroleno, la administración de agonistas dopaminérgicos y tratamiento de soporte con cuidados intensivos (APA, 2022; G. Jufe, 2023; Stahl, 2021). También se puede utilizar bromocriptina, lisurida y amantadina (G. Jufe, 2023).

Los tratamientos farmacológicos se pueden utilizar solos o en combinación y deben sostenerse por al menos 1 semana posterior a la remisión del cuadro. No se debe recomenzar con tratamiento antipsicótico por al menos 4 semanas desde la recuperación (G. Jufe, 2023).

Los anticolinérgicos están contraindicados en el síndrome neuroléptico maligno ya que pueden producir anhidrosis, empeorando la hipertermia por bloqueo muscarínico en las glándulas sudoríparas (Vanegas-Arroyave et al., 2024).

Síndrome serotoninérgico

Es un cuadro potencialmente mortal que se caracteriza por alteraciones del estado de la conciencia; signos de hiperexcitabilidad del SNC como mioclonías, temblor, acatisia, hiperreflexia, clonus, espasticidad, rigidez o convulsiones; inestabilidad autonómica como taquicardia, midriasis, diaforesis o diarrea; e hipertermia (Duma & Fung, 2019; G. Jufe, 2023).

Ocurre como consecuencia de la interacción de drogas que aumentan el tono serotoninérgico (Duma & Fung, 2019; G. Jufe, 2023).

La alteración del estado de la conciencia, inestabilidad autonómica y la espasticidad o rigidez se superponen con el síndrome neuroléptico maligno (Duma & Fung, 2019; G. Jufe, 2023) y se puede diferenciar por el antecedente de las drogas del esquema de tratamiento del paciente.

Tratamiento

El tratamiento es de soporte, luego de la suspensión de las drogas con acción serotoninérgica (Duma & Fung, 2019; G. Jufe, 2023).

En los casos más severos se puede utilizar ciproheptadina y si se observa respuesta, se debe continuar administrándola hasta la resolución sintomática (Duma & Fung, 2019).

Se pueden utilizar benzodiazepinas u otros antagonistas de los receptores para serotonina como la clorpromazina o la olanzapina en los casos más severos (Duma & Fung, 2019).

Temblor (CIE-10: G25.1 // CIE-11: 8A04.31)

El temblor se define como un movimiento oscilatorio, rítmico e involuntario de una parte del cuerpo (Goldberg & Ernst, 2019; Rissardo et al., 2023).

Es uno de los trastornos motores más difíciles de diagnosticar y clasificar porque existen muchas causas etiológicas y pueden ser clasificados tanto por sus características clínicas como su etiología, pero también frente a cuándo aparecen, es decir, si son de acción, de intención o de reposo (Rissardo et al., 2023).

Para una correcta evaluación se debe incluir 1) localización de la zona afectada; 2) características; 3) examinación de las pupilas y evaluación de nistagmo; 4) evaluación de los reflejos profundos; 5) identificación de sintomatología cerebelosa (Goldberg & Ernst, 2019).

Puede ser inducido por numerosos psicofármacos y en algunos casos puede ser señal de neurotoxicidad. También puede ser exacerbado un temblor fisiológico preexistente frente a la administración de carbamazepina, valproato, litio, los psicoestimulantes, los ISRS y los ATC (Goldberg & Ernst, 2019).

Los psicofármacos que pueden inducir o empeorar temblores existentes y dentro de las drogas asociadas a los temblores se encuentran ISRS, IRSN, amitriptilina, litio, valproato, agonistas dopaminérgicos, inhibidores del VMAT2 y drogas de abuso (Rissardo et al., 2023).

Los temblores están asociados a varios circuitos neuronales que incluyen los ganglios basales y circuitos cerebelo-tálamo-corticales (Rissardo et al., 2023).

El temblor postural inducido por medicamentos (DSM/CIE-10: G25.1) es un temblor rítmico y regular de los miembros, más comúnmente de manos y dedos, cabeza, boca o lengua, entre 8 – 12 Hz que ocurre cuando se intenta mantener una postura y que empeora con el movimiento intencional (temblor de acción). Las drogas que pueden producirlo incluyen el litio, β -adrenérgicos, estimulantes (anfetaminas), agentes

dopaminérgicos, anticonvulsivantes como el ácido valproico, antidepresivos y metilxantinas. El más estudiado es el temblor por litio (APA, 2022).

Litio

El litio puede producir un temblor de acción, simétrico, fino, postural, de 8-12 Hz, que se presenta principalmente en la parte distal de los miembros superiores, por lo que se asemeja al temblor esencial. Puede asociarse a disminución de la coordinación motora, nistagmus y debilidad muscular (Baizabal-Carvallo & Morgan, 2022; Goldberg & Ernst, 2019; G. Jufe, 2023; Meyer & Stahl, 2023).

Aparece, por lo general, al inicio del tratamiento, aunque en algunos casos puede hacerlo más tardíamente. En algunos casos puede desaparecer por completo y reaparecer al tiempo (Goldberg & Ernst, 2019; G. Jufe, 2023; Meyer & Stahl, 2023).

Puede empeorar con el uso de simpaticomiméticos, como descongestivos nasales, agonistas β_2 , psicoestimulantes, inhibidores de la recaptación de NA y cafeína, como así también por el hipertiroidismo, ansiedad o abstinencia a alcohol o benzodiazepinas (Meyer & Stahl, 2023).

Tiene una incidencia de 4-65%, aunque existe dificultad para establecer su verdadera prevalencia porque muchos de los estudios que la han estudiado eran con dosis mayores a 1mEq/l. Se calcula que en los rangos de 0,8 a 1 mEq/l se observa en un 36% y en el rango 0,4-0,6 mEq/l en un 18% (Goldberg & Ernst, 2019; Meyer & Stahl, 2023).

Según un estudio de Öhlund et al., el temblor por litio es la segunda causa de abandono de esta droga, siendo responsable del 11% de los abandonos (Öhlund et al., 2018).

Es típicamente dosis dependiente y es uno de los síntomas cardinales de la intoxicación. La reducción de la dosis del litio es una opción para su manejo, aunque siempre deben buscarse otras causas. Desaparece al discontinuarlo, excepto cuando es una secuela de una intoxicación por litio (Baizabal-Carvallo & Morgan, 2022; Meyer & Stahl, 2023).

En caso de necesidad, se puede utilizar propranolol 10-20 mg 30 minutos antes de una actividad para la cual el temblor sea un problema o de forma reglada 10-20 mg 2 veces por día, aumentando la dosis hasta llegar a una dosis eficaz. En caso de no poder

utilizarlo, se puede probar con atenolol 50 mg en una o dos veces por día. Si esto no funciona y es estrictamente necesario, se puede utilizar primidona en dosis de 50 a 250 mg por día o topiramato (G. Jufe, 2023; Meyer & Stahl, 2023).

