



FUNDACION H.A.BARCELO
FACULTAD DE MEDICINA

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

TRABAJO FINAL DE INVESTIGACIÓN

Trastornos de movimientos inducidos por la administración de fármacos antipsicóticos de primera generación en pacientes infante – juveniles con trastornos emocionales graves. Revisión Bibliográfica Sistemática

AUTOR: Rafael L. Turati

TUTOR DE CONTENIDO: Lic. Laura Altobelli

TUTOR METODOLÓGICO: Lic. Dandres, Romelí

FECHA DE LA ENTREGA: 17-10-2014

CONTACTO DEL AUTOR: E-mail: r6turati@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: Los trastornos de movimientos inducidos por fármacos antipsicóticos, aparecieron en los últimos años, acompañados de estudios recientes, mostrando que son efectos secundarios indeseables que transitan con enfermedades psiquiátricas crónicas. La presente revisión tiene como objetivo realizar un aporte con evidencia científica sobre su aparición al iniciar los tratamientos con neurolépticos o al aumentar la dosis y facilitar una visión amplia e interdisciplinaria para tratar de reducir y mitigar estos efectos para mejorar la calidad de vida de los pacientes. **Método:** Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Ebsco y Pubmed. Se combinaron diferentes palabras claves, llegando a un total de 22 artículos que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión detallados. **Resultados:** Se obtuvieron diferentes resultados, todos buscando una explicación para estos fenómenos, basándose en la ocupación, en diferentes medidas de los receptores de dopamina D2. **Discusión y conclusión.** Es importante destacar que los trastornos de movimiento inducidos por fármacos antipsicóticos, presentan dificultades a la hora de llevar adelante los tratamientos en patologías psiquiátricas crónicas, ya que son estigmatizadores sociales y colaboran al abandono de los tratamientos y recaídas, por no encontrarse la manera de reducirlos. Por esto es fundamental realizar mayor cantidad de investigaciones que posibiliten encontrar terapéuticas que colaboren a mejorar la calidad de vida de los pacientes. **Palabras claves.** "disonia", "parkinsonismo", "drogas antipsicóticas", "trastornos de movimiento inducidos por fármacos", "síndromes extrapiramidales"

ABSTRACT

Introduction. they movement disorders induced by antipsychotic drugs, appeared in recent years, accompanied by recent studies showing that undesirable side effects are transiting chronic psychiatric conditions. The present review aims to make a contribution to scientific evidence about their appearance to start treatment with neuroleptics or increasing the dose and facilitate a comprehensive and interdisciplinary approach to try to reduce and mitigate these effects for improving the quality of life of patients. **Method.** The conducted a systematic search of the EBSCO data bases and PubMed. Different key words were combined for a total of 22 articles that met the inclusion and exclusion criteria detailed. **Results.** The obtained different results, all seeking an explanation for these phenomena based on the occupation, in different measures of recipient conclusion D2. Discussion and dopamine. Importantly movement disorders induced by antipsychotic drugs, have difficulties to carry out treatments in chronic psychiatric disorders, as they are social stigmatizing and collaborate cessation of treatment and relapse, not found a way to reduce. For this is essential to conduct as much research to find that facilitate therapeutic work together to improve the quality of life of the key patients. Words. "Dystonia", "parkinsonism", "antipsychotic drugs" movement disorders induced by drugs ", "extrapyramidal syndromes "

INTRODUCCION

Los trastornos de movimiento y postura, pueden clasificarse como trastornos fisiopatológicos del movimiento y pueden dividirse en trastornos de movimiento espontaneo, trastornos neurodegenerativos de movimiento, trastornos hereditarios de movimiento, trastornos consecuentes con anomalías metabólicas y trastorno de movimiento idiopático.(1).

Los que vamos a mencionar son los trastornos de movimiento inducidos por fármacos antipsicóticos, que abarcan un grupo de Síndromes neurológicos de distinta fenomenología, siendo así variables los efectos secundarios neuromusculares.(2-4) .

