

DISCINESIA TARDIA: Efecto adverso de la terapia con neurolépticos

F. BERMEJO*, T. DEL SER*, L. CALANDRE* Y M. VARELA
* S. de Neurología R.S. «1.º de Octubre» de la S.S. Madrid.

1. INTRODUCCION

De los numerosos efectos secundarios que ocasionan los neurolépticos (1), la discinesia tardía es uno de los que más limitan su empleo, dada la alta y creciente prevalencia de la misma y su difícil tratamiento (2, 3).

Estas razones han hecho que los estudios sobre discinesia tardía se hayan incrementado de forma sustancial durante la última década (2, 4), siendo numerosas las revisiones recientes sobre el tema (3, 5-8). Sin embargo, la atención dedicada a ese movimiento anómalo, en nuestra literatura, es escasa (9), y no hemos encontrado ninguna referencia a su incidencia en nuestro medio. Esta situación y la indudable transcendencia del tema nos ha motivado a realizar una revisión actualizada del mismo.

2. ANTECEDENTES HISTORICOS

Desde el comienzo de su empleo, los neurolépticos se asociaron con diversos síndromes extrapiramidales. Las discinesias iniciales, parkinsonismo y la acatisia se consideraron entre los más frecuentes (5, 10). A final de la década de los 50, comenzaron las

descripciones de cuadros de discinesias persistentes consecutivas a tratamientos neurolépticos prolongados (5, 11). Las primeras descripciones destacaron el carácter facial de las discinesias, llamándolas «síndrome bucolinguofacial» (12). Y aunque ha recibido numerosas denominaciones—«discinesia compleja», «hiperquinesia compleja», «síndrome excitomotor persistente», «insuficiencia extrapiramidal terminal»—, el apelativo de discinesia tardía ha hecho fortuna en la literatura y se emplea universalmente. Este término se debe a FAURBYE (1964) (13).

3. DEFINICION

No existe una definición unánimemente admitida de discinesia tardía (DT). En general, se la considera como un síndrome caracterizado por movimientos involuntarios—frecuentemente bucolinguofaciales— que aparecen en pacientes psiquiátricos que han tomado neurolépticos de forma crónica. Para ser incluido en este síndrome, el cuadro discinético debe ser persistente—no transitorio— y haber comenzado—nunca precedido— tras la ingesta crónica de neurolépticos. La DT es, pues, por definición, un trastorno yatrógeno (14).

4. CARACTERES CLINICOS DE LA DISCINESIA TARDIA

La DT se caracteriza por movimientos hiperquinéticos diversos. El más frecuente lo constituye la discinesia bucolinguofacial, pero se pueden asociar, o ser las únicas manifestaciones, otros tipos de movimientos involuntarios: corea, atetosis, distonía, hemibalismo, tics, y posturas anormales. El temblor no forma parte de este síndrome (5, 6).

La discinesia bucolinguofacial y/o masticatoria se caracteriza por movimientos de la lengua, de protrusión, retorcimiento y otros, combinados con movimientos labiales y faciales de chupeteo, «de hinchar los carrillos», y de actos masticatorios variados, que cuando están bien desarrollados son muy característicos. La porción superior de la cara suele estar libre de movimientos anómalos, aunque ocasionalmente puedan aparecer: parpadeo excesivo, blefaroespasmos o desviaciones oculares. Con frecuencia, el inicio de la discinesia facial lo constituyen movimientos vermiculares del suelo de la boca (4, 6).

Otras discinesias frecuentemente acompañantes son: movimientos coreicos de las extremidades, y atetosis distal (en manos y pies). Los movimientos balísticos constituyen una asociación rara. En ocasiones, se observan posturas anormales distónicas (actitudes lordóticas del tronco, inclinaciones de hombros, movimientos distónicos de la pelvis). También pueden presentarse sacudidas mioclónicas, disartria por mala vocalización, disfagia por movimientos involuntarios y trastornos respiratorios. Excepcionalmente, estos movimientos son dolorosos. El trastorno funcional que acarrea la DT es

muy variable. En algunos casos, el enfermo no es consciente de los mismos (5, 6).