Es importante remarcar que si bien desaparece cuando se discontinúa el litio, esto no es la mejor opción para el tratamiento de un paciente con trastorno bipolar y se deberá evitar, entendiendo que el temblor puede ser una RAM benigna.

Ácido valproico

Dentro de los fármacos antiepilépticos, el valproato es la droga que más produce temblores (Baizabal-Carvallo & Morgan, 2022), con una incidencia de 6-45% (Goldberg & Ernst, 2019; G. Jufe, 2023).

Puede producir un temblor simétrico, rítmico, fino, casi siempre postural, aunque también puede ser de reposo, de 8-12 Hz, por lo general en miembros, cabeza, boca y lengua. (Baizabal-Carvallo & Morgan, 2022; Goldberg & Ernst, 2019; G. Jufe, 2023).

Si bien hay controversia sobre el riesgo de temblor con los diferentes preparados de valproato, hay estudios que concluyen que los pacientes que reciben valproato de liberación controlada tienen menos riesgo de presentar temblores que los que reciben valproato de liberación inmediata, probablemente por tener menores concentraciones plasmáticas en el pico plasmático (Baizabal-Carvallo & Morgan, 2022).

Puede corregirse disminuyendo la dosis del valproato o utilizando β -bloqueantes (Baizabal-Carvallo & Morgan, 2022; G. Jufe, 2023).

Antidepresivos

Los ISRS pueden producir un temblor postural o de acción de 6-12 Hz (Baizabal-Carvallo & Morgan, 2022; Goldberg & Ernst, 2019).

Tiene una incidencia del 20% y habitualmente se lo observa al mes de haber iniciado con estas drogas, pero no se sabe si hay diferencias entre los distintos ISRS (Baizabal-Carvallo & Morgan, 2022; Goldberg & Ernst, 2019).

Se cree que el mecanismo por el cual los ISRS e IRSN inducen el temblor es a partir de un aumento de los niveles de serotonina con una inhibición secundaria de la

transmisión dopaminérgica o estimulación serotoninérgica del complejo olivar inferior o del núcleo rojo (Baizabal-Carvallo & Morgan, 2022).

Se ha observado que puede ser un signo temprano de un síndrome serotoninérgico (Goldberg & Ernst, 2019) y también se lo ha visto como consecuencia de la abstinencia a IRSN, por lo que se recomienda una discontinuación lenta e hiperbólica (Baizabal-Carvallo & Morgan, 2022).

Los temblores por ATC parecen ser menos frecuentes que los producidos por ISRS. Tiene una frecuencia de 7-15 Hz y parecería que remite espontáneamente con el tiempo (Baizabal-Carvallo & Morgan, 2022).

Antipsicóticos

El parkinsonismo inducido por antagonistas D₂, es abordado bajo el título de parkinsonismo. Se diferencia de los otros temblores porque es de reposo, de 3-6 Hz, de amplitud amplia y se acompaña de bradicinesia (Goldberg & Ernst, 2019).

Otras drogas que pueden producir temblor

El alcohol puede producir un temblor grueso, de reposo, de 8 Hz, principalmente en las manos (Goldberg & Ernst, 2019).

La carbamazepina puede producir temblor que puede ser transitorio, que responde a los β-bloqueantes y podría estar relacionado a las concentraciones de 10,11-epóxido (G. Jufe, 2023).

La lamotrigina puede producir temblor de intención que puede alcanzar el 10-25% de los pacientes y no estaría correlacionado con los niveles de lamotrigina en sangre en el cual pueden estar involucrados circuitos cerebelosos (Baizabal-Carvallo & Morgan, 2022; G. Jufe, 2023).

El topiramato es una medicación que se puede utilizar para el tratamiento del temblor, sin embargo, en algunos casos, puede producir temblor, y más cuando está combinado con ISRS. en algunos casos se asocia a mioclonías y fasciculaciones (Baizabal-Carvallo & Morgan, 2022).

Tratamiento

Frente a la aparición de temblor se debe hacer una correcta evaluación acerca del consumo de cafeína, uso de agentes simpaticomiméticos, abstinencia a alcohol o benzodiazepinas, historia personal o personal de temblor esencial antes de hacer cambios farmacológicos, de dosis o iniciar medicación adyuvante (Goldberg & Ernst, 2019).

Aunque puede ser disruptivo, en ausencia de neurotoxicidad, el temblor puede ser benigno, y dependiendo de la aceptación por parte del paciente y del balance del riesgo beneficio, se puede continuar con la droga sin hacer modificaciones (Goldberg & Ernst, 2019; Rissardo et al., 2023). En otros casos podría mejorar con la reducción de dosis del fármaco causal o con el uso de medicación adyuvante (Goldberg & Ernst, 2019).

En los casos que la droga necesite ser continuada o que no mejore con la reducción de dosis, se pueden utilizar β -bloqueantes como el propranolol (Rissardo et al., 2023), en una dosis de 10 mg 2 a 3 veces por día, pudiendo aumentarse hasta 20-40 mg 2 a 3 veces por día. La dosis máxima diaria es 320 mg. Como efectos adversos se debe tener presente el riesgo de bradicardia e hipotensión y siempre se debe tener en cuenta las contraindicaciones de estas drogas (Goldberg & Ernst, 2019).

La primidona se utiliza fuera de indicación (*off-label*) para el manejo del temblor esencial y, por extrapolación, para el manejo del temblor inducido por psicofármacos. Este uso carece de estudios adecuados (Goldberg & Ernst, 2019).

Tics (CIE-10: G25.6 // CIE-11: 8A05.1Y)

Son movimientos hipercinéticos repetitivos e intermitentes, que pueden ser suprimidos voluntariamente, pero que el paciente siente la necesidad de realizar (Goldberg & Ernst, 2019).

No suelen producirse por el uso de psicofármacos, aunque sí pueden exacerbarse cuando son preexistentes. Los estimulantes (anfetamina y metilfenidato) pueden exacerbarlos más frecuentemente y en menor frecuencia lo hacen la atomoxetina, el bupropión, la sertralina, fluoxetina, imipramina y algunos anticonvulsivantes como la carbamazepina y la lamotrigina (Goldberg & Ernst, 2019).

El mecanismo por el cual los anticonvulsivantes produciría los tics no es del todo comprendido, pero podría estar relacionado a acciones antiglutamatérgicas que pueden afectar el control motor y se cree que el aumento de tono dopaminérgico contribuiría a la aparición o exacerbación de tics (Goldberg & Ernst, 2019).

Tratamiento

Se recomienda discontinuar la medicación sospechosa de ser causante de la exacerbación de los tics. En caso de no poder hacerlo, el uso de clonidina o guanfacina ha demostrado ser útil en el tratamiento del trastorno por tics en niños y adolescentes, como así también de antipsicóticos (Goldberg & Ernst, 2019).

Discinesias y otros cuadros tardíos (DSM/CIE-10: G24.01 // CIE-11: 8A01.16)

Los síndromes tardíos son trastornos persistentes del movimiento involuntario anormal causados por la exposición sostenida a la medicación antipsicótica, siendo los más comunes la discinesia tardía, la distonía tardía y la acatisia tardía (APA, 2020).