Estos también se pueden dividir en Síndromes Agudos: parkinsonismo y acatisia, que se producen en cuestión de días o semanas después de iniciar el tratamiento, o al aumentar la dosis y Síndromes Tardíos: como discinecia tardía y distonia, que se desarrollan después de meses o años de tratamiento. También pueden producirse combinaciones de Síndromes Agudos y Tardíos.(5)

La discinecia se definió como movimientos involuntarios coreiformes, hipercinéticos que a menudo fluctúan en severidad.(5)

El parkinsonismo es un Síndrome sub- agudo que imita a la enfermedad de Parkinson, puede causar una discapacidad significativa. Facies enmascarada, reducido el balanceo de los brazos, se desacelero el inicio de las actividades, habla suave, postura en flexión y alteraciones en la marcha (6).

La acatisia con mayor frecuencia afecta miembros inferiores, los pacientes se quejan de tensión interior, inquietud, necesidad de moverse y de incapacidad para permanecer sentado.(6) Puede comenzar dentro de varios días de comenzado el tratamiento o al aumentar la dosis.(5) Su incidencia varía entre 21 y 71 % de los que reciben neurolépticos. (6)

La distonia se define como actitudes anormales o espasmos de los músculos de la cabeza, cuello, extremidades y tronco. Ocurre casi siempre dentro de 8 a 96 horas después del inicio del tratamiento o después del aumento de dosis.(7)

Se caracteriza por contracciones musculares sostenidas que afecta a uno o más sitios del cuerpo. Con frecuencia son movimientos de torsión, repetitivos o posturas anormales, causa dolor y discapacidad física y emocional .(8)

Los estudios clínicos de medicamentos antipsicóticos son la principal fuente de datos sobre la naturaleza y responsabilidad con respecto a efectos adversos.(9)

Los fármacos antipsicóticos llevan significativamente aunque variables efectos secundarios, incluyendo los potencialmente irreversibles trastornos de movimiento.(2, 4, 8).

Bloquean los mismos receptores de la dopamina, además el bloqueo crónico puede provocar daños permanentes. (10)

El receptor de dopamina D2 es la unión primaria de todos los antipsicóticos. El bloqueo del receptor de dopamina en los ganglios basales se considera como mecanismo de los Síndromes Extrapiramidales, en una serie de estudios se ha demostrado que neurolépticos de diferentes clases utilizados en dosis convencionales ocupan desde el 65 al 89 % de los receptores de dopamina D2 disponibles y las personas sufren Síndromes Extrapiramidales. (11)

Hasta la fecha todos los fármacos con probados efectos antipsicóticos bloquean en cierto grado los receptores de dopamina D2(4). Estos medicamentos con alta afinidad causan con mayor frecuencia efectos secundarios motores que además están relacionados con las dosis.(11, 12)

Afecta a uno de cada tres pacientes y además de malestar físico, estigma social, atentan contra la calidad de vida.(2, 4-6, 13) . Los investigadores han tratado de encontrar factores genéticos que contribuyan a estos efectos secundarios, mediante especial atención a los genes receptores de dopamina y a la susceptibilidad individual del paciente.(6, 11)

Los trastornos de movimiento persistentes siguen siendo la norma para estancias hospitalarias largas de pacientes con enfermedad mental crónica y tratamiento antipsicótico a largo plazo, esto constituye una de las principales razones para el incumplimiento del tratamiento y resulta un mayor riesgo de recaída.(3-6, 13)

Los fármacos antipsicóticos son particularmente interesantes en estudios de farmacogenética, ya que están asociados con una gran variabilidad interindividual en términos de respuesta y de efectos secundarios. Será de gran ayuda para el médico, para minimizar el tiempo y encontrar el medicamento adecuado para cada paciente, optimizando la respuesta y minimizando los efectos secundarios (14).

Datos obtenidos disponibles en estudios a corto plazo sugieren que los jóvenes pueden ser más susceptibles a estos efectos secundarios .(12)

Por otra parte, los tratamientos con fármacos antipsicóticos se requieren a menudo de por vida y se prescriben en niños y adolescentes.(12, 14)

El objetivo de este trabajo es evidenciar los trastornos de movimiento inducidos por fármacos antipsicóticos y realizar una breve explicación de los mismos. Con esto dar inicio, no solo a entender como y porque se producen, sino también comenzando a pensar un tratamiento kinésico para abordar los mismos obteniendo como resultado la mejor calidad de vida sobrellevando los mencionados efectos secundarios.

MATERIALES Y METODOS

Entre las fechas 2003 y 2013 se realizó una búsqueda de artículos científicos en las bases de datos *ebSCO* y *pubmed*.

