

REVISIÓN DE LA DISQUINESIA TARDÍA Y SU TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

**REVISIÓN DE LA DISQUINESIA TARDÍA Y SU
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

UNIVERSIDAD DE BARCELO

MAESTRIA DE NEUROPSICOFARMACOLOGIA

PATRICIA ELENA FERNANDEZ PIÑEREZ

MEDICA PSIQUIATRA

DIRECTOR DE TESINA

DR. RUBEN BARENBAUM

BUENOS AIRES

2022

Índice

I.	Introducción	1
II.	Marco teórico: disquinesia tardía (DT)	3
2.1.	Conceptualización	3
2.2.	Epidemiología	7
2.3.	Formas clínicas de la disquinesia tardía	7
2.4.	Factores de riesgo	10
2.5.	Tratamiento y pronóstico	13
III.	Aproximación metodológica	15
3.1.	Definición del problema	16
3.2.	Búsqueda de información	17
3.3.	Organización de la información	18
3.4.	Análisis de la información	21
IV.	Exposición de resultados	22
V.	Discusión de la bibliografía	33
VI.	Conclusiones	35
VII.	Referencias bibliográficas	36

I. Introducción

Dentro del ámbito de estudios de la neurociencia, es notable la preocupación que se genera a partir del conocimiento sobre los efectos adversos que pueden derivarse del uso de neurolépticos. En 1952 se introdujo la Clorpromacina, reconocido como el primero de estos. Desde entonces, uno de los principales efectos secundarios son los trastornos de movimiento secundario, los cuales prevalecen altamente con el empleo de estos fármacos. Incluso, a pesar del desarrollo de nuevas combinaciones, moléculas, y el avance de los "neurolépticos atípicos". No obstante, su administración continúa, puesto que sus efectos primarios son óptimos, en relación con trastornos de índole psicótica (Benítez Laguno, et al., 2010). En el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM 5 (*American Psychiatric Association*, 2014) se incluye la disquinesia o discinesia tardía dentro de la sección "Trastornos motores inducidos por medicamentos y otros efectos adversos de los medicamentos", y se la conceptualiza de la siguiente manera:

Movimientos atetoides o coreiformes involuntarios (que duran al menos unas semanas) generalmente de la lengua, la parte inferior de la cara y la mandíbula, y las extremidades (aunque en ocasiones afecta a los músculos de la faringe, el diafragma o el tronco) debido al empleo de un neuroléptico durante al menos unos meses. En personas de edad avanzada, los síntomas pueden aparecer después de un período más corto de medicación. En algunos pacientes pueden aparecer movimientos de este tipo tras la suspensión, o después del cambio o la reducción de neurolépticos, en cuyo caso la afección se denomina 'discinesia que aparece con la retirada de los neurolépticos'. Como esta discinesia suele ser limitada en tiempo y dura menos de 4-8 semanas, la discinesia que persiste durante más tiempo se considera discinesia tardía (APA, 2014, p. 712).

Como se observa, se indica una relación causal con la administración de psicofármacos, pero es menester reconocer que este tipo de trastornos se ha presentado sin la utilización de estos. Desde esta perspectiva, es necesario considerar que los trastornos motores inducidos por medicamentos no están relacionados únicamente con los antipsicóticos como el haloperidol (primera generación) o la risperidona (atípico o de segunda generación). También se relaciona con algunos bloqueadores de los receptores de dopamina o dopaminérgicos, los cuales son empleados en el tratamiento para gastroparesia y náuseas frecuentes (Barberán Navalón, et al., 2014). Vallejo (2011), por su parte, los agrupa dentro de los síntomas extrapiramidales (SEP), ya que hace referencia al bloqueo dopaminérgico en el área A9 (nigroestriatal), en donde menciona las hipertonías o parkinsonismo, acatisia, distonías agudas y discinesias tardías.

Al margen de su categorización, se destaca que, durante mucho tiempo el tratamiento específico para este tipo de trastornos, cualesquiera que sean sus efectos para el paciente (intensos, molestos, o incluso peligrosos para quien lo padece) estuvo enmarcado en el cambio farmacológico a un antipsicótico atípico, acompañado de otros medicamentos tipo tetrabenacinas o benzodiacepinas. Sin embargo, como se mencionó, no siempre deriva de neurolépticos.

A partir de estas cuestiones, en la presente revisión sistemática de la bibliografía se establecerá un recorrido sobre la discinesia tardía. En primera instancia, se hará foco en sus características, sintomatología y diagnóstico, para luego hacer especial hincapié en los tratamientos farmacológicos que se implementan para dicho trastorno, incluyendo el fármaco valbenazina, recientemente aprobado por la administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) indicado como primer tratamiento de elección. De esta forma, el objetivo de esta revisión es presentar el estado actual del conocimiento que se tiene del tratamiento farmacológico de esta patología, así como sus perspectivas futuras.

II. Marco teórico: disquinesia tardía (DT)

II.1. Conceptualización

Etimológicamente, la palabra "discinesia" proviene del griego y significa literalmente "dificultad de movimiento" (*dis*, mal o difícil; *kinesis*, movimiento; *-ia*, cualidad) (Real Academia Española, 2021). Barberán Navalón, et al. (2014) exponen:

El término DT fue introducido por Faurbye et al. en 1964 para describir el síndrome en personas tratadas con NL (neurolépticos) durante un tiempo prolongado (meses o años). Posteriormente, se ha ido asociando la DT a diversos factores etiológicos, siempre en primer término el uso de NL típicos y, en menor medida, atípicos, siendo generalmente, una asociación relacionada con la transmisión dopaminérgica. Determinados antieméticos pueden provocar DT en pacientes mayores. En este sentido, la evidencia acumulada, especialmente retrospectiva, sugiere que el uso crónico de la metoclopramida es una causa mayor de DT en adultos. Asimismo, el empleo de otros fármacos puede producir DT (p. 10).

Según plantean Venegas, et al. (2003), el término discinesia o disquinesia hace referencia, entonces, a un trastorno del movimiento. Es una conceptualización amplia y no presenta un diagnóstico puntual. Cuando se indica como discinesia tardía implica que este aparece a partir de la utilización crónico de ciertos fármacos. Para ser considerada de esta manera, al menos debe prevalecer por unos tres meses. Igualmente, señala que suele ser una causa frecuente de comorbilidad en la vida cotidiana, y la búsqueda por un tratamiento efectivo o reducción de los síntomas aún sigue llevándose a cabo.

Los fármacos que están relacionados con la génesis de este trastorno son diversos, aunque, como se mencionó, es más frecuente que se vincule a fármacos del tipo "antipsicóticos, bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, antiarrítmicos, proquinéticos intestinales y otros" (párr. 3). Los mismos se incluyen en la siguiente tabla:

Tabla 1. Fármacos relacionados con trastornos del movimiento y DT.

Fármaco	Clase	Función
"Fenotiazinas (clorpromazina, tioridazina, flufenazina)".	"Antipsicótico".	"Bloquea la transmisión dopaminérgica".
"Butirofenonas (haloperidol, zuclopentixol)".	"Antipsicótico".	"Bloquea la transmisión dopaminérgica."
"Otros neurolépticos (sulpiride, tiapride, risperidona, quetiapina, olanzapina, clozapina)".	"Antipsicótico".	"Bloquea la transmisión dopaminérgica".
"Metoclopramida"	"Proquinético intestinal".	"Bloqueador dopaminérgico".
"Nifedipino, nimodipino, nitrendipino, verapamilo, diltiazem".	"Antihipertensivos, antiarrítmicos".	"Bloquean canales de calcio e inhiben la liberación dopaminérgico presináptica.
"Flunarizina, cinarizina".	"Antivertiginosos".	"Bloqueadores de canales de calcio".
"Tietilpiperazina".	"Antiemético."	"Bloquea receptores dopaminérgico".
"Tricíclicos (amitriptilina, imipramina, clomipramina, desimipramina)".	"Antidepresivos."	"Inhiben la recaptación de catecolaminas por parte de la terminal

		presináptica”.
“Sertralina, paroxetina, venlafaxina”.	“Antidepresivos.”	“Inhiben la recaptación de serotonina por parte de la terminal presináptica”. La venlafaxina es un antidepresivo dual que inhibe tanto la recaptación de la serotonina como la noradrenalina.
“Reserpina, alfa metildopa”.	“Antihipertensivos.”	“Modifican la transmisión de catecolaminas”.
“Carbamazepina, fenitoina, ácido valproico”.	“Anticonvulsivantes.”	“Acción sobre canales iónicos y gabaérgica”.

Nota. Fuente: Modificación 2022, de Tabla publicada por Venegas en la Revista chilena de neuro-psiquiatría Venegas, et al. (2003).