Discinesia tardía

Son un trastorno del movimiento potencialmente severo y, en algunas ocasiones, irreversible a partir del bloqueo crónico de los receptores D₂ postsinápticos. Se caracteriza por ser hipercinética, irregular, compleja, con movimientos continuos e involuntarios, por lo general de grandes grupos musculares, pero sin aumento del tono muscular. En la mayoría de los casos hay movimientos orobucuales (cara y lengua), pero también puede incluir movimientos de la cabeza, cuello, tronco, y movimientos coreicos de extremidades superiores e inferiores. Los movimientos generalmente están ausentes durante el sueño (APA, 2022; Goldberg & Ernst, 2019; Stahl, 2021). Se considera “discinesia tardía clásica” al movimiento estereotípico oro-buco-lingual (Rissardo et al., 2023).

Una forma de evaluar las discinesias tardías es utilizando la “Escala de Movimientos Involuntarios Anormales” (Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS), que evalúa los movimientos faciales y orales, de las extremidades y del tronco, que no toma más de

10 minutos y se debería hacer cada 6 meses en aquellos pacientes que estén en tratamiento con antipsicóticos por períodos prolongados (Guy, 1976).

Tienden a empeorar con los estimulantes, la abstinencia a antipsicóticos y la medicación anticolinérgica y pueden hacerlo transitoriamente por la activación emocional, el estrés y la distracción durante movimientos voluntarios de otras partes del cuerpo (APA, 2022).

Son de inicio tardío y se producen tras más de 3 meses de exposición acumulada antipsicóticos o más de 1 mes en personas mayores a 60 años, pero usualmente inician tras meses o incluso años de iniciado el tratamiento con antagonistas D₂ (APA, 2022; Goldberg & Ernst, 2019; Stahl, 2021).

La incidencia anual en los pacientes que están en tratamiento continuo con antipsicóticos con poca o sin acción serotoninérgica es de alrededor de 3-5%. En los pacientes de mayor edad, la incidencia aumenta a 25-30% en el primer año de tratamiento. Con los antipsicóticos que tienen acción antagonista dopaminérgica/serotoninérgica la incidencia es alrededor de la mitad, tal vez por el antagonismo 5-HT_{2A} y agonismo parcial 5-HT_{1A} (APA, 2022; Goldberg & Ernst, 2019; Stahl, 2021).

El uso de antipsicóticos con actividad anticolinérgica o antagonista serotoninérgico se asoció a menor incidencia de discinesias tardías, sin embargo, no hay tanta diferencia con los antipsicóticos que solo tienen actividad bloqueante dopaminérgica (APA, 2022).

La prevalencia total en los pacientes que han recibido antipsicóticos por tiempo prolongado es de 25-30%. La prevalencia en adultos y personas mayores es de hasta 50% (APA, 2022).

Dentro de los factores de riesgo más consistentes para presentar discinesias tardías se encuentran las dosis elevadas acumuladas de antipsicóticos y el desarrollo temprano de trastornos motores agudos (APA, 2022; Stahl, 2021). Otros factores de riesgo son el uso prolongado y de altas dosis de antipsicóticos, la edad avanzada, el sexo femenino (aunque algunos autores dicen que no hay diferencia en el sexo, pero sí lo hay en mujeres postmenopausicas (APA, 2022)), presentar un trastorno afectivo, en especial trastorno depresivo mayor, presentar trastornos neurológicos y el uso de alcohol (APA, 2022; Goldberg & Ernst, 2019).

En algunos, pero no en todos los estudios, también se asoció como factor de riesgo ser africano, afroamericano o afrocaribeño, presentar diabetes mellitus, fumar tabaco y presentar VIH (APA, 2022; Goldberg & Ernst, 2019).

La fisiopatología de las discinesias tardías está relacionada a la supersensibilidad de los receptores dopaminérgicos y una disfunción estructural en la actividad de las neuronas GABAérgicas y los receptores NMDA (Rissardo et al., 2023). También se podría deber a efectos neurotóxicos asociados al estrés oxidativo (Goldberg & Ernst, 2019).

Una hipótesis que explica el desarrollo de las discinesias tardías dice que frente al antagonismo crónico de los receptores D₂ se genera supersensibilidad de estos receptores, que es una forma indeseada de neuroplasticidad (Goldberg & Ernst, 2019; Stahl, 2021).

Al haber una respuesta supersensible de los receptores D₂, se inhibe la señal de frenado (señal de *stop*) de la vía indirecta motora, facilitando y estimulando el movimiento de forma anómala (Stahl, 2021) que en un principio pueden enmascarse, al menos temporariamente, por el aumento de la dosis del antagonista D₂ (Goldberg & Ernst, 2019).

Si el bloqueo D₂ se interrumpe de forma temprana, la discinesia tardía puede revertir por “reseteo” de los receptores D₂ supersensibles. Sin embargo, tras un tiempo prolongado de bloqueo, los receptores no vuelven a su estado normal a pesar de la discontinuación de los antagonistas D₂ (Stahl, 2021).

Tratamiento

Una de las posibilidades teóricas para el tratamiento de las discinesias tardías sería aumentar la dosis del antipsicótico. Sin embargo, si bien esto podría funcionar por un breve tiempo, esto conllevaría más efectos adversos y la posibilidad de que se desarrolle más supersensibilidad empeorándolas y generando un ciclo vicioso (Stahl, 2021).

Otra de las posibilidades teóricas es discontinuar el antagonista D₂, esperando que las vías motoras “reseteen” su sensibilidad de los receptores D₂, pero no es una estrategia que funcione en la mayoría de los casos e incluso, puede empeorar las discinesias. Por otro lado, no es una opción para muchos pacientes que pueden descompensar en su cuadro de base (Stahl, 2021).

En los casos en que la sintomatología psicótica es lo suficientemente discapacitante como para necesitar continuar con el tratamiento antagonista dopaminérgico, con el riesgo de empeoramiento de las discinesias tardías se podría pensar en el uso de antipsicóticos con menor tiempo de disociación al receptor D₂, como la clozapina o la quetiapina que, al menos teóricamente, pueden ayudar a reducir al mínimo el riesgo de empeoramiento de la sintomatología (Goldberg & Ernst, 2019).

El tratamiento de las discinesias tardías consta en la reducción de la disponibilidad de dopamina presináptica interfiriendo con su almacenamiento a partir de la inhibición de los VMAT (Goldberg & Ernst, 2019; Stahl, 2021).

Para el tratamiento de las discinesias tardías se utilizan los inhibidores reversibles del VMAT2, el transportador vesicular de monoaminas 2 que solo se encuentra en el sistema nervioso central. Los inhibidores del VMAT2 son la tetrabenazina, deutetabenazina y valbenazina. En las dosis utilizadas, los inhibidores de la VMAT2 actúan principalmente inhibiendo el transporte de dopamina con la consiguiente degradación en el citosol por la MAO. Se presume que al haber menos dopamina en la brecha sináptica se reduce la supersensibilidad de los receptores dopaminérgicos, reduciendo la sintomatología de las discinesias tardías (Goldberg & Ernst, 2019; Stahl, 2021).