Se incluyeron artículos con fecha comprendida entre el año 2003 y el año 2013, que en su título o *abstract* hacen referencia a trastornos de movimiento inducidos por fármacos, efectos secundarios antipsicóticos, efectos secundarios del tratamiento con neurolepticos.

Se utilizaron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados y aleatorios en versión *full text*.

Se excluyeron los que no evidenciaban los trastornos de movimiento en relación a la administración de drogas antipsicóticas, y los que fueron ingeridos en forma accidental.

Se combinaron diferentes palabras claves “ *extrapyramidal dyskinesias drugs*”, “ *dystonia induced*”, “*tardive dystonia*”, “ *dystonia induced drugs antipsychotic*” “ *drugs induced movement disorders*”, “*children drugs extrapyramidal*”, “ *antipsychotic drugs*”.

Para evaluar los niveles de evidencias se utilizó la escala *pedro*.

RESULTADOS

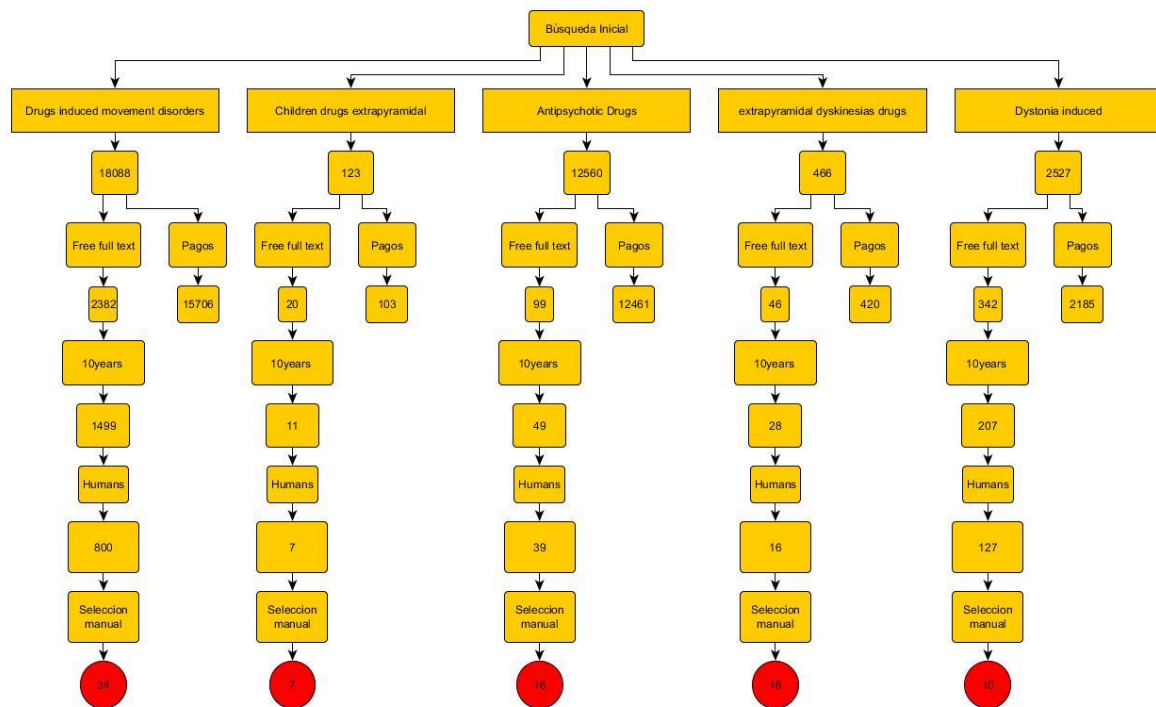
Se realizó una búsqueda en las bases de datos *ebSCO* y *pubmed*, combinando las palabras clave detalladas en el siguiente gráfico. Así se obtuvo un total de 22 artículos, según los siguientes resultados. Cabe aclarar que al combinar las palabras claves se llegó en algunos casos a los mismos artículos, por lo que la suma de resultados final da otro número superior.