Estos fármacos inciden en la aparición de un trastorno de movimiento, el cual puede hacerse presente de diversas formas. Puede incluir temblores, acatisia, tic, un trastorno denominado corea bucolingual, entre otros. Barberán Navalón, et al. (2014), por su parte, señalan que la DT se evidencia a partir de "movimientos bucofaciales, movimientos coreoatetósicos o distonías generalizadas o sostenidas que interfieren en la vida social del paciente" (p.9). Asimismo, señalan que estos movimientos involuntarios tienen consecuencias negativas en la musculatura de quien lo padece:

Los movimientos son involuntarios, afectan con mayor frecuencia a la musculatura orofacial y de los miembros superiores, aunque también pueden afectar a los músculos del tronco, miembros inferiores, faringe y diafragma. Los movimientos periorales son los más frecuentes, y consisten en protrusión y movimientos rotatorios de lengua (agitación y retorcimientos), masticación y movimientos laterales de la mandíbula, fruncir los labios o hacer muecas. Puede aparecer también pestañeo persistente,

movimientos en mejillas, sonrisas, pucheros. Asimismo, es habitual encontrar movimientos de los dedos, temblor, contracción de la mano y apretar de puños. En los casos más graves de distonías agudas aparecen tortícolis, retorcimiento de tronco, movimientos de balanceo, torsión y giros pélvicos. En situaciones más avanzadas se observa afectación de los músculos respiratorios y de la deglución en forma de respiración irregular, aerofagia y gruñidos (Barberán Navalón, et al., 2014, p. 9). Cabe aclarar, que tanto la distonías agudas y DT son SEP, mientras las distonías agudas son alteraciones del tono muscular, las disquinesias son alteraciones del movimiento.

Los movimientos de la DT pueden tener intensidades variables, pasando de la intermitencia a la persistencia, incluso llegando a ser incapacitante para la persona. Se va dando de manera progresiva, y una vez que aparece se hace necesario modificar o retirar el neuroléptico que se está utilizando para evitar posibles complicaciones. Es común que, al retirar dicho medicamento, los síntomas empeoren de manera inicial hasta disminuir o desaparecer con el pasar del tiempo (Venegas, et al., 2003; Benítez Laguno, et al., 2010; Barberán Navalón, et al., 2014).

Se cree que la DT se debe a la hipersensibilidad de los receptores de dopamina D2 y D3 después del bloqueo crónico por los agentes bloqueadores de dopamina. Los antipsicóticos típicos se unen a los receptores D2 con mayor afinidad y durante más tiempo que los neurolépticos atípicos y, por lo tanto, tienen un mayor efecto antipsicótico y un mayor riesgo de DT que los antipsicóticos atípicos. Los antipsicóticos típicos permanecen unidos a los receptores D2 durante unos días, a diferencia de los agentes atípicos, que se disocian del receptor dentro de las 12 a 24 horas posteriores a una dosis. Vijayakumar, 2016b.

Los antipsicóticos atípicos bloquean los receptores 5-HT₂ y, dado que es menos probable que provoquen una regulación positiva de los receptores

D2, se cree que tienen un riesgo menor de causar DT. Sin embargo, los agentes atípicos, como el aripiprazol o la cariprazina, también pueden causar SEP. Obeso, 2016.

Dado que los receptores D2 inhiben la vía indirecta que suprime el movimiento, la hipersensibilidad de los receptores D2 daría como resultado hipercinesia, como se ve en la DT. Esta teoría está respaldada por la observación de que la suspensión repentina de un neuroléptico exacerba los síntomas de la DT y el aumento de la dosis, puede disminuir temporalmente los síndromes de DT. Obeso, 2016. Este autor, también menciona otras hipótesis para explicar la fisiopatología de la DT, que incluyen plasticidad sináptica desadaptativa que da como resultado un equilibrio anormal entre las vías directa e indirecta. Otra teoría propone el estrés oxidativo que resulta en neurotoxicidad y neurodegeneración resultante que resulta en un desequilibrio en los diferentes sistemas de neurotransmisores.

Existe la posibilidad de que la susceptibilidad genética contribuya al desarrollo de movimientos involuntarios anormales asociados con la DT. Varios genes, como los que codifican la superóxido dismutasa de manganeso, los receptores D2 y D3, los receptores 5-HT_{2A}, el citocromo P450 (CYP) 2D6 y la catecol-O-metiltransferasa (COMT) se han implicado en una predisposición anormalmente alta a la DT. Aquino 2014.

También se ha pensado que la insuficiencia de ácido gamma-aminobutírico (GABA) contribuye a la DT, con modelos animales mostrando niveles reducidos de ácido glutámico descarboxilasa (GAD), la enzima sintetizadora de GABA, en la sustancia negra y el globo pálido de monos discinéticos Sin embargo, los fármacos potenciadores de GABA no han mostrado ninguna mejora clínica sostenida en pacientes con DT. También se cree que otros neurotransmisores, como los receptores de 5-hidroxitriptamina 2 (5-HT₂), que se distribuyen en el cuerpo estriado, están involucrados en la modulación de la interacción con la neurotransmisión de la dopamina y juegan un papel importante en el desarrollo de la DT. Vijayakumar, 2016b.

II.2. Epidemiología

Sobre la epidemiología de la DT, se indica una prevalencia estimada del 20 % en aquellos pacientes que han sido tratados con neurolépticos durante más de un año. Puede llegar al 40 % en pacientes hospitalizados durante períodos de tiempo mayores (Do Nascimento y Marqués Moure, 2018). Sin embargo, estas tasas son diversas y variables, pudiendo llegar a un 65 % en usuarios crónicos de medicamentos antipsicóticos (Benítez Laguno, et al., 2010).

Según plantean Do Nascimento y Marqués Moure (2018), estas diferencias pueden darse debido a la poca uniformidad de criterios diagnósticos sobre la DT y la diversidad de los casos de estudio. La edad, considerada como un factor de riesgo para este trastorno, indica un aumento de prevalencia del 1 % a medida que los pacientes avanzan en edad. Además, la disquinesia bucolingual es la que más afecta a los adultos mayores, mientras que en los jóvenes prevalecen las formas distónicas. Por otro lado, Venegas, et al. (2003) en la Revista chilena de neuro-psiquiatría señala que es común una mayor tasa de afección en mujeres que en hombres a razón de 2:1. Concepto publicado por Kane y colaboradores (Kane, 1998).

Un estudio por Correll y Schenk, 2008. Reviso la prevalencia de DT con antipsicóticos de primera generación (APG) y antipsicóticos de segunda generación (ASG) de 4 estudios en adultos entre 2004 y 2008. De 2.088 pacientes la edad media fue de 41,2 años. Encontraron que la prevalencia para los pacientes que tomaron ASG fue significativamente más baja que los que tomaron APG al igual de los que no tomaron ningún antipsicótico. En Correll 2017, revisa extensamente estudios de prevalencia encontrando el mismo hallazgo. También señala como en algunos estudios que muestran el uso combinado de antipsicóticos de primera y segunda generación disminuye las tasas de DT como de otros SEP. Y concluye que esta puede ser una estrategia aceptable para disminuir estos efectos secundarios con potenciación de dosis subterapéuticas de APG en vez del uso de monoterapia con APG.

II.3. Formas clínicas de la disquinesia tardía

Las formas clínicas de la DT presentan variaciones. Es frecuente que en la mayoría de las veces los pacientes presenten patologías psiquiátricas crónicas y que la DT sea consecuencia del tratamiento farmacológico al respecto. Asimismo, además de la DT, es normal que presenten otras comorbilidades asociadas a la patología base. Al respecto, se indica lo siguiente:

La forma más usual de DT es el corea bucolingual, llamado también disquinesia bucolingual o disquinesia tardía propiamente tal. Esta DT se caracteriza por movimientos de la lengua involuntarios, incoordinados y sin una finalidad aparente, pudiendo variar desde un exceso discreto de movimientos hasta una hipercinesia que interfiere en el habla, masticación y deglución. Estos movimientos, si bien pueden clasificarse como un corea, suelen ser más estereotipados y predecibles que un corea primario, siendo este hecho un elemento importante en la diferenciación con otros trastornos que pueden afectar a este segmento corporal. Usualmente, la disquinesia bucolingual incluye también movimientos de los labios, que recuerdan reflejos de chupeteo u otras formas, siendo también estereotipados y predecibles. Una forma especial es el movimiento rítmico del orbicular de los labios, de excepcional aparición, el síndrome del conejo (Venegas, et al., 2003, párr. 9).

Los movimientos bucolinguales asociados a la DT pueden ser severos, provocando lesiones en el interior de la boca, la lengua y en las piezas dentales. Otra manera de aparición de la DT son la distonías tardía, coreas generalizadas, Tourette, mioclonía, entre otros. Se tratan, a rasgos generales, de patrones de movimientos involuntarios (leves o severos) que disminuyen la calidad de vida de los pacientes. En la siguiente tabla se explicitan los

diferentes tipos de movimientos involuntarios que se pueden hacer presentes en la DT, ya que los desórdenes discinéticos pueden ser distonías, corea, atetosis, entre otros.