La valbenazina se comienza con 40 mg/día la primera semana y luego se puede aumentar a 80 mg/día. La tasa de respuesta es del 23,8 % si se usa la dosis de 30 mg y 40 % con la de 80 mg. En la actualidad, hay preparados de 40, 60 y 80 mg (Goldberg & Ernst, 2019; Vanegas-Arroyave et al., 2024). Esta medicación no está disponible en Argentina.

La deutetarbenazina se comienza con 12 mg y se puede aumentar de a 6 mg por semana. La dosis efectiva suele ser entre 24 y 48 mg/día (Vanegas-Arroyave et al., 2024). Tampoco se encuentra disponible en Argentina.

Al suspender los inhibidores del VMAT2, la sintomatología recurre rápidamente (Goldberg & Ernst, 2019). No se sabe si la inhibición del VMAT2 modifica a largo plazo las discinesias tardías o solo es un tratamiento sintomatológico (Stahl, 2021).

Según la guía de tratamiento para la esquizofrenia de la APA, se recomienda que los pacientes con discinesias tardías moderadas a severas asociadas al uso de antipsicóticos sean tratados con inhibidores del VMAT2.

Se puede utilizar deutetrabenazina en dosis de 12-48 mg o valbenazina en dosis de 40-80 mg (APA, 2020).

Dentro de los tratamientos no aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) se encuentran la vitamina E en dosis de 800 a 1600 UI/día, que históricamente fue visto como una de las pocas estrategias de tratamiento y prevención de las discinesias tardías. Actualmente se ha demostrado menor eficacia de la que antes se creía (Goldberg & Ernst, 2019).

Según una revisión Cochrane, según los resultados de ensayos clínicos pequeños, de calidad limitada la vitamina E podría proteger frente al deterioro de las discinesias tardías, pero no hay evidencia que mejore la sintomatología una vez establecida (Soares-Weiser et al., 2018).

El uso de anticolinérgicos para el tratamiento de las discinesias tardías es, según una revisión de Cochrane, un tema que no se investiga desde los años '90. Según esta revisión, no existe evidencia sobre el uso de anticolinérgicos para el tratamiento de las discinesias tardías como así tampoco para recomendar la discontinuación de estas drogas en caso de haber discinesias tardías (Bergman & Soares-Weiser, 2018), pero según muchos autores el uso de anticolinérgicos puede empeorar las discinesias tardías (APA, 2020; Vanegas-Arroyave et al., 2024).

Las discinesias tardías son un problema del cual no hay una estrategia farmacológica eficaz. Ninguna de las estrategias farmacológicas existentes resultan en una notable reducción sintomatológica o mejora de la progresión con excepción de la valbenazina y cuando se le ofrece a los pacientes un tratamiento se debe ser claro en los alcances del tratamiento (Goldberg & Ernst, 2019).

Cuando hay discinesias tardías y parkinsonismo concomitantes, se pueden utilizar valbenazina en conjunto con un anticolinérgico, ya que es el único inhibidor de la VMAT2 aprobado para esta combinación. Una alternativa es el uso de valbenazina y amantadina (Vanegas-Arroyave et al., 2024).

Discinesias por abstinencia

La interrupción brusca de los antagonistas D₂ puede provocar efectos adversos motores. Se cree que esto podría ser el resultado del desenmascaramiento de una discinesia tardía, más que de una verdadera abstinencia. Igualmente, no parecerían ser un factor de riesgo para desarrollar discinesias tardías a largo plazo (Goldberg & Ernst, 2019).

En muchos casos son autolimitadas y pueden no requerir una intervención específica salvo monitorear al paciente. Si la discinesia es muy molesta se puede: 1) reincorporar la droga y discontinuarla más lentamente; 2) reemplazar el antagonista D₂ por otra droga que produzca menos efectos adversos motores; 3) iniciar con una benzodiazepina; o 4) utilizar clonidina por un período corto de tiempo (Goldberg & Ernst, 2019).

Acatisia tardía

Se llama acatisia tardía (DSM/CIE-10: G25.71) a la acatisia crónica que al menos dura 1 mes y usualmente persiste por meses o incluso años posterior a la discontinuación de los antagonistas dopaminérgicos (Goldberg & Ernst, 2019). Según otros autores, la acatisia crónica debe durar por lo menos 6 meses y no presenta el componente subjetivo (G. Jufe, 2023).

La evidencia acerca del tratamiento de la acatisia tardía es limitada y puede diferir de la acatisia aguda. Reportes indicarían que el uso de reserpina o tetrabenazina podrían ser beneficiosos para la acatisia tardía, aunque empeorarían la acatisia aguda (Vanegas-Arroyave et al., 2024).

Distonías tardías

El uso crónico de bloqueantes D₂ puede llevar a distonías tardías (DSM/CIE-10: 24.09) que se considera un subtipo de discinesias tardías y se manifiestan con contracciones

prolongadas y no rítmicas de grupos específicos de músculos que incluye aumento de tono muscular y contorsiones espasmódicas (Goldberg & Ernst, 2019).

Requiere el mismo tratamiento que las discinesias tardías, ya que los anticolinérgicos no tienen efecto e incluso pueden empeorarlas (Stahl, 2021).

Los fármacos

En muchos libros y revisiones se suele hablar de estos trastornos dando por sentado que se conocen las características farmacológicas de las drogas que se utilizan para su tratamiento, por lo que no se hace mención salvo algunas cuestiones puntuales.

En esta sección se hará referencia a aquellas características farmacológicas principales de los fármacos que se utilizan para el tratamiento de los trastornos motores inducidos por medicación, como así también de algunas otras drogas que pueden ser útiles conocer cuando se habla de trastornos motores por psicofármacos.

No será una descripción completa de estos fármacos, sino aquellos datos relevantes para el manejo en la práctica clínica. Tampoco se explicará en detalle la farmacodinamia de estas drogas, ya que, en parte, este tema fue abordado en cada uno de los cuadros antes descriptos.

Se ordenarán los grupos farmacológicos por orden alfabético.

Antipsicóticos de acción prolongada (*long acting injectables* o *LAI*)

Los estudios que analizaron trastornos motores inducidos por medicamentos que comparando formulaciones orales de antipsicóticos con las formulaciones de acción prolongada tuvieron resultados mixtos ya que algunos no mostraban diferencias y otros sugerían tasas más altas de trastornos motores con los antipsicóticos de acción prolongada (Kannarkat et al., 2022).

En un estudio abierto, sin comparación contra placebo o contra el tratamiento habitual por vía oral, en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo que fueron tratados con risperidona de acción prolongada por 50 semanas se observó una baja tasa de aparición de discinesia tardía persistente, similar a la de otros antipsicóticos atípicos por vía oral, pero una mejoría en la sintomatología de las discinesias previamente

existentes y de los síntomas del parkinsonismo inducido independientemente del uso de anticolinérgicos (Gharabawi et al., 2005).