Autor	Año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total
Pope / Adams	2013	x	x	x					x	x	x	x	7
Merchán / Naranjo	2012	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	10
Kirino	2012	x	x		x	x				x	x	x	7
Mackenzi / Souza	2012	x							x	x	x	x	5
Gao / Kemp / Fein	2012	x	x		x				x	x	x	x	7
Damasio / Carvalho	2011	x			x				x	x	x	x	6
Miodownik / Lerner	2011	x			x				x	x	x	x	6
Caroff / Hurford	2011	x	x	x	x	x			x	x	x	x	9
Bakker / Bakker	2011	x	x	x	x	x			x	x	x	x	9
Bakker / de Groat	2011	x	x	x	x	x			x	x	x	x	9
Findling / Johnson	2010	x	x	x	x	x				x	x	x	8
Bradly	2010	x									x	x	3
Lency / Malbotra	2009	x								x	x	x	4
Komen / Van Den Eede	2009	x								x	x	x	4
Glyuri / Tewlings	2009	x	x	x	x	x			x	x	x	x	9
Miller / Caroff / Davis	2008	x	x	x	x	x			x	x	x	x	9
Kumra /Oberstar	2008	x			x					x	x	x	5
Del Bello	2006	x	x		x					x	x	x	6
Wu / Gao	2006	x			x				x	x	x	x	6
Schomberguer / Douglas	2004	x									x	x	3
Chowinard	2004	x	x	x	x				x	x	x	x	8
Amanth / Buegoyne	2004	x							x		x	x	4

TABLA II - Calidad metodológica de los estudios incluidos - Escala PEDro

Criterios de elección: 1- Los criterios de elección fueron especificados. 2- Los sujetos fueron asignados al azar a los grupos. 3- La asignación fue oculta. 4- Los grupos fueron similares al inicio en relación a los indicadores de pronóstico más importantes. 5- Todos los sujetos fueron cegados. 6- Todos los terapeutas que administraron la terapia fueron cegados. 7- Todos los evaluadores que midieron al menos un resultado clave fueron cegados. 8- Las medidas de al menos uno de los resultados clave fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos. 9- Se presentaron resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento o fueron asignados al grupo control, o cuando esto no pudo ser, los datos para al menos un resultado clave fueron analizados por “intención de tratar”. 10- Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para al menos un resultado clave. 11- El estudio proporciona medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave. X= criterio cumplido.

DIAGRAMA DE FLUJO



El estudio realizado por *Caligiuri, Teulings, Dean, Nicolascu*, tiene como objetivo evaluar los trastornos de movimiento con la escritura a mano. Este estudio fue un diseño de grupo paralelo multi – sitio, 74 participantes fueron reclutados y probados en tres centros (Universidad de California, *Minneapolis Medical Center*, Universidad de Indianápolis). Los participantes de cada lugar recibieron la misma evaluación clínica y evaluación motora de escritura a mano durante una sesión de una hora.(10)

El tratamiento con antipsicóticos causaron una reducción del 13% en el área de escritura a mano en el 75 % de las muestras, llegaron a la conclusión de que los parámetros de escritura a mano podrán ser adecuados para la evaluación de efectos de los neurolépticos .(10)

Lency y Malbotra concluyen según ensayos clínicos controlados que uno de cada tres pacientes, experimentan efectos secundarios, trastornos de movimiento, luego de que se administran fármacos antipsicóticos.(2)

El estudio de *Chowinard* trata los resultados de dos ensayos multicéntricos internacionales, la *Intersept* y Estudios *Ris – Consta*, se llevaron a cabo en la era de los antipsicóticos típicos y atípicos, que incluyó 3000 pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoactivo en todo el mundo, todavía mostro una alta tasa, pero decreciente, de incidencia de trastornos de

movimiento inducidos por fármacos que vario de 57,5% (1998-1999) al 47,4% (1999-2000), lo que refleja mayor uso de fármacos antipsicóticos atípicos.(1)

Wu, Gao, Xing, Li en su estudio, evaluaron el papel del receptor de dopamina D2 y sus variables genéticas sobre relación positiva en pacientes esquizofrénicos.