La localización de las hiperquinasias descritas está claramente relacionada con la edad —como la distonía de torsión—. Así, en sujetos de edad avanzada, predominan ostensiblemente en la región orofacial; en adultos por debajo de 50 años, es característica la distonía axial; y en los niños, aunque las manifestaciones coreicas son las más frecuentes, la apariencia del trastorno es muy variable, y habitualmente desaparece de forma total en el transcurso del año siguiente a la suspensión de los neurolépticos (6, 15, 16).

La DT se incrementa con las emociones, el estrés y, ocasionalmente, con movimientos voluntarios de otras partes del cuerpo, concentración, o intentos de inhibición voluntaria de una discinesia localizada. La DT mejora con la sedación y desaparece durante el sueño (6).

La DT se inicia habitualmente después de un tratamiento neuroléptico de al menos 3-6 meses, aunque la mayoría de los casos se describen tras dos años de tratamiento. La DT suele manifestarse en pacientes que continúan tomando neurolépticos, pero puede aparecer al suprimir el fármaco, o incluso al reducir su dosis (este acontecimiento no es infrecuente) (4, 6, 17). A pesar de la suspensión del neuroléptico, la DT persiste durante meses o años, y a veces durante toda la vida del sujeto, pero no es progresiva y tiende a mejorar con el paso del tiempo. La edad del paciente influye en la persistencia de la DT, así, en sujetos jóvenes y en los niños remite antes y con más frecuencia que en los pacientes de edad avanzada (6, 17, 18). Es

necesario exponer que al retirar los neurolépticos puede aparecer una discinesia de escasa duración—semanas—que los autores no suelen considerar como DT, sino como discinesias «de retirada o de supresión de los neurolépticos» (apartado 5.1.4) (5, 19).

La evolución de la DT en pacientes que continúan tomando neurolépticos es más variable. Está descrita la desaparición espontánea y el agravamiento progresivo, aunque lo más frecuente es su persistencia (6, 20). En suma, se puede considerar que la evolución de la DT constituye un continuum en cuyo extremo estarían las discinesias de retirada de los neurolépticos—transitorias—, y en el otro, las discinesias persistentes durante toda la vida (8).

Es interesante citar que la DT conlleva una disminución de la esperanza de vida (21).

5. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA DT

Es necesario realizar el diagnóstico diferencial de la DT con la mayor parte de los síndromes hiperkinéticos. Cuando el trastorno está limitado a la región orofacial, las posibilidades de diagnóstico diferencial son más reducidas y están analizadas de forma precisa por JANCOVIK (22). No obstante, y dado que el cuadro clínico de la DT es muy polímorfo, parece razonable ofrecer una panorámica de diagnóstico diferencial extensa que englobe otros cuadros neurológicos ocasionados por neurolépticos, hipercinesias producidas por diversos fármacos e hipercinesias no medicamentosas.

5.1. Cuadros extrapiramidales producidos por neurolépticos

No existe acuerdo en la literatura para clasificar los efectos neurológicos adversos producidos por neurolépticos (1, 3, 6, 8). En la Tabla 1 se exponen los cuadros neurológicos sindrómicos que se han descrito asociados a estos fármacos. Esta Tabla ha sido elaborada con un criterio ecléctico. Revisamos sucintamente, a continuación, las características principales de los citados cuadros:

5.1.1. Discinesias agudas

Se han denominado también «síndrome excitomotor transitorio» (23), y consisten esencialmente en movimientos y posturas distónicas que afectan a la región oral (trismo, movimientos linguales, apertura bucal), ocular (crisis oculogiras, blefaroespasmo), o cervical (retro o tortícolis), aunque pueden comprometer al tronco y extremidades. Existen casos leves (calambre, rigidez mandibular) que pueden pasar desapercibidos (3, 6).

Las discinesias agudas aparecen en el 2,5-5 % de los sujetos que ingieren neurolépticos, y suelen ocurrir en las primeras 24 horas de su ingesta (el 90 % de las mismas sucede en los primeros 5 días) (6, 10). La incidencia es más alta en jóvenes y en el sexo masculino. Su presentación precoz, reversibilidad al suspender el neuroléptico y la respuesta dramática a los anticolinérgicos, son rasgos diferenciales con la DT (3).