Sin embargo, una revisión sistemática que comparó diferentes antipsicóticos por vía oral contra los mismos antipsicóticos de acción prolongada no evidenció diferencias significativas en la tasa de aparición de trastornos motores inducidos por medicamentos (Ostuzzi et al., 2017).

Amantadina

La amantadine es un antiviral contra la influenza A que además presenta actividad antiparkinsoniana. Es una alternativa para los anticolinérgicos que no presenta sus efectos adversos (Brunton & Knollmann, 2023; *StatPearls [Internet]*, 2025).

Es un antagonista no competitivo débil de los receptores NMDA que altera la neurotransmisión dopaminérgica (*StatPearls [Internet]*, 2025). Además, bloquea la recaptación de DA, facilita la liberación de DA, presenta agonismo dopaminérgico postsináptico y/o modulación de (Brunton & Knollmann, 2023)cos (Brunton & Knollmann, 2023).

Se absorbe bien con un pico plasmático en 1-4 horas tras su administración por vía oral. Se recupera un 90% sin cambios en la orina. Tiene una vida media de eliminación de 12-18 horas, pero aumenta en caso de insuficiencia renal (Brunton & Knollmann, 2023).

En caso de presentar insuficiencia renal se debe reducir la dosis (Brunton & Knollmann, 2023).

Es una droga que presenta pocos efectos adversos (*StatPearls [Internet]*, 2025). Los efectos adversos más comunes de la amantadina son náuseas, mareos, insomnio, nerviosismo, dificultad de concentración, fatiga y livedo reticularis (manchas en la piel color rojo o morado que forman un patrón como de red) (APA, 2020). Los efectos adversos graves incluyen síndrome neuroléptico maligno, psicosis, ideación suicida, depresión del SNC y aumento de frecuencia de convulsiones en pacientes predispuestos (APA, 2020; *StatPearls [Internet]*, 2025).

Anticolinérgicos

Benzotropina o benztropina

Es una droga que combina un grupo benzhidrilo con un grupo tropano que crea un compuesto que es más anticolinérgico que el trihexifenidilo y menos antihistamínico que la difenhidramina, por lo tanto, resulta menos sedativo. El efecto clínico es tan corto que los pacientes necesitan 2 o 3 dosis diarias (Brunton & Knollmann, 2023).

No se comercializa en Argentina.

Biperideno

Es un agente anticolinérgico que posee menos efectos anticolinérgicos que la atropina. Ejerce su acción por antagonismo de los receptores M_1 , que se encuentran principalmente en el SNC (Laboratorio Bagó, 2008).

Es una droga que tiene rápida absorción, con una biodisponibilidad del 33%. Los pacientes geriátricos tienen mayor biodisponibilidad. Presenta su pico plasmático a las 1,5 horas. Tiene una unión a proteínas mayor al 95%. Se metaboliza casi por completo por hidroxilación y se elimina por orina y heces. Su vida media de eliminación en tomas repetidas es de 21 horas (16-33 horas) (Laboratorio Bagó, 2008).

Trihexifenidilo

Es un agente anticolinérgico aprobado por la FDA para el tratamiento del parkinsonismo de diferentes causas en 2003. (*StatPearls [Internet]*, 2025).

Su mecanismo de acción no es completamente comprendido, aunque la evidencia sugiere que tendría acción sobre los receptores M_1 y dopaminérgicos (*StatPearls [Internet]*, 2025). Bloquea parcialmente los receptores colinérgicos y además tiene un efecto relajante sobre la musculatura estriada de forma directa e indirecta. Tiene propiedades similares a la atropina, pero sus reacciones adversas son menos frecuentes y severas (Laboratorio Pfizer, 2004).

Se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, su comienzo de acción por vía oral es a la hora, con su pico de acción a las 2 horas y su duración de acción es de seis a doce horas. Se metaboliza por hidroxilación y tiene una pobre circulación enterohepática. Su

vida media es de 5 a 10 horas, pero puede llegar a las 33 horas (Laboratorio Pfizer, 2004; *StatPearls [Internet]*, 2025)⁰⁴; *StatPearls [Internet]*, 2025).

El trihexifenidilo fue retirado del mercado en Argentina por su uso como droga de abuso, reincorporándose hace pocos años. Sin embargo, no hay, según la base de datos alfabeta una presentación disponible por algún laboratorio.

Generalidades de los anticolinérgicos

El uso de anticolinérgicos no está libre de RAM (Vanegas-Arroyave et al., 2024). El uso de anticolinérgicos da como efecto adverso la sintomatología propia del bloqueo muscarínico, que se potencia por interacciones con otras drogas que el paciente esté tomando que tengan acción anticolinérgica (G. Jufe, 2023; Stahl, 2021).

La cantidad de efectos adversos por anticolinérgicos es extensa, pero se resume en la frase “*rojo, loco y seco*” en la cual se muestran los efectos como aumento de la temperatura corporal con alteración en la sudoración, que hace que el paciente esté “*rojo*”; euforia, agitación, confusión y en algunos casos puede dar delirios y alucinaciones, por eso se habla de “*loco*”; y retención urinaria, constipación, xerostomía, xeroftalmia, por lo que se dice que el paciente está “*seco*”.

Hay otros efectos adversos a tener en cuenta, como aumento de la presión intraocular con riesgo de presentar una crisis glaucomatosa en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, visión borrosa por alteración en la acomodación, taquicardia o bradicardia, somnolencia, ataxia, convulsiones, alteraciones cognitivas, enlentecimiento cognitivo, dificultades para el aprendizaje, pérdida de la memoria (Brunton & Knollmann, 2023; G. Jufe, 2023; Laboratorio Bagó, 2008; Stahl, 2020).

Los anticolinérgicos pueden inhibir la lactancia. Además, no se conoce el grado de metabolización que tienen en los recién nacidos. Por todo esto, se desaconseja su uso durante la lactancia (Laboratorio Bagó, 2008; *StatPearls [Internet]*, 2025).

Uno de los problemas con las drogas con acción anticolinérgica no es el efecto anticolinérgico que pueda tener la droga en sí, sino la suma de efectos anticolinérgicos que puedan tener las drogas que los pacientes estén utilizando concomitantemente. A esto se lo llama “carga anticolinérgica” y se debe estar muy atento para evitar

interacciones negativas en los esquemas de tratamiento porque pueden derivar en una intoxicación (Vanegas-Arroyave et al., 2024).

En el caso de una intoxicación aguda puede haber arritmias, convulsiones, hipertermia, agitación y delirium (APA, 2020; Vanegas-Arroyave et al., 2024).

Existe riesgo potencial de abuso de los anticolinérgicos centrales ya que pueden dar un efecto estimulante, euforizante y puede producir alucinaciones. Se debería evitar en pacientes que tengan historial de abuso de sustancias (Vanegas-Arroyave et al., 2024).