Se identificaron siete variaciones en 146 pacientes esquizofrénicos (59 con Síndromes extrapiramidales y 87 sin de acuerdo a la escala Simpson y Angus) tratados con clorpromazina por ocho semanas, y los resultados no presentaron un fuerte apoyo a la idea de que las variaciones genéticas del gen D2 juega un papel importante en el efecto adverso de los antipsicóticos.(11)

El ensayo CATIE de *Caroff, Hunford, Lybrand y Campbell*, implica las ventajas de los antipsicóticos de segunda generación y la reducción significativa de efectos secundarios extrapiramidales en comparación con el haloperidol (primera generación). Los puntos fuertes de este estudio, incluyen el gran tamaño de la muestra, independencia del patrocinio de la industria, y una doble ciego, de cabeza a cabeza bien controlados en comparación de tratamientos.(6)

El objetivo de estudio de *Bakker, Groot, Van Os*, fue evaluar la frecuencia de los trastornos de movimiento inducidos por fármacos persistentes, a saber: discinecia tardía, parkinsonismo, acatisia y distonia, en una muestra representativa de pacientes de larga estancia psiquiátrica.(5)

Estudio naturalista de 209 pacientes, principalmente blancos, tratados con antipsicóticos, se examinó al menos dos veces a 194 de estos con trastornos psicóticos en un periodo de cuatro años con escalas validadas. La muestra dio la frecuencia de trastornos de movimiento persistentes 28,4 % discineciatardía, 56,2 % parkinsonismo, 4,6% acatisia y 5,7 distonia.(5)

con antipsicóticos, examinados por el mismo evaluador al menos dos veces durante un periodo de cuatro años con escalas validadas para discineciatardía, parkinsonismo, acatisia y distonia, dando como resultados que pueden inducir a trastornos de movimiento, y están asociados a estigmatización social, discapacidad física y pobre calidad de vida.(13)

Kumra , Oberstar, Sibiuch, Findling aseguran con este estudio que todos los fármacos antipsicóticos bloquean los receptores de dopamina D2 en algún grado, por lo tanto en variables medidas dan Síndromes extrapiramidales.(12)

El artículo de *Merchan, Naranjo, Tapia, Bailon*, presenta un diseño de estudio multicentrico longitudinal a 12 meses con 266 niños y adolescentes a los que se les prescribo por primera vez un antipsicótico de primera o de segunda generación y los resultados basales del estudio. El protocolo de seguimiento tuvo como finalidad detectar aparición de cambios metabólicos, cardiológicos y motores. Se utilizaron escalas validadas demostrando la aparición de efectos motores extrapiramidales.(15)

DISCUSIÓN Y CONCLUSION

Numerosos estudios han demostrado que la administración de fármacos antipsicóticos provocan efectos secundarios extrapiramidales, incluyendo trastornos de movimiento, que es lo que tratamos aquí.(1, 2, 6, 10, 15, 16)

Algunos autores hablan de las diferencias que existen en cuanto a los antipsicóticos de primera y de segunda generación, para ver que es lo mejor para los pacientes en cuanto a resultados hacia su patología y reducir indeseables efectos secundarios. Otros recomiendan el uso de antipsicóticos de segunda generación porque dan menos efectos secundarios, aunque los porcentajes no varían demasiado.(1, 6, 10, 11, 14)

Es importante destacar que hasta la fecha, todos los fármacos con probados efectos antipsicóticos bloquean los receptores de dopamina D2 en diferentes grados y dando así efectos extrapiramidales.(12, 14)

En el presente estudio se considera que son escasas todavía las investigaciones sobre los trastornos de movimiento inducidos por fármacos antipsicóticos, aunque en un alto porcentaje no se puede eludir decir que estos efectos secundarios no deseados aparecen en los tratamientos, perjudicándolos y provocando abandonos y recaídas en sus patologías, por lo que considero que deberían hacerse más ensayos clínicos de alto nivel de evidencia, para poder explorar diferentes alternativas terapéuticas interdisciplinarias para poder mitigar los efectos secundarios y de esta forma mejorar la calidad de vida de las personas que deben por sus patologías psiquiátricas crónicas recibir tratamientos con fármacos antipsicóticos por mucho tiempo.