Algunos autores incluyen dentro de las discinesias agudas la llamada por GERLACH hipercinesia inicial (3). Las hipercinesias iniciales aparecen en los

comienzos del tratamiento con neurolépticos y están constituídas por movimientos más estereotipados y rítmicos que los de la DT, acompañándose frecuentemente de distonía, parkinsonismo o acatisia, por lo que se podrían encuadrar dentro del síndrome hipertónico-hipercinético de DELAY y DENIKER (23). Farmacológicamente se distinguen de la DT porque, al revés que ésta, mejoran con anticolinérgicos y empeoran con los bloqueantes dopaminérgicos (3). Otros autores consideran las hipercinesias iniciales de GERLACH como un subgrupo de la DT (24).

5.1.2. *Acatisia*

Se la define como un estado de intranquilidad motora (e inhabilidad para tolerar la inactividad). Es, en realidad, una sensación subjetiva. Pero, dado que la acatisia ocurre en la enfermedad de PARKINSON, y en el parkinsonismo postencefalítico, se asume que es un trastorno «extrapiramidal». En este trastorno existe una graduación de cuadros, desde formas leves (que dan lugar a estereotipias elementales, movimientos rítmicos de las piernas) a los muy graves (estado de continuo movimiento con incapacidad para sentarse –taquicinesia–) (6, 23).

La incidencia de acatisia es alta (20 %), y aparece entre el primero y tercer mes de tratamiento neuroléptico, y mejora al disminuir éste, o con anticolinérgicos. En ocasiones se acompaña de parkinsonismo o discinesias (10, 25). La DT se puede asociar con acatisia.

5.1.3. *Parkinsonismo*

Cualquiera de los signos cardinales

de la enfermedad de PARKINSON (acinesia, rigidez, temblor, alteraciones de la marcha) puede ser producido por neurolépticos.

La acinesia o bradicinesia suele ser el primer síntoma de parkinsonismo, el más frecuente, y, en ocasiones, el único. La asociación bradicinesia-hipertonía es también común (23, 26).

Un 10-15 % de los pacientes tratados con neurolépticos desarrollan un claro parkinsonismo medicamentoso, que aparece en los tres primeros meses de tratamiento (la mayoría entre el 5-30º día) (6, 10, 27, 28). Este parkinsonismo es más frecuente con fenotiacinas piperacínicas y butirofenonas, a dosis pequeñas y con neurolépticos depot (3, 29). Es raro con tioridacina y clozapina (3, 26, 29). Esta complicación es también más frecuente en sujetos de más de 40 años y en mujeres, existiendo, como para la distonía aguda, una predisposición individual (6). El parkinsonismo postneuroléptico responde al tratamiento con anticolinérgicos y a la disminución de dosis de aquéllos, pero puede persistir a pesar de su supresión (3, 6, 8, 30).

Se ha descrito mayor incidencia de DT en pacientes con parkinsonismo medicamentoso (31).

5.1.4. *Síndrome de la «retirada» o «supresión de neurolépticos»*

Un 17-75 % de los pacientes a los que se les suprime los neurolépticos –sobre todo si la retirada es brusca– experimentan diversos síntomas somáticos (náuseas, diarrea, etc.), vegetativos o neurológicos (parkinsonismo, discinesias). Suelen aparecer en la 1.ª-2.ª semana tras la supresión, y tardan

1-3 semanas en desaparecer. Estos síntomas se creen debidos a un efecto de rebote colinérgico, pues se presentan con más frecuencia con los antipsicóticos de acción anticolinérgica importante (clorpromacina, tioridacina, clozapina) (3, 8, 32).