Difenhidramina

Es un antihistamínico de primera generación de venta libre que se utiliza para el tratamiento y prevención de diferentes cuadros como distonías, insomnio, prurito, urticaria, vértigo y mareos (*StatPearls [Internet]*, 2025).

Su mecanismo de acción principal es el antagonismo de los receptores H₁, sin embargo, también tiene acción sobre otros receptores. Debido a que los receptores muscarínicos guardan similitud con los receptores histaminérgicos, la difenhidramina también actúa sobre estos receptores, antagonizándolos, resultando útil para el tratamiento del parkinsonismo (*StatPearls [Internet]*, 2025).

Dentro de los efectos adversos comunes que puede presentar somnolencia, mareos, pérdida de coordinación, cefalea, síndrome paradojal, euforia, ataxia, diplopía, visión borrosa, dolor epigástrico, secreciones bronquiales espesas, sequedad de mucosas, constipación, retención urinaria, disuria, hipotensión, palpitaciones, taquicardia, disfunción eréctil, entre otros. Dentro de los posibles efectos adversos graves que puede producir se encuentran psicosis tóxica, convulsiones, prolongación del QT, arritmias, anemia hemolítica, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia, entre otros (*StatPearls [Internet]*, 2025).

β-bloqueantes

Si bien se habla del grupo β-bloqueantes, solo se describirá el propranolol, que es la droga de este grupo que más utilidad tiene para esta revisión.

El propranolol es un antagonista competitivo del receptor β₁ y β₂ qu(*StatPearls [Internet]*, 2025)a (*StatPearls [Internet]*, 2025).

El propranolol no sólo tiene un uso extensivo en enfermedades cardiovasculares, sino que también tiene otros usos para patologías no cardiovasculares. Se lo utiliza para profilaxis de la migraña, tratamiento del síndrome de piernas inquietas, temblores esenciales, entre otros, además de usos fuera de indicación para algunos trastornos psiquiátricos como la fobia social (*StatPearls [Internet]*, 2025).

El propranolol sufre primer paso hepático que reduce su biodisponibilidad a 25%. Sin embargo, con comidas ricas en proteínas su biodisponibilidad puede aumentar un 50%. Se metaboliza por los CYP1A2, 2D6, 2C19, 3A4. A partir de la actividad del CYP2D6, se forma el metabolito activo, el 4-hidroxiopropranolol. Por la extensa actividad citocromal que sufre esta droga puede sufrir interacciones. Tiene excreción renal con una vida media de eliminación de 3 a 6 horas (APA, 2020; *StatPearls [Internet]*, 2025).

Los efectos secundarios comunes del uso de propranolol incluyen bradicardia, problemas gastrointestinales, dolor abdominal, náuseas, disfunción eréctil y sibilancias/broncoespasmos (*StatPearls [Internet]*, 2025).

Siempre que se administra un β -bloqueante se deben tener presentes las contraindicaciones de este grupo farmacológico: asma severo, bloqueo auricular ventricular de 2° y 3° grado, bradicardia severa o sintomática, cardiopatía descompensada, diabetes, depresión, embarazo, EPOC moderado o severo, fenómeno de Raynaud, glomerulonefritis, hipersensibilidad, insuficiencia renal o hepática.

Inhibidores del VMAT

Los VMAT se encuentran en las vesículas sinápticas y transportando diferentes neurotransmisores desde el citosol. Al inhibir este transportador, el neurotransmisor no puede acumularse en las vesículas sinápticas, haciendo que se degrade en el citosol (Goldberg & Ernst, 2019; Stahl, 2021).

Hay dos VMAT: los VMAT1 y los VMAT2. Los VMAT1 se encuentran en vesículas sinápticas tanto del sistema nervioso central como del sistema nervioso periférico, mientras que los VMAT2 solo se encuentran en el sistema nervioso central (Stahl, 2021).

La reserpina es un inhibidor irreversible del VMAT1 y VMAT2 que demostró mejorar la sintomatología de las discinesias tardías en pequeños ensayos clínicos, pero no está

aprobada para su tratamiento. Presenta muchos efectos adversos porque además de inhibir el VMAT2, inhibe también al VMAT1, produciendo hipotensión ortostática y alteraciones gastrointestinales. Además de esto, induce pensamientos y conductas suicidas (Goldberg & Ernst, 2019; Stahl, 2021).

Dentro de los inhibidores reversibles específicos de los VMAT2 se encuentra la tetrabenazina, la deutetribenazina y la valbenazina (Goldberg & Ernst, 2019; Stahl, 2021).

La tetrabenazina no está aprobada para el tratamiento de las discinesias tardías porque puede exacerbar sintomatología depresiva, ideación y conductas suicidas, prolonga el QT alrededor de 8 mseg y tiene una vida media corta que hace que se tenga que administrar 3 veces al día. Igualmente, se la utiliza fuera de indicación (Goldberg & Ernst, 2019; Stahl, 2021).

La deutetribenazina recibió la aprobación de la FDA para el tratamiento de las discinesias tardías en agosto de 2017. Es la forma deuterada de la tetrabenazina. La deuteración es un proceso por el cual se sustituye algunos de los átomos de hidrógeno de la droga por deuterio, o hidrógeno pesado, un isótopo estable del hidrógeno que contiene un protón y un neutrón en su núcleo. La droga sin esta modificación es un buen sustrato del CYP2D6. Cuando se encuentra en su forma deuterada se transforma en un pobre sustrato, prolongando su vida media, necesitando menos dosis por lo que presenta un menor pico plasmático (Goldberg & Ernst, 2019; Stahl, 2021).

La deutetribenazina es una prodroga que tiene 4 metabolitos activos a partir de la carbonil reductasa y luego, los metabolitos son inactivados por el CYP2D6. Se debe administrar 2 veces al día con comidas (Stahl, 2021). Aparentemente tiene menos efectos adversos que la tetrabenazina, incluyendo menor riesgo de depresión, acatisia, sedación, insomnio y parkinsonismo (Goldberg & Ernst, 2019).

Tiene un black box warning por la posibilidad de inducir ideación y conductas suicidas basado en estudios clínicos para el tratamiento de la Enfermedad de Huntington. Dentro de los efectos adversos más frecuentes se encuentra la nasofaringitis e insomnio. Se ha observado una prolongación del QTc de 4,69 mseg. El uso con inhibidores del CYP 2D6

o en pacientes metabolizadores lentos 2D6 puede prolongar el QTc (Goldberg & Ernst, 2019).

La valbenazina recibió la aprobación de la FDA para el tratamiento de las discinesias tardías en abril de 2017. Es la esterificación del $[+]\alpha$ enantiómero de la tetrabenazina con el aminoácido valina. Tiene una moderada afinidad por el VMAT2, pero cuando se hidroliza por la carbonil reductasa da como resultado $[+]-\alpha$ -dihidotetrabenazina, que tiene una mayor acción sobre el VMAT2 (Goldberg & Ernst, 2019; Stahl, 2021).