Tabla 2. Clasificación de movimientos asociados a la DT

Movimiento asociado a la DT	Características
Distonías	"Movimiento anormal, sinuoso, repetitivo, con co-contracción de músculos agonistas y antagonistas, que progresa hasta un pico en el cual el movimiento tiende a ser sostenido adoptando posturas anormales" (p.54)
Corea	"Movimiento involuntario, abrupto, rápido y aleatorio; sin propósito que afecta fundamentalmente de manera distal a los miembros" (p. 54).
Atetosis	"Movimiento involuntario muy lento y sinuoso, continuo y con imposibilidad de mantener una postura fija. Generalmente distal, aunque puede ser proximal comprometiendo lengua, cuello y cara. Puede combinarse con movimientos distónicos" (p. 54).
Balismo	"Movimiento involuntario de gran amplitud, violento y proximal; frecuentemente unilateral (hemibalismo), en raras ocasiones bilateral (bibalismo)" (p. 54).
Hiperekplexia	"Reacción motora de sobresalto exagerada como respuesta a un estímulo inesperado. La respuesta motora puede ser corta o prolongada con un acto motor complejo. Es común que se produzcan caídas. Es poco frecuente y puede tener presentación familiar o esporádica" (p. 54).
Tics	"Pueden ser tics motores, tics fonatorios (frecuentes en el Síndrome de Gilles de la Tourette) o una combinación de ambos. Generalmente paroxísticos, excepto en casos severo que son continuos, y repetitivos. Los tics pueden ser simples (debe hacerse diagnóstico diferencial de mioclonus o sacudidas coreicas) o complejos. Habitualmente son precedidos por síntomas sensitivos de disconfort que se aplaca con el movimiento. Los tics varían en severidad con la evolución, presentando remisiones y exacerbaciones" (p. 54).
Estereotipias	"Movimientos repetitivos continuos e idénticos, simples o complejos" (p. 54).
Mioclonus	"Movimientos involuntarios, súbitos, rápidos producido por contracción muscular (mioclonus positivo) o por inhibición motora (mioclonus negativo: por ejemplo asterixis). Es sincrónica cuando afecta diferentes partes del

	cuerpo. No desaparece con el sueño" (p. 54).
Hemiespasma Facial	"Contracción continua de hemicara superior e inferior asociado a periodos de reposo" (p. 54).

Nota. Fuente: *Elaboración propia a partir Brizuela (2008).*

Estos, además, se clasifican según niveles jerárquicos. En el primer nivel se encuentran las tensiones entre rítmico y arrítmicos, sostenido y no sostenido, contiguos y continuos, en sueño o en vigilia. Dentro del segundo nivel se tiene en consideración cuando suceden en reposo o en acción. En el tercer nivel se evalúa la velocidad (lento o rápido), la amplitud, la potencia (dolor o sin dolor, difícil o fácil de dominar), si sucede automutilación involuntaria y la complejidad de los movimientos. Es necesario determinar los niveles para el posterior tratamiento o intervención adecuada.

II.4. Factores de riesgo

Como ha quedado en evidencia, el desarrollo de la DT se asocia con determinados medicamentos, pero también existen otros factores de riesgo que inciden en la aparición de dicho trastorno del movimiento Woerner (1998) . Hay que resaltar como menciona Correll, 2017, “en muchos casos una vez se establece la TD no es reversible, y ha sido asociada con una pobre calidad de vida e incremento en la mortalidad. Teniendo en cuenta que el uso off-label de los fármacos antipsicóticos antagonistas de la dopamina se ha expandido acerca de varias décadas no solo en trastornos psicóticos sino también en trastornos afectivos como el trastorno bipolar y unipolar, depresión, ansiedad e insomnio, un gran número de pacientes se encuentran recibiendo mediación antipsicótica con relación al pasado”, lo que aumenta la probabilidad y talvez un aumento de la incidencia en el futuro.

A continuación, se exponen en la tabla 3.

Tabla 3. Factores de riesgo asociados al desarrollo de DT

Factor de riesgo	Asociación con DT
Edad	<p>“La edad avanzada actúa como el más significativo factor predisponente (en relación con los déficits neuroquímicos de la edad y el mayor tiempo de exposición a NL). Así, las personas mayores presentan un tipo de DT que consiste más en movimientos coreicos, en especial en la región bucolingual, siendo la discinesia bucolingual la forma de presentación más frecuente en pacientes ancianos. En los jóvenes, en cambio, la presentación es más distónica. Así, la edad es un factor también de pronóstico, puesto que una distonía generalizada es más invalidante que una discinesia bucolingual. No obstante, los pacientes mayores presentan menor incidencia de remisión del proceso” (p.10).</p>
Sexo biológico	<p>“Hasta hace poco las mujeres se asociaban con una mayor prevalencia de DT; sin embargo, hoy día, diversos estudios no demuestran una clara relación” (p.10).</p>
Patología neurológica de base.	<p>“Recientes estudios han demostrado que los pacientes psiquiátricos con base orgánica presentan una mayor predisposición para padecer DT. Igualmente ocurre con los pacientes diagnosticados de VIH, en los que existe también una mayor predisposición a padecer DT. No obstante, en los casos de demencias vasculares que pueden requerir tratamiento con NL no se ha observado una mayor prevalencia de DT” (p.10).</p>
Patología psiquiátrica de base.	<p>“Los trastornos afectivos, sobre todo la depresión mayor, siguen siendo una de las patologías psiquiátricas que manifiestan una mayor susceptibilidad a padecer DT. También predispone la existencia previa de sintomatología esquizofrénica negativa, así como el consumo de alcohol” (p.10).</p>
Diabetes mellitus.	<p>“Es bien conocida la presencia de una mayor probabilidad de padecer DT en los pacientes con diabetes mellitus, sumado al hecho de que estos pacientes pueden presentar discinesias, especialmente bucolinguales, propias de la patología diabética” (p.10).</p>
Reacciones	<p>“Los pacientes con reacción adversa con trastorno del</p>

adversas agudas por antipsicóticos	movimiento de forma aguda están predispuestos a padecer DT posteriormente” (p.10).
Dosis total de NL.	“Es el factor más importante, y la prevalencia de DT aumenta proporcionalmente con la dosis de NL diaria, especialmente cuando varía entre 100-500 mg/día de clorpromazina o equivalente” (p.10).
<i>Drug holidays</i>	“Se ha demostrado que el mayor número y la menor duración de los periodos libres del fármaco presentan una correlación con la DT” (p.10).
Anticolinérgicos centrales.	“Algunos anticolinérgicos centrales, como el trihexifenidilo, son usados en el caso de las distonías agudas. El empleo de estos de forma prolongada aumenta el riesgo relativo hasta 6 veces más de padecer una DT” (p.10).
Tabaco	“El consumo elevado de tabaco es un factor para desarrollar DT. La nicotina interfiere en la recaptación y posterior liberación de dopamina potenciando el efecto del NL. Por otra parte, la nicotina interfiere en la normal metabolización de las catecolaminas, generando mayor cantidad de radicales libres que lesionan las neuronas estriatales” (p.10).
Terapia electroconvulsiva	“Es un factor de riesgo para el desarrollo de DT” (p.10).
Antecedentes familiares de trastornos del movimiento.	“Familiares de pacientes o incluso, los propios pacientes con alteraciones tipo parkinsonismo o acatisia, presentan más incidencia de DT” (p.10).

Nota. Fuente: *Elaboración propia a partir Barberán Navalón, et al. (2014).*

II.5. Tratamiento y pronóstico

Debido a la complejidad del trastorno y su poca delimitación, existen múltiples estudios que han abordado su tratamiento. Si bien en los próximos apartados de esta revisión se hará especial énfasis en los tratamientos farmacológicos, es menester recalcar la existencia de ciertas terapias que han demostrado cierta eficacia. En esta línea, la prevención, la detección temprana

de los síntomas, el correcto diagnóstico y el tratamiento de aquellos casos que presentan buen índice de reversibilidad son centrales para el manejo de la disquinesia tardía.

Como medidas de prevención, es necesario el reconocimiento de los movimientos corporales anormales, reducir o eliminar el tratamiento con antipsicóticos o medicamentos asociados (cuando se padecen trastornos de depresión, ansiedad o de personalidad, psicosis crónica, esquizofrenia), regular la dosis de medicamentos vinculados a la DT y controlar la administración de estos, cambiar a un neuroléptico atípico de ser posible, y mantener las observaciones constantes sobre los movimientos (intensidad, frecuencia, aumento, disminución, progresión de la DT, entre otros puntos) (Do Nascimento y Marqués Moure, 2018).