Las discinesias por supresión no son raras (5-40 %; posiblemente, un 10 % por término medio), y en la mayor parte de los casos tienen un carácter transitorio (3, 4, 6). Se atribuyen a un estado temporal de hiperfunción dopaminérgica después de la discontinuación de los fármacos antipsicóticos bloqueantes dopaminérgicos. Cuando estas discinesias no desaparecen en 6-12 semanas, constituyen las llamadas «discinesias encubiertas» —una forma de inicio de la discinesia tardía— (3, 32). Tan sólo la evolución, permite distinguir las discinesias por «retirada» —transitorias— de las discinesias encubiertas. La aparición de discinesias encubiertas tras la supresión o la disminución de la dosis de neurolépticos tiene importancia para la detección precoz de discinesias tardías. Esta detección precoz puede tener significado pronóstico (apartado 10) (33).

5.2. Otros cuadros neurológicos ocasionados por neurolépticos

Entre los trastornos extrapiramidales raros descritos como consecuencia de la terapia con antipsicóticos, destacan: la *dístonía tardía*, cuadros irreversibles de dístonía severa de tronco y cuello, asociada a la terapia con neurolépticos (3, 4, 34); el *síndrome de Pisa*, que consiste en una dístonía de cabeza y cuello con torsión lateral de ambos, asociados a discinesias, que se observan en sujetos de edad avanzada y

ceden con la supresión del neuroléptico (3, 35); el «*rabbit syndrome*», caracterizado por temblores periorales finos y rápidos que se observan en tratamientos neurolépticos prolongados (3, 36); y finalmente, el llamado *síndrome maligno de los neurolépticos*, revisado recientemente por HENDERSON (38), y definido por estigmas extrapiramidales diversos (rigidez, discinesias), hipertermia severa, trastornos autonómicos variados (taquipnea, taquicardia y otros). El cuadro es potencialmente mortal si no se trata adecuadamente (supresión del fármaco).

El estudio Cooperativo realizado en Boston evaluó la incidencia de signos extrapiramidales secundarios a neurolépticos y antidepresivos tricíclicos en pacientes médicos, no psiquiátricos. La incidencia fue sólo del 1%. Se observaron como factores de riesgo la ingesta de trifluperacina, y el padecimiento de lupus eritematoso disseminado, o la toma de esteroides (prednisona) (37).

Además de cuadros extrapiramidales, los neurolépticos pueden ocasionar otras alteraciones neurológicas: trastornos del sueño; autonómicas: hipotensión ortostática; o neuroendocrinológicas (cambios de apetito, alteraciones de la menstruación, y otras) (1).

(No analizamos los cuadros psiquiátricos —psicosis por hipersensibilidad, y otros— atribuidos a neurolépticos) (8b).

5.3. Síndromes hipercinéticos producidos por otros fármacos

Numerosos fármacos enumerados en la Tabla 2 (que tiene un carácter sintético) producen hipercinesias, cuyo

diagnóstico diferencial con la DT es problemático en el paciente que toma múltiples fármacos psicoactivos (39). Es obvio que de los fármacos citados en la Tabla 2, la levodopa es el que más frecuentemente se asocia (en parkinsonianos) con hipercinesias, las cuales comprometen de forma más aparente las extremidades que la región orofacial. Los anticolinérgicos y antidepresivos tricíclicos pueden inducir hipercinesias reversibles, aunque éstos ocasionan temblores y mioclonias con más frecuencia que otras hipercinesias (40, 41). Las anfetaminas y metilfenidato ocasionan cuadros semejantes a la esquizofrenia y movimientos coreicos (3, 42). También ocasionan hipercinesias las benzodiacepinas —excepcionalmente—, y el carbonato de litio, fármacos que se han utilizado en el tratamiento de la DT (39, 43, 44). La fenitoína es el anticomitial que con más frecuencia origina discinesias (45, 46). Existe una descripción de discinesias orofaciales persistentes asociada a ingesta crónica de antihistamínicos (47). La literatura sobre los estrógenos y los movimientos coreicos es creciente (48).

5.4. **Síndromes discinéticos no medicamentosos**

La DT es semejante y prácticamente indistinguible de muchos casos de síndromes hipercinéticos espontáneos o secundarios a enfermedades neurológicas. Por este motivo, el antecedente de ingesta de neurolépticos es de gran valor en el diagnóstico diferencial de la DT.

El corea senil, la discinesia orofacial, y la distonía oromandibular son tres trastornos hipercinéticos idiopáticos de

difícil aislamiento nosológico, y cuya diferenciación con la DT es compleja.