Comparada con la tetrabenazina, tiene una vida media más prolongada, de 15 a 22 horas, que permite una dosis diaria, sin necesidad de administrarla con comidas. Tiene menor riesgo de producir o exacerbar sintomatología depresiva, ideación y conductas suicidas y menor efectos cardiovasculares. Puede prolongar el QTc cuando se la coadministra con un inhibidor del CYP2D6 o 3A4 o en metabolizadores lentos del CYP2D6 (Goldberg & Ernst, 2019; Stahl, 2021).

Produce sedación en el 10% de los pacientes, siendo este su efecto adverso más frecuente (Goldberg & Ernst, 2019).

Tanto la valbenazina como la deutetabenazina tienen como potencial efecto adverso el parkinsonismo (Vanegas-Arroyave et al., 2024).

En principio, la inhibición del VMAT2 también podría ser útil para el tratamiento de la sintomatología psicótica, pero las dosis requeridas para hacerlo no serían tolerables (Goldberg & Ernst, 2019).

Pimavanserina

La pimavanserina es un agonista inverso 5-HT_{2A} que fue aprobada para el tratamiento de la psicosis en la Enfermedad de Parkinson en 2016 (Kannarkat et al., 2022). Tiene aprobación por la FDA para el tratamiento de alucinaciones y delirios asociados a la psicosis por Enfermedad de Parkinson y se la prescribe sin aprobación de la FDA para el manejo de las psicosis relacionadas a demencias ya que reduce la sintomatología psicótica sin empeorar el parkinsonismo (Stahl, 2020). Por su mecanismo de acción particular, mejora la sintomatología psicótica sin causar efectos adversos derivados del antagonismo dopaminérgico (Kannarkat et al., 2022).

Hasta el momento de las revisiones analizadas no se han encontrado estudios que evalúen el riesgo de trastornos del movimiento tardíos por el uso de pimavanserina (Kannarkat et al., 2022).

La pimavanserina no ha sido aprobada por la FDA para otra condición más que la psicosis en la Enfermedad de Parkinson (Hawkins & Berman, 2017). Su uso en el tratamiento y manejo de trastornos motores inducidos por medicamentos no ha sido evaluado.

Limitaciones

La primera limitación que encuentro es acerca de cuáles cuadros incluir y cuales excluir de este trabajo. Si bien todos los autores concuerdan que la distonía aguda, la acatisia, el parkinsonismo y las discinesias tardías deberían estar incluidos en esta revisión, no todos concuerdan que, por ejemplo, el síndrome serotoninérgico deba estarlo. Es más, muy pocas fuentes consultadas lo incluían como un trastorno motor inducido por psicofármacos y tal vez lo hacen a partir de que el componente principal del cuadro no es el trastorno motor. Sin embargo, si así fuera ese el caso, entonces tendríamos que dejar de considerar al síndrome neuroléptico maligno como un trastorno motor también, pero por tradición sería difícil que lo hiciéramos.

Otra limitación de esta revisión es que algunos cuadros están descriptos en pocas fuentes bibliográficas, por lo que fueron escritos utilizando muy poca bibliografía, entendiendo que quise evitar el uso de reporte de casos como fuente de esta revisión.

Dentro de las decisiones que tuve que tomar, debido a la extensión del texto y a la búsqueda de fuentes, fue dejar de lado algunos temas que podrían ser investigados en una revisión posterior: ataxia, disminución/pérdida de reflejos y fatiga por mencionar algunos.

Por último, una limitación importante es la extensión y profundidad de los temas. Quería que sea un texto fácil de leer y que tenga aplicación en la práctica clínica, por lo que, hacer descripciones demasiado detalladas de la neurobiología o de cuestiones farmacológicas iba a resultar no pertinente.

Conclusiones

Los trastornos motores inducidos por psicofármacos son cuadros frecuentes que generan molestias significativas a los pacientes. No tenerlos en cuenta, ni hablarlos previamente con los pacientes hace que, frente a su “inesperada aparición”, aumente la dificultad para sostener los esquemas de medicación, aumentando la morbimortalidad de los cuadros de base y favoreciendo la falta de adherencia y abandono de los tratamientos.

Una vez desarrollados, su manejo suele ser deficiente. Rara vez son evaluados en el consultorio, haciendo innecesarias derivaciones a neurología que, otra vez, favorecen a la falta de adherencia y abandono de los tratamientos. Esto no implica que no se deba trabajar en conjunto con neurólogos, pero al menos tener presente que el diagnóstico de estos cuadros es clínico y que el primer abordaje comienza en nuestros consultorios.

Se debe tener en cuenta que casi todos estos cuadros son reversibles y presentan tratamientos, siempre y cuando se haga una detección temprana. Como psiquiatras debemos saber cuándo modificar las dosis, los esquemas o agregar una medicación adyuvante para el manejo de estos cuadros.

Muchas veces se agrupa bajo *extrapiramidalismo* a cualquier trastorno del movimiento con el consiguiente agregado de un anticolinérgico, haciendo que el cuadro perdure en el tiempo e incluso pueda cronificarse, con la posibilidad de volverse irreversible.

En una etapa de la psiquiatría que no solo se busca el tratamiento de los síntomas y los síndromes, sino la recuperación funcional de los pacientes, entender a estos cuadros para poder prevenirlos, tratarlos o al menos, evitar su cronificación puede ser una diferencia notable para el futuro de los pacientes.

Bibliografía

- ANMAT. (2012). Buenas Prácticas en Farmacovigilancia - Disposición 5358/12.
Ministerio de Salud - ANMAT.
http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2012/Dispo_5358-12.pdf
- APA. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV TR* (4th TR). American Psychiatric Association.

- APA. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)* (5th ed). American Psychiatric Association.
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- APA. (2020). The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. In *The American journal of psychiatry* (Vol. 154, Issue 4 Suppl). American Psychiatric Association Publishing.
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890424841>
- APA. (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5 TR)* (5th TR). American Psychiatric Association.
- Baizabal-Carvalho, J. F., & Morgan, J. C. (2022). Drug-induced tremor, clinical features, diagnostic approach and management. *Journal of the Neurological Sciences*, 435(December 2021). <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120192>
- Bates, D. W., Cullen, D. J., Laird, N., Petersen, L. A., Small, S. D., Servi, D., Laffel, G., Sweitzer, B. J., Shea, B. F., Hallisey, R., Vander Vliet, M., Nemeskal, R., & Leape, L. L. (1995). Incidence of Adverse Drug Events and Potential Adverse Drug Events: Implications for Prevention. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 274(1), 29–34. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530010043033>
- Bergman, H., & Soares-Weiser, K. (2018). Anticholinergic medication for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000204.pub2>
- Brunton, L. L., & Knollmann, B. C. (2023). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (14th ed). McGraw Hill.
- Chow, C. L., Kadouh, N. K., Bostwick, J. R., & VandenBerg, A. M. (2020). Akathisia and Newer Second-Generation Antipsychotic Drugs: A Review of Current Evidence. *Pharmacotherapy*, 40(6), 565–574. <https://doi.org/10.1002/phar.2404>
- Duma, S. R., & Fung, V. S. C. (2019). Drug-induced movement disorders. *Australian Prescriber*, 42(2), 56–61. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2019.014>
- Flórez, J., Armijo, J. A., & Mediavilla, Á. (2014). *Farmacología Humana* (6° ed.). Elsevier Masson.
- Freyhan, F. A. (1957). Psychomotility and Parkinsonism in Treatment with Neuroleptic Drugs. *Archives of Neurology And Psychiatry*, 78(5), 465.
<https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1957.02330410029003>
- Gandhi, T. K., Weingart, S. N., Borus, J., Seger, A. C., Peterson, J., Burdick, E., Seger, D. L., Shu, K., Federico, F., Leape, L. L., & Bates, D. W. (2003). Adverse Drug