De esto mismo se desprenden los posibles tratamientos: reducir los neurolépticos a dosis mínimas e igualmente eficaces de manera gradual; además, cabe la posibilidad de suprimir los antipsicóticos de ser necesario hasta llegar a la remisión de la disquinesia tardía. Sin embargo, durante el proceso pueden aumentar los movimientos involuntarios por abstinencia, que puede llegar a mejorar reiniciando el tratamiento correspondiente (Benítez Laguno, et al., 2010).

Sobre tratamiento farmacológico para la disquinesia tardía es que se profundizará en la revisión bibliográfica que se desarrollará en las próximas páginas.

III. Aproximación metodológica

El desarrollo de esta investigación se realizará a partir de una revisión bibliográfica, conformándose, así como un estado de la cuestión. De acuerdo con Hurtado de Barrera (2000), este tipo de investigación se aplica cuando las descripciones existentes son insuficientes o ha acontecido la aparición de un nuevo contexto. Así mismo, la importancia de la investigación descriptiva radica en que constituye la base y el punto de partida para los tipos de investigación de mayor profundidad. Esto quiere decir que, a partir de la exploración y descripción de los tratamientos farmacológicos de mayor éxito en el trastorno motor llamado discinesia tardía como objeto de estudio se podrán abrir futuras líneas de investigación para conocer y evaluar sus perspectivas futuras.

Por su parte, Arias (2012) define el diseño de la investigación como “la estrategia que adopta el investigador para responder al problema planteado” (2006, p. 30). El diseño corresponde así a un tipo de revisión bibliográfica documental, cuyo objetivo es describir un evento, situación, hecho o contexto, y cuya base o fuente de datos está constituida por información especializada, formalizada en artículos de investigación.

En este apartado se procederá, entonces, con el desarrollo de la metodología llevada a cabo para la realización de la presente investigación. En la actualidad la información científica que circula ha crecido exponencialmente, por lo tanto, el procedimiento debe llevarse por etapas, bajo criterios de inclusión y exclusión, para el desarrollo y entendimiento eficiente. La metodología que se presenta cuenta con cuatro fases fundamentales, que deben ir retroalimentándose a lo largo de la búsqueda bibliográfica que se realizará. Las fases son (Gómez-Luna, et al., 2014):

- Definición del problema.
- Búsqueda de la información.
- Organización de la información.

- Análisis de la información.

En este apartado se procederá a especificar las palabras claves, los criterios de selección, las bases de datos se han utilizado y el proceso de selección de los artículos. Se presentarán, previo a su desarrollo, la cantidad de artículos encontrados y seleccionados en una tabla que recopila el procedimiento. Una vez expuesto dicho procedimiento metodológico se procederá con la revisión propiamente dicha. De esta forma, se detallarán los puntos clave de cada artículo y escrito seleccionado, analizados de forma cualitativa y considerando sus objetivos, resultados y conclusiones. La realización de este trabajo será pertinente, entonces, como un modo de aunar las líneas de intervención farmacológica para la discinesia tardía en un mismo escrito, para posibilitar, asimismo, futuras reflexiones alrededor de la problemática planteada.

III.1. Definición del problema

El problema en las revisiones bibliográficas, siguiendo a Gómez-Luna (et al., 2014) debe estar definido de manera clara y concisa para poder realizar una búsqueda realmente enfocada y que pueda responder a las necesidades de la investigación. Esto también se relaciona con la necesidad de aportar una reflexión y una conclusión pertinente al estado actual para conducir a la definición del escenario y la retroalimentación del trabajo. Esto podrá abrir las puertas a futuras líneas de investigación.

En relación con esto, el problema, como se ha mencionado en la introducción de este trabajo, parte del necesario conocimiento sobre los tratamientos farmacológicos para la discinesia tardía, sus consecuencias y perspectivas futuras para este trastorno. Sobre estos puntos se procederá con la revisión bibliográfica pertinente para relevar los resultados de los medicamentos que se administran en estos casos.

III.2. Búsqueda de información

Para la búsqueda bibliográfica deben considerarse diversos materiales formalizados, revisados y referenciados correctamente en revistas de investigación o divulgación científica, bases de datos, sitios webs y libros. Se hará foco en aquellos documentos que enfatizan en el tratamiento farmacológico y causas de la discinesia tardía, y su relación con los neurolépticos.

Se pretende encontrar la información lo más actualizada posible y que demuestra los avances al respecto, por lo que se hace un recorte temporal (2009-2021). Se utilizan bases de datos y repositorios de investigaciones, tales como Cochrane, Dialnet, Elsevier, PubMed, Redalyc y Scielo. Google Académico será el principal motor de búsqueda. Las palabras claves seleccionadas son: discinesia tardía - tratamiento farmacológico - neurofarmacología. Se emplearán artículos escritos en español e inglés. De este modo, como criterios de inclusión se establece el año de publicación (entre el 2009 y el 2021), que relacionen las palabras claves determinadas, y que estén escritos en español principalmente, y en inglés. Estos últimos serán traducidos utilizando la herramienta de traducción de archivos DocTranslator.

Los resultados de la búsqueda se plasmarán en una tabla, en la cual se indicarán los artículos identificados tras la búsqueda en las diferentes bases de datos, los artículos seleccionados tras aplicar los criterios de inclusión, los artículos excluidos, los artículos seleccionados para leer el resumen y comprobar su relevancia, los que han sido seleccionados y excluidos tras leer el resumen y, finalmente, los artículos seleccionados.

Tabla 4. Resultados según las bases de datos utilizadas

Base de datos	Total búsqueda	Después de aplicar los criterios de inclusión	Artículos seleccionados provisoriamente	Artículos seleccionados finalmente
Cochrane	16	9	9	8
Dialnet	19	4	3	2
Elsevier	835	37	3	1
PubMed	1064	163	41	1
Redalyc	3547	74	12	0
Scielo	9	3	2	1
TOTAL	5490	290	64+	13

Nota. Fuente: elaboración propia (2022)

III.3. Organización de la información

Luego de la búsqueda de información pertinente y la posterior selección de los artículos y trabajos que se utilizarán para realizar la presente investigación, se torna de gran importancia organizar la información de manera detallada. En este caso se efectuará el desarrollo de la información obtenida a partir de los artículos seleccionados. En la siguiente tabla se detallan el título, autor o autores, año de y base de datos de las publicaciones seleccionadas.

Tabla 5. Trabajos seleccionados para la revisión bibliográfica

Nº	Base de datos	Título	Autor/es	Año
1	Cochrane	“Medicamentos colinérgicos para la discinesia tardía inducida	Tammenmaa-Aho, I., Asher, R., Soares Weiser,	2018

		por neurolépticos”	K. y Bergman, H.	
2	Cochrane	“Piridoxal 5 fosfato para la discinesia tardía inducida por neurolépticos”	Adelufosi, A.O., Abayomi, O. y Ojo, T.	2015
3	Cochrane	“Vitamina E para la discinesia tardía inducida por antipsicóticos”	Soares Weiser, K., Maayan, N. y Bergman, H.	2018
4	Cochrane	“Fármacos catecolaminérgicos no antipsicóticos para la discinesia tardía inducida por antipsicóticos”	El-Sayeh, H.G., Rathbone, J., Soares-Weiser, K. y Bergman, H.	2018
5	Cochrane	“Agonistas del ácido gammaaminobutírico para la discinesia tardía inducida por antipsicóticos”	Alabed, S., Latifeh, Y., Mohammad, H.A. y Bergman, H.	2018
6	Cochrane	“Bloqueadores de los canales de calcio para la discinesia tardía inducida por antipsicóticos”	Essali, A., Soares Weiser, K., Bergman, H. y Adams, C.E.	2018
7	Cochrane	“Fármacos anticolinérgicos para las personas que tienen discinesia tardía después de tomar fármacos antipsicóticos”	Bergman, H. y Soares Weiser, K.	2018
8	Cochrane	“Benzodiacepinas para la discinesia tardía inducida por antipsicóticos”	Bergman, H., Bhoopathi, P.S. y Soares Weiser, K.	2018
9	Dialnet	“Discinesia tardía inducida por neurolépticos: a propósito de un caso”	Benítez Laguno, P.	2010
10	Dialnet	“Utilización de clozapina en un caso de discinesias tardías”	Arranz García, S., González Irizar, O. y Grau Joaquim, I.	2010
11	PubMed	“Pharmacologic Treatment of Tardive Dyskinesia: A Meta-Analysis and Systematic Review”	Artukoglu, B.B., Li, F., Szejko, N. y Bloch, M.	2020
12	PubMed	“Treatment of tardive	Solmi, M., Pigato, G.,	2018

		dyskinesia with VMAT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials”	John M Kane, J.M. y Correll, C.U.	
13	Scielo	“Effectiveness of melatonin in tardive dyskinesia”	Castro, F., Carrizo, E., Prieto de Rincón, D., Rincón, C.A., Asián, T., Medina Leendertz, S. y Bonilla, E.	2011

Nota. Fuente: elaboración propia (2022)

Sus puntos clave (problemática, objetivos planteados, resultados, conclusiones, aportes, relevancia del trabajo, etc.) serán tenidos en cuenta para la siguiente fase que es el análisis.