El corea senil y la discinesia orofacial probablemente representen el mismo proceso patológico, en el que la discinesia orofacial constituye el estadio inicial sin trastorno histopatológico, y el corea senil —cuyas manifestaciones coreicas son generalizadas— representa el estadio final en el que se encuentran alteraciones degenerativas en el estriado (49). Las discinesias orofaciales parecen más frecuentes en pacientes con arterioesclerosis cerebral, demencia o edentulismo (5, 6).

La distonía oromandibular (síndrome de MEIGE o de BRUEGHEL) es considerada en la actualidad como una distonía focal (50), y se caracteriza por espasmos distónicos que afectan la boca y mandíbula, cuello y ojos (blefaroespasma). La presencia de movimientos distónicos como la única hipercinesia y la ausencia de ingesta de neurolépticos son rasgos diferenciales con la DT. La mejoría con anticolinérgicos, que habitualmente empeoran a los pacientes con DT constituye un criterio diferencial farmacológico discutido (39, 51).

Las hipercinesias (tics) del síndrome de GILLES DE LA TOURETTE pueden simular DT, pero aquel síndrome suele comenzar en la infancia y se asocia a alteraciones de la vocalización características (52).

Los movimientos faciales de los esquizofrénicos remedan la DT, pero tienen generalmente un carácter estereotipado y parecido a los tics. La presencia de verdaderos movimientos coreicos o distónicos en esquizofrénicos debe motivar una investigación neurológica para descartar una enfermedad cerebral orgánica (corea de

HUNTINGTON, distonía de torsión y otras) o discinesia tardía (6).

Las discinesias orofaciales del corea de HUNTINGTON son semejantes a las de la DT, pero en aquella enfermedad la afectación de extremidades inferiores es muy llamativa. La herencia dominante, la demencia asociada y el curso progresivo son criterios diferenciales con la DT.

El carácter progresivo y el comienzo juvenil ayudan a distinguir la distonía de torsión de la DT (6).

Otras enfermedades neurológicas como: Wilson, Hallervorden-Spatz, coreoatetosis paraxística y otras, pueden muy raramente simular DT (39). La lista de enfermedades que secundariamente afectan al SNC y provocan hiperkinesias es muy larga: endocrinopatías (hipertiroidismo); infecciones (corea reumática); metabolopatías (degeneración hepatocerebral adquirida). Muchas encefalopatías consecutivas a intoxicaciones, encefalitis o accidentes cerebrovasculares pueden cursar con movimientos hiperkinéticos (p.e. la encefalitis de VON ECONOMO. Esta circunstancia pone en evidencia la necesidad de que todo paciente psiquiátrico con movimientos anormales sea investigado neurológicamente.

6. EPIDEMIOLOGIA. FACTORES DESENCADENANTES

La principal evidencia de que la DT es un trastorno yatrógeno es epidemiológica. La prevalencia de hiperkinesias en pacientes psiquiátricos institucionalizados, previa a la introducción de neurolepticos era inferior al 1%. Desde la utilización de estos fármacos la prevalencia de DT es cercana al 20 %

en este tipo de pacientes (2, 55), realmente oscila entre el 0,5-40 % (2,3, 4). Estos datos son tan llamativos que la generalidad de los autores aceptan a la DT como un trastorno inducido por neurolepticos, a pesar de que no se haya realizado, aún, ningún estudio prospectivo sobre la prevalencia de DT (2).

Después de revisar los múltiples estudios epidemiológicos realizados se pueden extraer las conclusiones generales siguientes: la incidencia de DT (casos nuevos) es de aproximadamente un 10 % de los pacientes psiquiátricos tratados; la prevalencia se sitúa entre el 10-20 % de los enfermos que han ingerido neurolepticos 2 ó más años, siendo esta cifra algo menor en sujetos jóvenes o ambulatorios, y superior al 20 % en pacientes de edad avanzada (2, 53). La prevalencia de DT persistente alcanza el 13 % de los pacientes crónicamente medicados (2, 53, 54). Otras conclusiones interesantes son: A) la prevalencia de DT es creciente. La prevalencia descrita en 36 estudios de las dos últimas décadas es de un 17,5 %; y la del último quinquenio (1976-80) alcanza el 25 %. B) la prevalencia de DT es muy variable en las investigaciones realizadas. Este hecho se explica por las diferencias metodológicas de los estudios (criterios de definición de DT), por las dispares poblaciones analizadas (edad, sexo y otros factores), y por las variaciones en el tratamiento (55).