Events in Ambulatory Care. *New England Journal of Medicine*, 348(16), 1556–1564. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa020703>

Gharabawi, G. M., Bossie, C. A., Zhu, Y., Mao, L., & Lasser, R. A. (2005). An assessment of emergent tardive dyskinesia and existing dyskinesia in patients receiving long-acting, injectable risperidone: Results from a long-term study. *Schizophrenia Research*, 77(2–3), 129–139. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.03.015>

Goldberg, J. F., & Ernst, C. L. (2019). *Managing the side effects of psychotropic medications* (Second ed.). American Psychiatric Association Publishing.

Grimaldi, R., Perucca, E., Ruberto, G., Gelmi, C., Trimarchi, F., Hollmann, M., & Crema, A. (1986). Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies following the intravenous and oral administration of the antiparkinsonian drug biperiden to normal subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 29(6), 735–737. <https://doi.org/10.1007/BF00615970>

Guy, W. (1976). *ECDEU assessment manual for psychopharmacology* (Revised). US Department of Health, Education, and Welfare Publication (ADM).

Hare, E. H. (1958). Unusual Reaction to Chlorpromazine. *BMJ*, 1(5085), 1462–1463. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5085.1462>

Hawkins, T., & Berman, B. D. (2017). Pimavanserin. *Neurology Clinical Practice*, 7(2), 157–162. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000342>

Hollmann, M., Brode, E., Greger, G., Müller-Peltzer, H., & Wetzelsberger, N. (1984). Biperiden effects and plasma levels in volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 27(5), 619–621. <https://doi.org/doi:10.1007/BF00615970>

Jufe, G. (2023). *Psicofarmacología Práctica* (5° edición). Editorial Polemos.

Jufe, G. S. (2020). Evolución de los antipsicóticos y de su uso en el tratamiento de la esquizofrenia. ¿Qué hay de nuevo, viejo? *VERTEX Rev. Arg. de Psiquiat*, 2020(100), 165–171. <https://revistavertex.com.ar/ojs/index.php/vertex/article/download/64/35/71>

Kannarkat, G. T., Caroff, S. N., & Morley, J. F. (2022). Risk of Drug-induced Movement Disorders with Newer Antipsychotic Agents. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 12(1), 1–18. <https://doi.org/10.5334/tohm.695>

Kruse, W. (1960). Persistent Muscular Restlessness After Phenothiazine Treatment: Report of 3 Cases. *American Journal of Psychiatry*, 117(2), 152–153. <https://doi.org/10.1176/ajp.117.2.152>

- Laboratorio Bagó. (2008). *Akineton - Biperideno Clorhidrato 2 mg*.
- Laboratorio Pfizer. (2004). *Artane - Clorhidrato de Trihexifenidilo*.
- Lorenzo, P. L., Moreno Gonzalez, A., Leza Cerro, J. C., Lizasoain Hernández, I., Moro Sánchez, M. Á., & Portolés Pérez, A. (2017). *Velázquez Farmacología Básica y Clínica* (19a ed.). Editorial Médica Panamericana.
- Meyer, J. M., & Stahl, S. M. (2023). The Lithium Handbook. In *The Lithium Handbook*. <https://doi.org/10.1017/9781009225069>
- Montané, E., & Santemas, J. (2020). Adverse drug reactions. *Medicina Clinica*, *154*(5), 178–184. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.08.007>
- Öhlund, L., Ott, M., Oja, S., Bergqvist, M., Lundqvist, R., Sandlund, M., Renberg, E. S., & Werneke, U. (2018). Reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: a retrospective cohort study. *BMC Psychiatry*, *18*(1), 322. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1895-4>
- Ostuzzi, G., Bighelli, I., So, R., Furukawa, T. A., & Barbui, C. (2017). Does formulation matter? A systematic review and meta-analysis of oral versus long-acting antipsychotic studies. *Schizophrenia Research*, *183*, 10–21. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.11.010>
- Rathbone, J., & Soares-Weiser, K. (2006). Anticholinergics for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2012*(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003727.pub3>
- Rawlins, M. D. (1981). Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. *BMJ*, *282*(6268), 974–976. <https://doi.org/10.1136/bmj.282.6268.974>
- Rissardo, J. P., Vora, N., Mathew, B., Kashyap, V., Muhammad, S., & Fornari Caprara, A. L. (2023). Overview of Movement Disorders Secondary to Drugs. *Clinics and Practice*, *13*(4), 959–976. <https://doi.org/10.3390/clinpract13040087>
- Routledge, P. (1998). 150 Years of Pharmacovigilance. *Lancet*, *351*(9110), 1200–1201. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03148-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03148-1)
- Soares-Weiser, K., Maayan, N., & Bergman, H. (2018). Vitamin E for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2018*(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000209.pub3>
- Stahl, S. M. (2020). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Prescriber's Guide* (7th ed.). Cambridge University Press.

- Stahl, S. M. (2021). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications* (5th ed.). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781108975292>
- StatPearls [Internet]*. (2025). StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430685/>
- Taché, S. V., Sönnichsen, A., & Ashcroft, D. M. (2011). Prevalence of Adverse Drug Events in Ambulatory Care: A Systematic Review. *Annals of Pharmacotherapy*, 45(7–8), 977–989. <https://doi.org/10.1345/aph.1P627>
- Vanegas-Arroyave, N., Caroff, S. N., Citrome, L., Crasta, J., McIntyre, R. S., Meyer, J. M., Patel, A., Smith, J. M., Farahmand, K., Manahan, R., Lundt, L., & Cicero, S. A. (2024). An Evidence-Based Update on Anticholinergic Use for Drug-Induced Movement Disorders. *CNS Drugs*, 38(4), 239–254. <https://doi.org/10.1007/s40263-024-01078-z>
- WHO. (1993). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (10th ed.). World Health Organization.
- WHO. (2019). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (11th ed.). World Health Organization. <https://icd.who.int/>
- Zieher, L. M. (2004). *Farmacología general y de la neurotransmisión. Farmacología clínica y farmacoeconomía* (3ra ed.).