III.4. Análisis de la información

Desde estas cuestiones se podrá exponer la relevancia para esta investigación y se distinguieron los trabajos principales de los secundarios, permitiendo establecer los pilares de la investigación que serán útiles para el análisis. Revisar dichas cuestiones permitirá concretar los puntos clave de una correcta intervención e identificar aquellos posibles puntos con falencias o vacíos teóricos. Este análisis incluye todas las etapas de la revisión, y se expone tanto en el apartado de exposición como en la discusión.

IV. Exposición de resultados

El primer estudio que se trae a colación es "Medicamentos colinérgicos para la discinesia tardía inducida por neurolépticos" (Tammenmaa-Aho, et al., 2018). En este caso, los autores se enfocan en los fármacos colinérgicos para determinar si es posible utilizarlos para el tratamiento de la DT, efecto secundario común en los tratamientos de la esquizofrenia u otros trastornos de salud mental que implican la administración de antipsicóticos. Señalan como antecedentes a su propuesta que:

Los pacientes con esquizofrenia a menudo oyen voces y ven cosas (alucinaciones) y tienen creencias extrañas (delirios). Estos síntomas generalmente se tratan con medicamentos antipsicóticos. Sin embargo, estos medicamentos pueden tener efectos secundarios debilitantes. La discinesia tardía es un movimiento involuntario que causa que la cara, la boca, la lengua y la mandíbula presenten convulsiones, espasmos y muecas. Es causada por el uso a largo plazo o las dosis altas de los fármacos antipsicóticos, es difícil de tratar y puede ser incurable. Se ha propuesto que la discinesia tardía podría deberse a una deficiencia colinérgica. Los fármacos colinérgicos más antiguos, como el deanol, la lecitina y el meclofenoxato, se han utilizado para tratar la discinesia tardía. Se han desarrollado nuevos fármacos colinérgicos, como el donepezilo, la galantamina y la rivastigmina, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y también pueden ser prometedores en el tratamiento de la discinesia tardía (s.p.).

Consideran que la DT sigue siendo un efecto negativo y problemático ante los tratamientos antipsicóticos, por lo que se centran en una búsqueda

para determinar un tratamiento "con fármacos colinérgicos (arecolina, colina, deanol, lecitina, meclofenoxato, fisostigmina, RS 86, tacrina, metoxitacrina, galantamina, ipidacrina, donepezilo, rivastigmina, eptastigmina, metrifonato, xanomelina, cevimelina) para el tratamiento de la DT inducida por antipsicóticos en personas con esquizofrenia u otra enfermedad mental crónica" (s.p.).

A partir de una revisión sistemática de la literatura, lograron extraer una serie de datos de 14 estudios que involucraron dichos fármacos. Sin embargo, su estudio les permitió detectar que no existe una certeza sobre el efecto de los mismos para la mejora clínica de la sintomatología de la DT:

Ocho ensayos encontraron que los fármacos colinérgicos pueden hacer poca o ninguna diferencia en el deterioro de los síntomas de DT (evidencia de baja calidad, RR 1,11; IC del 95%: 0,55 a 2,24; 147 personas). De nuevo, debido a la evidencia de muy baja calidad, no se conocen con certeza los efectos sobre el estado mental (RR 0,50; IC del 95%: 0,10 a 2,61; 77 personas, 5 ECA), los eventos adversos (RR 0,56; IC del 95%: 0,15 a 2,14; 106 personas, 4 ECA) y el abandono temprano del estudio (RR 1,09; IC del 95%: 0,56 a 2,10; 288 personas, 12 ECA). Ningún estudio informó sobre la confianza social, la inclusión social, las redes sociales o la calidad de vida personalizada (s.p.).

Por ello mismo, no es posible una recomendación médica de estos fármacos para tratar la DT. No obstante, sería necesario realizar estudios óptimamente diseñados, con un plazo de investigación más amplio y largo, y con nuevos fármacos colinérgicos.

Estos mismos resultados pueden extraerse de la investigación "Fármacos catecolaminérgicos no antipsicóticos para la discinesia tardía inducida por antipsicóticos" (El-Sayeh, et. al, 2018). Con el objetivo de determinar si estos fármacos "ayudan en el tratamiento de la discinesia tardía en pacientes con esquizofrenia o problemas de salud mental similares", los

autores seleccionaron 10 estudios breves para su revisión. Algunos de sus resultados fueron que:

Un pequeño estudio encontró que después de dos semanas de tratamiento tanto la alfametildopa como la reserpina pueden producir una mejora clínicamente importante de los síntomas de discinesia tardía en comparación con el placebo, pero la calidad de la evidencia era baja. No existe seguridad acerca del efecto de la reserpina frente a la alfametildopa; la calidad de la evidencia fue muy baja. Otro pequeño ensayo comparó la tetrabenazina y el haloperidol después de 18 semanas de tratamiento, pero una vez más, no se sabe con certeza cuál es el efecto, ya que la calidad de la evidencia es muy baja. Los estudios incluidos no informaron sobre efectos perjudiciales de los fármacos (s.p.).

Ante la debilidad de la evidencia, el corto plazo de los estudios y su realización a pequeña escala, tampoco pueden recomendarse estos medicamentos para el tratamiento de la DT, pero se abre la posibilidad de mejorar la rigurosidad de los estudios para determinar con certeza su eficacia o ineficacia.

Por otro lado, en el estudio enfocado en el uso de la “Benzodiazepinas para la discinesia tardía inducida por antipsicóticos” (Bergman, et al., 2018b) se señala que las benzodiazepinas han sido utilizadas como un tratamiento adicional para disminuir los efectos de la discinesia tardía, pero existe el problema de que estos fármacos son muy adictivos.

No obstante, los autores analizaron una serie de ensayos clínicos para determinar su eficacia para la DT, en los cuales se le administraba a un grupo benzodiazepinas y a otro grupo, placebos, pero tampoco hubo resultados concluyentes, y sigue siendo algo experimental. Debido a su alto índice de adicción, es un fármaco que sugiere no utilizarse, y es un área que prácticamente ya ha quedado inactiva en las investigaciones.

Adelufosi, Abayomi y Ojo (2015), por su parte, investigaron el uso de "Piridoxal 5 fosfato para la discinesia tardía inducida por neurolépticos". Su objetivo principal, entonces, fue "determinar la efectividad del piridoxal 5 fosfato (vitamina B6 o Piridoxina o Piridoxal fosfato) en el tratamiento de la discinesia tardía inducida por neurolépticos en pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos relacionados".

De igual modo que los estudios anteriores, se centraron en una revisión bibliográfica aleatoria sobre la administración y resultados de este fármaco. Los autores se centraron en el análisis de tres estudios principales que tuvieron una muestra de 80 participantes (pacientes hospitalizados que tenían una edad entre 18 y 71 años, con diagnóstico de esquizofrenia), quienes continuaron con la toma de antipsicóticos mientras, demás, se le sumaba piridoxal 5 fosfato a una parte del grupo y la otra recibía placebo. Los resultados principales fueron los siguientes:

Los pacientes que recibieron piridoxal 5 fosfato en estos estudios experimentaron una mejoría mayor del 40% en la discinesia tardía en comparación con los que recibieron placebo, por lo que la gravedad de la discinesia tardía fue menor. La experiencia de los efectos secundarios fue similar entre los grupos de tratamiento. Los participantes que recibieron piridoxal 5 fosfato no presentaron más o menos efectos secundarios que los participantes del grupo placebo, ni experimentaron un empeoramiento mayor de los síntomas psiquiátricos que los del grupo placebo (s.p.).

Aunque los mismos autores indican que las pruebas son relativamente débiles, exponen que este fármaco puede ser efectivo para el tratamiento de la disquinesia tardía. Empero, sería óptimo aumentar la cantidad de estudios centrados en el piridoxal 5 fosfato para tener mejores evidencias científicas al respecto y con un seguimiento mayor de los pacientes involucrados.

Otro estudio para tratar la discinesia tardía implicó la administración se centró en los resultados de la administración de la vitamina E. La investigación realizada por Soares-Weiser, Maayan y Bergman (2018) tuvo por objetivo responder a la siguiente pregunta: "¿es útil la vitamina E para tratar un desagradable efecto secundario de tomar antipsicóticos (disquinesia tardía) en personas con esquizofrenia u otras enfermedades mentales similares?".

Su objetivo derivado de esta interrogante fue determinar los efectos clínicos de esta vitamina para la reducción de los síntomas de la DT en personas diagnosticadas con las mencionadas enfermedades. Además, señala como objetivos secundarios: "examinar si el efecto de la vitamina E se mantuvo a medida que aumentaba la duración del seguimiento" y "probar la hipótesis de que el uso de vitamina E es más efectivo para aquellos con DT de inicio temprano". Mediante revisión de la literatura existente, los autores analizaron trece ensayos, pero indican que estos fueron aleatorios y mal informados. En total, la muestra de pacientes sumaba 478 personas, adultos diagnosticados con trastornos psiquiátricos crónicos y con discinesia tardía producto de los fármacos antipsicóticos.