A continuación analizamos los principales factores de riesgo en la DT:

6.1. *Edad*

La prevalencia de DT parece aumentar entre los 40-70 años, —aunque no

se ha comprobado en todos los estudios— (6, 56). La remisión de la DT es tres veces superior en los pacientes más jóvenes de 60 años (56).

6.2. Sexo

Parece existir una mayor incidencia de DT en mujeres. SMITH (56) sostiene que la incidencia de DT aumenta con la edad hasta los 70 años, en edades superiores la incidencia sigue aumentando en mujeres pero desciende en hombres. Pese a los estudios realizados no está esclarecido si es el sexo o la cantidad de fármacos ingeridos lo que determina las diferencias de incidencias citadas (2, 56).

6.3. Diagnóstico psiquiátrico

No parece que el diagnóstico psiquiátrico juegue un gran papel en la incidencia de DT. Esta puede aparecer también en pacientes no psiquiátricos tratados con neurolépticos (3, 6, 57).

6.4. Lesión cerebral preexistente

Algunos estudios han demostrado mayor incidencia de DT en pacientes con lesión cerebral previa, demencia, leucotomía, o tratamiento con TEC; pero esto no se ha demostrado en otros (3, 6). La asociación de demencia y DT parece clara (58). GUALTIERI (59) ha llamado la atención sobre la posibilidad de que en esta relación juegue un papel el deterioro psíquico que los neurolépticos puedan causar.

6.5. Factores constitucionales

La presencia de DT sólo en algunos

pacientes de los sometidos a riesgo similar ha hecho suponer la existencia de factores constitucionales en la génesis de DT. Los estudios en familiares próximos apoyan la existencia de factores genéticos en la aparición de DT (3, 6, 60).

6.6. Modalidad de tratamiento neuroléptico

Todos los neurolépticos originan DT excepto la clozapina. La incidencia de DT parece menor con tioridacina y mayor con los neurolépticos piperacínicos. En general, se considera cierto que la incidencia de DT es mayor en pacientes que han recibido altas dosis diarias, tratamiento prolongado, y/o varios tipos de neurolépticos. Se admite que los anticolinérgicos favorecen la aparición de DT, aunque la evidencia al respecto es contradictoria (3, 5, 8, 61).

En resumen, la epidemiología de la DT revela que este trastorno es consecuencia del tratamiento con neurolépticos, que su prevalencia es alta y creciente. Parecen factores de riesgo: la edad avanzada, el sexo femenino, altas dosis mantenidas de neurolépticos y la terapia anticolinérgica asociada. Probablemente existe una predisposición constitucional para este trastorno.

7. HALLAZGOS BIOLÓGICOS EN LA DT

Se ha descrito una asociación entre DT y el patrón EEGráfico «B-mitten», cuya significación no es clara (8, 62). Más expresivas son las alteraciones del reflejo H en la DT (observadas también en algunos coreicos) y cuyo significado fisiopatológico es discu-

tido (63). El citado hallazgo habla en favor, según algunos autores, de un sustrato orgánico en la DT (63).

Se han realizado investigaciones de los metabolitos de los principales neurotransmisores en el l.c.r. de pacientes con DT sin resultados concluyentes. El hallazgo más claro ha sido una disminución de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD). Similares hallazgos se han observado en pacientes con enfermedad de PARKINSON, y corea de HUNTINGTON. Por otra parte, en sujetos de edad avanzada o tratados con neurolepticos, se produce una disminución del contenido cerebral de otras enzimas importantes para la síntesis de los principales neurotransmisores: dopamina (DA), acetilcolina (ACh), y ácido gammaaminobutírico (GABA). Así pues los hallazgos bioquímicos descritos en la DT carecen de especificidad (3).