BIBLIOGRAFIA

1. Chouinard G. Interrelations between psychiatric symptoms and drug-induced movement disorder. 2004.
2. Todd Lencz PAKM, MD. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced side effects. 2009;11.
3. Robert L Findling M, Jacqueline L Johnson, DrPH, Jon McClellan, MD, Jean A Frazier, MD, Benedetto Vitiello, MD, Robert M Hamer, PhD, Jeffrey A Lieberman, MD, Louise Ritz, MBA, Nora K McNamara, MD, Jacqui Lingler, BS, Stefanie Hlastala, PhD, Leslie Pierson, MPH, Madeline Puglia, BA, Ann E Maloney, MD, Emily Michael Kaufman, MA, Nancy Noyes, PMH-NP, and Linmarie Sikich, MD. Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Study (TEOSS). 49. 2010 June;6.
4. Joana DAMÁSIO SC. DOENÇAS DO MOVIMENTO INDUZIDAS POR FÁRMACOS A Importância dos Psicofármacos. 24. 2011.
5. P. Roberto Bakker^{1*} IkWdG, Jim van Os^{3,4}, Peter N. van Harten^{1,3}. Long-Stay Psychiatric Patients: A Prospective Study Revealing Persistent Antipsychotic-Induced Movement Disorder. 2011.

6. Stanley N. Caroff MP, Irene Hurford, MD^b[Assistant Professor], Janice Lybrand, MD^c[Staff Psychiatrist], and E. Cabrina Campbell, MD^d[Associate Professor]. Movement Disorders Induced by Antipsychotic Drugs: Implications of the CATIE Schizophrenia Trial. 29. 2012 February;1.
7. g. komen fvde, g. dom. Aripiprazol en acute dystonie. 51. 2009;10.
8. Chanoch Miodownik M, Vladimir Lerner, MD, PhD, and Eliezer Witztum, MD. Pisa Syndrome and Laryngeal Dystonia Induced by Novel Antipsychotics. 3 2011;48.
9. Alison Pope CA, Carol Paton, Tim Weaver and Thomas R. E. Barnes. medication: survey of methods used Assessment of adverse effects in clinical studies of antipsychotic.
10. Michael P. Caligiuri PD, Hans-Leo Teulings, Ph.D.2, Charles E. Dean, M.D.3, Alexander B. Niculescu III, M.D., Ph.D.4, and James Lohr, M.D.1. Handwriting Movement Analyses for Monitoring Drug-Induced Motor Side Effects in Schizophrenia Patients Treated with Risperidone. 28. 2010;5.
11. Sheng-nan WU^{2, 5,6}, Rui GAO^{2,3,6}, Qing-he XING^{2,3,6}, Hua-fang LI⁴, Yi-feng SHEN⁴, Niu-fan GU⁴, Guo-yin FENG⁴, Lin HE^{2,3,7}. Association of DRD2 polymorphisms and chlorpromazine-induced extrapyramidal syndrome in Chinese schizophrenic patients¹. 27. 2006;8.
12. Sanjiv Kumra¹, Joel V. Oberstar², Linmarie Sikich³, Robert L. Findling⁴, Jon M. McClellan⁵, Sophia Vinogradov⁶, and S. Charles Schulz². Efficacy and Tolerability of Second-Generation Antipsychotics in Children and Adolescents With Schizophrenia. 1. 2007;34.
13. P. Roberto Bakker^{1*} EB, Najaf Amin³, Cornelia M. van Duijn³, Jim van Os^{4,5}, Peter N. van Harten^{1,4}. Candidate Gene-Based Association Study of Antipsychotic-Induced Movement Disorders in Long-Stay Psychiatric Patients: A Prospective Study. 2011.
14. B Mackenzie RS, O Likhodi, AK Tiwari, CC Zai, J Sturgess, and DJ Müller. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment response and side effects. 7. 2012 January 25.;(2).
15. Jessica Merchán-Naranjoa, Cecilia Tapiaa, Concha Bailóna, Carmen Morenoa, Inmaculada Baezab, Rosa Calvo-Escalonab, Astrid Morerb, Carmen Martínez-Cantarero^c, Patricia Andrés Nestaresc, José Ángel Aldad, Daniel Muñozd y Celso Arangoa. Efectos secundarios del tratamiento antipsicótico en niños y adolescentes naïve o quasi-naïve: diseño de un protocolo de seguimiento y resultados basales. 5. 2012;(4).
16. Robert B. Schonberger LDaCRB. Severe Extrapyramidal Symptoms in a 3-Year-Old Boy After Accidental Ingestion of the New Antipsychotic Drug Aripiprazole 2004.