A pesar de la amplitud de la muestra total, los autores han concluido que no existe una evidencia clara de que esta vitamina sea capaz de mejorar la problemática, pero sí que puede proteger a los pacientes a padecerla. Es decir, en el inicio temprano del tratamiento con antipsicóticos, administrados en conjunto con la vitamina E, la DT es menor. La evidencia sigue siendo débil y necesita mayores estudios, pero se los autores concluyen que es una buena opción para reducir y prevenir el inicio de la discinesia tardía.

Alabed, Latifeh, Mohammad y Bergman (2018), por otro lado, llevaron a cabo una revisión bibliográfica para "determinar si los fármacos agonistas del ácido gammaaminobutírico (GABA) ayudan en el tratamiento de la discinesia tardía en pacientes con esquizofrenia o problemas de salud mental similares". Estos fármacos incluyen "el baclofeno, la progabida, el valproato de sodio y el tetrahidroisoxazolopiridinol (THIP)". Al respecto, los autores señalan que:

El objetivo principal fue determinar si el uso de fármacos agonistas del GABA no benzodiazepínicos durante al menos seis semanas fue clínicamente eficaz para el tratamiento de la DT inducida por antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos u otras enfermedades mentales crónicas. Los objetivos secundarios fueron los siguientes: examinar si ocurría alguna mejoría con períodos cortos de intervención (menos de seis semanas) y, en caso de que sucediera, si este efecto se mantuvo durante períodos de seguimiento más extensos; examinar si existía un efecto diferencial entre los diversos componentes; probar la hipótesis de que los fármacos agonistas del GABA son más efectivos para un grupo etario más joven (menos de 40 años) (s.p.).

La revisión de estos autores incluyó once estudios que se centraron en la relación entre los fármacos agonistas del GABA podían incidir en la reducción o mejoría de la discinesia tardía, pero, al igual que en otros estudios mencionados anteriormente, estos presentaron mayores efectos adversos asociados a su utilización que una verdadera mejora. Por ello, concluyen que es preferible enfocarse en otros fármacos que presenten una evidencia algo más favorable, a pesar de su debilidad (Alabed, et al., 2018).

Essali, Soares-Weiser, Bergman y Adams (2018) también investigaron el uso de "Bloqueadores de los canales de calcio para la discinesia tardía inducida por antipsicóticos". Desde esta perspectiva, se preguntaron si la diltiazem, nifedipina, nimodipina, verapamilo o flunarizina eran capaces para reducir la DT.

Pero, a pesar de la búsqueda de ensayos clínicos al respecto, solo encontraron tres estudio de la década de los noventa y de muy baja calidad, por lo que sería óptimo experimentar al respecto para responder a la interrogante planteada ya que, hasta el momento, "se desconocen los efectos de los bloqueadores de los canales de calcio para la discinesia tardía inducida

por antipsicóticos; su uso es experimental y se deben administrar únicamente en el contexto de estudios aleatorizados bien diseñados" (s.p.).

Bergman y Soares-Weiser (2018), por otro lado, buscaron información sobre el tratamiento de la discinesia tardía con fármacos anticolinérgicos. Su pregunta se enfocó tanto en la administración de estos como en la abstinencia de los mismos. Sobre ello, señala que:

Muchas personas que están siendo tratadas con fármacos antipsicóticos también reciben medicamentos anticolinérgicos para tratar de reducir algunos de estos efectos secundarios del movimiento. Sin embargo, hay evidencia de experimentos en animales de que los fármacos anticolinérgicos podrían causar discinesia tardía (s.p.).

Las investigaciones encontradas por los autores al respecto solamente son dos (de 712 referencias), ambos estudios con una muestra pequeña. Mientras que a un grupo se le administró el fármaco anticolinérgico prociclidina o el isocarboxácido, al otro grupo se le retiró. Los resultados fueron limitados. El primer ensayo no presentó una mejora a nivel clínico, mientras que en el segundo tampoco hubo una diferencia significativa. Los autores indican que la evidencia es sumamente débil al respecto, pero que podrían hacerse estudios con una muestra mayor y estudios más controlados que refuercen la hipótesis expuesta en la cita anterior.

Castro, et al. (2011), por otro lado, investigaron la eficacia de la melatonina en la discinesia tardía. Al respecto, los autores señalan que este trastorno puede deberse al incremento del daño oxidativo, entre otros factores Lohr, 2003. Por consiguiente, el tratamiento con antioxidantes como la vitamina E parecía ser adecuado, pero no tuvo la suficiente eficacia. Por el contrario, la melatonina, según los autores, parece ser de 6 a 10 veces más eficaz como antioxidante. Si bien se lo ha utilizado con resultados óptimos, aún no es algo concluyente. Sobre su estudio, los autores lo exponen de la siguiente manera:

Se utilizó un diseño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para determinar la eficacia de MEL (20 mg/día) durante 12 semanas en 7 pacientes con DT. Seis pacientes con DT fueron tratados con placebo. Se eligió la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS) para evaluar la gravedad de la DT inicialmente y después de 4, 8 y 12 semanas. La evaluación psiquiátrica se realizó siguiendo la Escala Breve de Valoración Psiquiátrica (s.p.).

Y sobre sus resultados principales, indican que "en dos pacientes tratados con MEL se detectó una mejora significativa (más del 60 %) de los valores de AIMS; en los cinco restantes, así como en los pacientes tratados con placebo, no se observó diferencia durante las 12 semanas" (s.p.). En este sentido, solo se detectó una mejoría clínica en dos pacientes, por lo que, si bien la evidencia es débil, podría seguirse experimentando con la administración de melatonina para el tratamiento de la DT, puesto que dicha mejoría llegó a más del 60 %.

Los agentes que agotan la dopamina como la tetrabenazina, la reserpina y la a-metildopa se han estudiado más extensamente como tratamiento de la DT. Las tres aprobadas por la FDA para el tratamiento del corea asociada con la enfermedad de Huntington; el fármaco más usado para el tratamiento la DT de moderada a grave es la tetrabenazina. Los metabolitos de la tetrabenazina son potentes inhibidores selectivos del transportador vesicular de monoamina tipo 2 (VMAT2) y, como tales, reducen el almacenamiento presináptica y la liberación de dopamina. Las monoaminas presináptica son metabolizadas por la monoaminoxidasa (MAO), lo que da como resultado el agotamiento de la reserva sináptica de monoaminas, especialmente dopamina. Por lo tanto, la tetrabenazina actúa predominantemente como un fármaco que reduce la dopamina Vijayakumar (2016b) en un 54-60%.

Por su parte, Artukoglu, Li, Sheikko y Bloch (2020), hicieron una revisión sobre los fármacos en general para el tratamiento de la DT. En relación con lo expuesto, señalaron que las evidencias son disímiles, variadas y, en ocasiones, limitadas. Sobre la vitamina E, indican que se le asocia una reducción de los síntomas, sobre todo en inicios tempranos de la DT. Además, señalan que la vitamina B6 también se relaciona con disminución de síntomas de la discinesia tardía. Mientras, los VMAT-2 parecen tener un beneficio más significativo. Concluyen que los resultados de la vitamina E frente a los síntomas de la DT están sobrevalorados, y que es menester seguir estudiando los inhibidores de VMAT2.

En relación con esto último, Solmi, Pigato, Kane y Correll (2018), por su parte, se centraron en el "Tratamiento de la discinesia tardía con inhibidores de VMAT-2". Al respecto, plantearon como objetivo central "resumir las características, la eficacia y la seguridad de los inhibidores del transportador vesicular de monoamina-2 (VMAT-2) para el tratamiento de la discinesia tardía", a partir de una revisión de la literatura existente. Sus resultados incluyeron estudios con deutetrabenazina, tetrabenazina y valbenazina. Sobre este último, los autores señalaron que fue uno de los que mejores resultados tuvo, y afirman que:

Con valbenazina, se estudiaron los efectos de la interrupción, mostrando la recurrencia de los síntomas de DT hacia los niveles de gravedad iniciales dentro de las 4 semanas posteriores a la suspensión de valbenazina. No se observó un aumento de los eventos adversos acumulativos o específicos (EA) en comparación con el placebo (ensayos agudos) en los datos de los ensayos de extensión versus agudos (p.1).

A partir de su revisión, concluyen que tanto la valbenazina como la deutetrabenazina son fármacos efectivos para el tratamiento de la discinesia tardía, tanto cuando los síntomas son agudos como cuando se padece hace

largo tiempo. Además, los estudios revisados indicaron, según los autores, que parecen ser seguros para su uso a largo plazo, "sin preocupaciones sobre el aumento del riesgo de depresión o suicidio en la población con DT" (p.2).