Los estudios neuroendocrinológicos realizados sobre el funcionamiento del circuito DAérgico hipotálamo-hipofisario, han demostrado anomalías, pero no hipersensibilidad. La hipersensibilidad DAérgica en el estriado es una de las teorías sobre la génesis de DT (3, 8).

En algunos estudios histológicos de cerebros humanos (y de animales) tratados con neurolepticos se han evidenciado alteraciones —pérdidas neuronales— sobre todo en ganglios basales (y más específicamente en la parte anterior del caudado) que indican una neurotoxicidad de estos fármacos (3, 62).

La neuropatología de pacientes afectados de DT ha mostrado cambios degenerativos inespecíficos en la sustancia negra, núcleo caudado, pálido y putamen, cuya significación es difícil de

interpretar en pacientes aislados. Estos cambios se han observado también en algunos estudios controlados pero no en otros (3, 65).

En conclusión, en los cerebros de hombres y animales tratados con neurolepticos y en pacientes con DT se han objetivado cambios bioquímicos e histológicos, pero no se ha descrito ningún tipo de alteración específica en la DT.

8. FISIOPATOLOGIA

Los avances técnicos de las dos últimas décadas (bioquímicos e histológicos) han permitido la detección de sistemas funcionales de neurotransmisión (DAérgico, colinérgico, GABAérgico y otros) en el SNC, que no se conocían con los estudios histológicos tradicionales (66). Numerosas investigaciones en animales y humanos han demostrado la gran importancia de los circuitos DAérgicos y colinérgicos en el control del movimiento. Así la sintomatología de la enfermedad de PARKINSON es producida por una disminución del tono DAérgico en el estriado; igualmente se admite que las hiperkinesias coreicas se originan por un aumento del tono DAérgico de la misma localización (7, 49, 67). Estas afirmaciones tienen un carácter esquemático, pues los diferentes sistemas de neurotransmisión están mutuamente imbricados, de forma que la hipofunción DAérgica en la enfermedad de PARKINSON conlleva una hiperfunción colinérgica —relativa— estriatal; y la hiperfunción DAérgica del corea de HUNTINGTON se asocia a una hipofunción GABAérgica estriatal (7, 67). Obviamente otros sistemas de neurotransmisión están implicados en una ho-

meostasis funcional en el estriado cuyo desequilibrio origina trastornos del movimiento. El esquema de LLOYD (modificado) representa un exponente de la complejidad de estas relaciones (68).

Existe una amplia evidencia de que los neurolépticos actúan bloqueando los receptores dopaminérgicos (RDA) en el estriado y sistema límbico (7). Este bloqueo probablemente origina sus acciones antipsicóticas y los efectos extrapiramidales adversos (apartado 4) (67). Así el parkinsonismo medicamentoso se produce por bloqueo de los RDA estriatales —postsinápticos— (en la enfermedad de PARKINSON el circuito nigroestriatal resulta deficiente por una degeneración neuronal de causa desconocida) (7, 49).

Las hipercinesias agudas (disonías) que aparecen en el inicio del tratamiento con neurolépticos se explican por un mecanismo más complejo. Los neurolépticos a pequeñas dosis bloquean los RDA presinápticos —neurona DAérgica nigroestriatal— y sólo parcialmente los postsinápticos —estriatales—, originando por la primera acción un aumento de producción y liberación de DA en el estriado, y por la segunda una hipersensibilidad de los RDA postsinápticos, estas acciones determinan un estado de hiperactividad DAérgica transitorio responsable de las hipercinesias. Este estado desaparece cuando los niveles de neurolépticos se incrementan y se produce un bloqueo efectivo de los RDA postsinápticos (67, 69).

La acatisia es explicada por un bloqueo del circuito mesocortical DAérgico —recientemente descubierto—, pues la lesión de este sistema en animales de experimentación origina inquietud mo-

tora (67). Es posible que el sistema noradrenérgico también participe en su producción (67b).