Sobre este último fármaco, se encontraron una serie de artículos utilizando Google Académico como buscador. Sin embargo, no tienen el rigor académico de los estudios mencionados anteriormente, pero es necesario traerlos a colación. El primero es una noticia de Ediciones VR del 2017, en la cual se indica que la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó las cápsulas de valbenazina para el tratamiento de la DT. Al igual que en el estudio de Solmi, et al. (2018), un ensayo clínico en el cual participaron 234 personas demostró que este fármaco tiene buenos resultados. Al respecto, se señala lo siguiente:

La eficacia de valbenazina se demostró en un ensayo clínico de 234 participantes que compararon con placebo. Después de seis semanas, los participantes que recibieron valbenazina tuvieron mejoría en la gravedad de los movimientos involuntarios anormales en comparación con los que recibieron placebo. Valbenazina puede provocar efectos secundarios graves incluyendo somnolencia y problemas del ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT). Su uso debe evitarse en pacientes con síndrome QT largo congénito o con latidos cardíacos anormales asociados con un intervalo QT prolongado. Aquellos que toman valbenazina no deben conducir u operar maquinaria pesada ni realizar otras actividades peligrosas hasta que se sepa cómo afecta el medicamento (Ediciones VR, 2017, s.p.).

En Medline (s.f.) se indica que "la valbenazina se usa para tratar la discinesia tardía" y que "funciona al cambiar la actividad de ciertas sustancias naturales en el cerebro" (s.p.). Algunos de sus efectos secundarios pueden ser

sarpullido, picazón, cansancio, mareos y ritmo cardiaco irregular. Deben ser controlados y suspendido su uso de agravarse dichos síntomas. No obstante, más allá de estos comentarios, el único estudio que sustenta estas afirmaciones provienen del mismo laboratorio, e indican óptimos resultados para la DT.

Tanto la deutrabenzina como la valbenazina se encuentran aprobadas por la FDA para el tratamiento de la DT, pero aun no disponibles de la Argentina. En tanto que la tetrabenazina no está aprobada por la FDA, pero está aprobada por la ANMAT, 2013 en Argentina bajo el nombre de trenazin, con la “indicación/es autorizada/s: Está indicada para el tratamiento de los movimientos anormales hiperquinéticos tales como la disquinesia tardía inducida por agentes neurolépticos, tics y síndrome de Gilles de la Tourette, hemibalismo y corea (Enfermedad de Huntington, corea vascular, etc.). No está indicada en el manejo de las disquinesias inducidas por levodopa en la Enfermedad de Parkinson”. Con relación a las recomendaciones para su uso debe realizarse de manera lenta y cuidadosa, con una dosis inicial de 12,5 mg con aumentos semanales de 12,5 mg repartido en dos o tres dosis por día. La dosis máxima oscila entre 50 y 100 mg/día dependiendo el tipo de paciente. La administración de la tetrabenazina requiere de un entrenamiento previo y cuenta con eventos adversos principales la somnolencia, acatisia, depresión, parkinsonismo entre otros.

En el año 2018 ANMAT aprueba un estudio para la aprobación de la Deutetrabenazina por el laboratorio Teva Pharmaceuticals para el tratamiento de los tics asociados con el síndrome de Tourette y quien anunció cuatro presentaciones. La presentación se realizó en la reunión anual de la Asociación

Estadounidense de Psiquiatría (APA) que se llevó a cabo en mayo de 2022 en Nueva Orleans, Luisiana.

Dada la importancia de los fármacos valbenazina y deutetrabenazina, a continuación, referenciamos fichas técnicas según Stahl, 2021 para su rango y dosificación:

Valbenezina:

Rango de dosis usual:

40-80 mg/día (una vez por día).

Cómo dosificar:

Iniciar con 40 mg una vez/día. Después de una semana incrementar a 80 mg una vez por día.

Si se administra con inductores del CYP450 3A4, (carbamazepina) bajará la concentración de valbenazina, por lo cual habrá que aumentar la dosis.

Si se administra con inhibidores del CYP450 3A4 (ketoconazol) se incrementa la concentración plasmática de valbenazina, por lo cual habrá que reducir la dosis.

Si se administra con inhibidores del CYP450 2D6 (paroxetina o fluoxetina), se incrementará la concentración plasmática, por lo cual habrá que reducir la dosis.

Efecto adverso significativo: Sedación

Deutetrabenazina:

Rango de dosis usual:

12-48 mg/día dividida en 2 dosis.

Cómo dosificar:

Disquinesia tardía: Iniciar con 12 mg dividida en 2 dosis.

Titular 6mg/día en intervalos de 1 semana.

Dosis máxima recomendada: 48 mg/día dividida en 2 dosis.

Si se administra con inhibidores potentes del CYP450 2D6 (paroxetina o fluoxetina), habrá que reducir la dosis. En este caso, la dosis máxima son 36m/día.

Lo mismo ocurre con los metabolizadores lentos.

Efecto adverso significativo: prolongación del intervalo QT.

Para finalizar este apartado, sería óptimo conocer en qué condiciones está el tratamiento para este trastorno en el país. Empero, la búsqueda bibliográfica no ha arrojado resultados pertinentes que coincidan con el período de tiempo seleccionado para este estudio, salvo los publicados por su comercializadores. Solo podría nombrarse el trabajo de Brizuela (2007), que se trata de una revisión bibliográfica sobre todos los fármacos mencionados en esta revisión, exceptuando la valbenazina.

A partir de lo expuesto puede procederse con la discusión de la información recopilada, desde lo cual se habilitará el apartado de las conclusiones y podrá determinarse el cumplimiento de los objetivos planteados al inicio de esta investigación.

V. Discusión de la bibliografía

En la revisión realizada y el marco teórico se analizaron diez y ocho artículos, además de las notas mencionadas en el último punto. En este sentido, se ha observado que la gran mayoría de los tratamientos farmacológicos para la discinesia tardía no han sido concluyentes, tienen evidencias débiles, presentan efectos secundarios adversos o no han tenido óptimos resultados en ninguno de los ensayos:

- Sobre los medicamentos colinérgicos, ningún estudio informó sobre su eficacia.
- Sobre los fármacos catecolaminérgicos no antipsicóticos, la evidencia fue débil y tampoco pueden recomendarse para el tratamiento de la DTS
- Sobre los benzodiacepinas, presentan un alto índice de adicción a estos fármacos en los pacientes que consumen, por lo que los ensayos al respecto han quedado prácticamente desplazados.
- Sobre el piridoxal 5 fosfato, se presentó una mejora mayor del 40 % de la DT, por lo que puede ser efectivo.
- Sobre la vitamina E, se indica que su uso para la DT está sobrevalorado, aunque parece ser de utilidad para prevenirla.
- Sobre los fármacos agonistas del ácido gammaaminobutírico, se indica una leve mejoría, pero presenta muchos efectos adversos como para ser considerado fármacos útiles para la DT.
- Sobre los bloqueadores de los canales de calcio, no hay resultados óptimos para determinar si es de utilidad o no como tratamiento para la DT.

- Sobre los fármacos anticolinérgicos, la evidencia es sumamente débil como para determinar su utilidad para el tratamiento de la DT.
- Sobre la melatonina, parece tener mejores resultados que la vitamina E, pero es necesario seguir profundizando en sus estudios porque el porcentaje de personas que presentaron mejoras clínicas es reducido en comparación con el total de la muestra del ensayo.
- Sobre los inhibidores de VMAT-2, es el grupo de fármacos que mejores resultados han presentado para el tratamiento de la DT. Se resalta tanto la valbenazina como la deutetrabenazina, puesto que son fármacos que han tenido resultados óptimos en el tratamiento de la discinesia tardía.

Se estima que es menester profundizar en los estudios sobre el tratamiento de la discinesia tardía, sobre todo en Argentina, país en el cual las investigaciones actuales al respecto son insuficientes para determinar el estado actual de la cuestión.

VI. Conclusiones

El presente trabajo, dentro del ámbito de la neurociencia, tuvo por objetivo actualizar el estado del arte sobre los tratamientos farmacológicos para la discinesia tardía asociada a la administración de neurolépticos y antipsicóticos. En síntesis, se trató de una revisión sistemática de la bibliografía sobre la discinesia tardía, haciendo hincapié en sus características, sintomatología y diagnóstico, para luego profundizar en los tratamientos farmacológicos disponibles para dicho trastorno que se deriva, como se mencionó, del necesario consumo de otros fármacos para tratamientos psicológicos y psiquiátricos.

La revisión de la literatura existente en relación al objeto de estudio arrojó la existencia (pero asociada a una evidencia clínica débil) de medicamentos colinérgicos, fármacos catecolaminérgicos no antipsicóticos, benzodiazepinas, piridoxal 5 fosfato, vitaminas E y B6, fármacos agonistas del ácido gammaaminobutírico, bloqueadores de los canales de calcio, fármacos anticolinérgicos, melatonina e inhibidores de VMAT-2. Puede concluirse, entonces, que, aunque la valbenazina es uno de los fármacos que mayor eficacia ha tenido que ha tenido para el tratamiento de la discinesia tardía, aún falta seguir profundizando en esta cuestión. Esto es, porque el único ensayo que se ha encontrado está asociado al laboratorio que produce las cápsulas que se dispensan como tratamiento. Asimismo, en Argentina no se ha encontrado información certera y actual sobre el tema.

En síntesis, se espera que esta actualización al respecto pueda servir como una apertura a nuevas investigaciones y ensayos clínicos que promuevan las investigaciones sobre los fármacos tratados en este escrito, con el objetivo final de mejorar la calidad de vida de aquellas personas que, además de estar diagnosticadas con trastornos psiquiátricos o psicóticos, sufren los efectos adversos de sus medicamentos, como lo es la discinesia tardía.

VII. Referencias bibliográficas

- Adelufosi, A.O., Abayomi, O. y Ojo, T. (2015). Piridoxal 5 fosfato para la discinesia tardía inducida por neurolépticos. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4. Art. No.: CD010501. DOI: 10.1002/14651858.CD010501.pub2
- Alabed, S., Latifeh, Y., Mohammad, H.A. y Bergman, H. (2018). Agonistas del ácido gammaaminobutírico para la discinesia tardía inducida por antipsicóticos. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4. Art. No.: CD000203. DOI: 10.1002/14651858.CD000203.pub4
- American Psychiatric Association (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM 5*. Editorial Médica Panamericana [edición digitalizada]. Recuperado de <https://www.eafit.edu.co/ninos/reddelaspreguntas/Documents/dsm-v-guia-consulta-manual-diagnostico-estadistico-trastornos-mentales.pdf>
- Aquino CC, Lang AE. Tardive dyskinesia syndromes: current concepts. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(Suppl 1):S113–7.
- Arias, F.G. (2012). *El Proyecto de Investigación. Introducción a la metodología científica*. Episteme. Recuperado de https://www.academia.edu/23573985/El_proyecto_de_investigaci%C3%B3n_6ta_Edici%C3%B3n_Fidias_G_Arias_FREELIBROS_ORG
- Arranz García, S., González Irizar, O. y Grau Joaquim, I. (2010). Utilización de clozapina en un caso de discinesias tardías. *Psiquiatría biológica: Publicación oficial de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica*, 17 (3), 116-118. Recuperado de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4783640>
- Artukoglu, B.B., Li, F., Szejko, N. y Bloch, M. (2020). Pharmacologic Treatment of Tardive Dyskinesia: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 26;81(4). DOI: 10.4088/JCP.19r12798.

- Barberán Navalón, M., Andreu Pascual, M., Sorribes Molina, G. y Pedrós Roselló, A. (2014). Discinesia tardía. Una revisión clínica y terapéutica. *Psiquiatría Biológica*, 21(1), 9-13. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1134593414000098>
- Benítez Laguno, P., Fortea Vila, M., Hernández Viadel, M. y Pérez Prieto, J. (2010). Discinesia tardía inducida por neurolépticos. A propósito de un caso. *Psiquiatría Biológica*, 17(3), 102-106. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1134593410000436>
- Bergman, H., Bhoopathi, P.S. y Soares Weiser, K. (2018a). Benzodiacepinas para la discinesia tardía inducida por antipsicóticos. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1. Art. No.: CD000205. DOI: 10.1002/14651858.CD000205.pub3
- Bergman, H. y Soares Weiser, K. (2018b). Fármacos anticolinérgicos para las personas que tienen discinesia tardía después de tomar fármacos antipsicóticos. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1. Art. No.: CD000204. DOI: 10.1002/14651858.CD000204.pub2
- Brizuela, M.A. (2008). Tratamiento de la Diskinesia Tardía. *Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica*, Año XVII, 15(1), 50-81. Recuperado de https://www.alcmeon.com.ar/15/57/07_brizuela.pdf
- Castro, F., Carrizo, E., Prieto de Rincón, D., Rincón, C.A., Asián, T., Medina Leendertz, S. y Bonilla, E. (2011). Effectiveness of melatonin in tardive dyskinesia. *Investigación Clínica*, 52(3), 252-260. Recuperado de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332011000300006&lng=es&tlng=en.
- Correll CU, Kane JM, Citrome LL. Epidemiology, Prevention, and Assessment of Tardive Dyskinesia and Advances in Treatment. *J Clin Psychiatry*. 2017 Sep/Oct;78(8):1136-1147.

Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry*. 2008;21(2):151–156. PubMed CrossRef

Do Nascimento, A.N. y Moure, N.M. (2018). Discinesia tardía inducida por neurolepticos en un paciente con esquizofrenia: reporte de un caso con seguimiento. *Uningá Journal*, [S.l.], 55 (S 2), 64-75. Recuperado de <http://34.233.57.254/index.php/uninga/article/view/2598>.

Ediciones VR (2017). *La FDA aprueba el primer fármaco para tratar la discinesia tardía* [en línea]. Recuperado de <http://www.edicionesvr.com/notas.php?id=2401>

El-Sayeh, H.G., Rathbone, J., Soares-Weiser, K. y Bergman, H. (2018). Fármacos catecolaminérgicos no antipsicóticos para la discinesia tardía inducida por antipsicóticos. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1. Art. No.: CD000458. DOI: 10.1002/14651858.CD000458.pub3

Essali, A., Soares Weiser, K., Bergman, H. y Adams, C.E. (2018). Bloqueadores de los canales de calcio para la discinesia tardía inducida por antipsicóticos. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. Art. No.: CD000206. DOI: 10.1002/14651858.CD000206.pub4

Gómez-Luna, E; Fernando-Navas, D; Aponte-Mayor, G. y Betancourt-Buitrago, L. (2014). Metodología para la revisión bibliográfica y la gestión de información de temas científicos, a través de su estructuración y sistematización. *Revista Dyna*, 81(184), abril, 158-163. Recuperado de <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=49630405022>

Hurtado de Barrera, J. (2000). *Metodología de la Investigación*. Quirón. Recuperado de <https://ayudacontextos.files.wordpress.com/2018/04/jacqueline-hurtado-de-barrera-metodologia-de-investigacion-holistica.pdf>.

Kane JM, Woerner M, Lieberman J. Tardive dyskinesia: prevalence, incidence, and risk factors. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8 (4 Suppl): 52S-56S.

Lohr JB, Kuczenski R, Niculescu AB. Oxidative mechanisms and tardive dyskinesia. *CNS Drugs*. 2003;17(1):47-62.

Obeso JA. The Movement Disorders journal 2016 and onward. *Mov Disord*. 2016;31(1):1–2 (Epub 2016/01/11).

Real Academia Española (2021). Discinesia, en *Diccionario de la Real Academia Española*. RAE [en línea]. Recuperado de <https://dle.rae.es/discinesia>

Soares Weiser, K., Maayan, N. y Bergman, H. (2018). Vitamina E para la discinesia tardía inducida por antipsicóticos. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1. Art. No.: CD000209. DOI: 10.1002/14651858.CD000209.pub3

Solmi, M., Pigato, G., John M Kane, J.M. y Correll, C.U. (2018). Treatment of tardive dyskinesia with VMAT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Design, Development and Therapy*, 14(12), 1215-1238. DOI 10.2147/DDDT.S133205.

Stahl SM. *Essential Psychopharmacology. Prescriber's Guide*. Seventh Edition. Cambridge University Press. 2021

Tammenmaa-Aho, I., Asher, R., Soares Weiser, K. y Bergman, H. (2018). Medicamentos colinérgicos para la discinesia tardía inducida por neurolépticos. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. Art. No.: CD000207. DOI: 10.1002/14651858.CD000207.pub2

Vallejo, R.J. (2011). *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría* [7ª edición]. Elsevier España. Recuperado de https://www.academia.edu/29508176/Introduccion_a_La_Psicopatologia_y_La_Psiquiatria_de_Vallejo_7ma_Edicion

Venegas, P., Millán, M. y Miranda, Marcelo. (2003). Disquinesia tardía. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 41(2), 131-138. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272003000200007>

Vijayakumar D, Jankovic J. Drug-Induced Dyskinesia,

Part 1: Treatment of Levodopa-Induced Dyskinesia. *Drugs*. 2016a May;76(7):759-77.

Vijayakumar D, Jankovic J. Drug-Induced Dyskinesia,

Part 2: Treatment of Tardive Dyskinesia. *Drugs*. 2016b May;76(7):779-87.

Woerner MG, Alvir JM, Saltz BL, Lieberman JA, Kane JM.

Prospective study of tardive dyskinesia in the elderly: rates and risk factors. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1521-1528.