Una hipótesis sobre la génesis de DT tiene que salvar la antinomia que supone el que los neurolépticos puedan originar parkinsonismo (bloqueo DAérgico) e hipercinesias (hiperactividad DAérgica), que exista una asociación entre parkinsonismo postneuroléptico y la aparición de DT, e incluso que parkinsonismo y DT puedan asociarse al mismo tiempo y en un mismo sujeto (70). Para explicar estos hechos se admite que la DT se origina por una hipersensibilidad de los RDA estriatales tras su bloqueo crónico por neurolépticos. Así, en cerebros de esquizofrénicos tratados —y no tratados—, y en animales medicados con neurolépticos se ha objetivado un aumento de RDA y una mayor afinidad de los mismos para una sustancia activadora (ambos aumentos constituirían el sustrato bioquímico de la hipersensibilidad) (7, 69). Estos experimentos no se han efectuado aún en pacientes con DT (7). La evidencia farmacológica existente (apartado 9) es concorde con la hipótesis de una hipersensibilidad DAérgica en la DT tanto en humanos como en animales de experimentación (7, 67, 69). La situación se complica con la posibilidad de que existan dos receptores DAérgicos postsinápticos en el estriado (7, 71). Un tipo de RDA tendría carácter inhibitor —hiperpolarizante neurona— (y su bloqueo originaría parkinsonismo) y otro RDA tendría características excitatorias y su hipersensibilización daría lugar a la DT (7). El diferente umbral de bloqueo de ambos receptores, realizable a dosis altas de neurolépticos, en el caso del RDA inhibitorio, y posible con dosis habituales de estos fármacos en el caso del

RDA excitatorio completaría la hipótesis; pues, el bloqueo prolongado del RDA excitatorio convertiría a éste en hipersensible (7, 8).

Existen datos opuestos a esta teoría: ausencia de hipersensibilidad en la DT de otro circuito DAérgico (el hipotálamo-hipofisario) testada neuroendocrinológicamente (apartado 7), y sobre todo la dificultad de asumir que un trastorno, a veces tan prolongado e irreversible, como la DT pueda deberse a una situación farmacológica de hipersensibilidad que suele ser transitoria. Esta irreversibilidad ha sido explicada—de forma especulativa— por cambios estructurales sutiles ocasionados por los neurolépticos: cambios permanentes de la membrana o del sistema respiratorio neuronal; así mismo alteraciones degenerativas subclínicas, en el circuito DAérgico nigroestriatal, frecuentes con la edad, podrían establecer de forma persistente la hipersensibilidad de los RDA (6). Alteraciones en otros sistemas de neurotransmisión mediadas por neurolépticos son hipótesis alternativas (6).

9. FARMACOLOGIA

Los estudios farmacológicos en la DT han sido tan numerosos como poco clarificadores (8, 49, 73). En síntesis las investigaciones farmacológicas han ido dirigidas a actuar sobre:

a) La hipersensibilidad DAérgica (hipótesis de hipersensibilidad de los RDA). Los resultados farmacológicos parecen confirmar esta hipótesis. Los fármacos anti-DAérgicos mejoran o suprimen la DT tanto si son depleccionadores de DA neuronal (reserpina, tetrabenacina), bloqueadores DAérgicos

(neurolépticos), inhibidores de la síntesis de DA (alfa-metiltirosina) o de su liberación (sales de litio) (49, 53, 61). En tanto que los agonistas DAérgicos: L-Dopa, anfetaminas, metilfenidato empeoran la DT (6, 8, 49). El intento terapéutico que pretende la desensibilización de los RDA hipersensibles mediante dosis decrecientes de agonistas DAérgicos, es concorde con esta hipótesis (7, 61, 72). La apomorfina (agonista DAérgico) se ha mostrado útil en el tratamiento de la DT por su acción agonista del RDA presináptico que inhibe la liberación de DA (74).

b) La hipofunción colinérgica. La hipótesis de la hipersensibilidad DAérgica y la evidencia clínica del efecto facilitador que sobre la DT ejercen los anticolinérgicos ha hecho suponer que en la DT existe una hipofunción colinérgica. Por eso se han ensayado diversos fármacos colinérgicos: fisostigmina, deanol, colina, lecitina, con discretos e inconstantes efectos terapéuticos. La utilización de estos fármacos en la DT tiene la ventaja teórica de que no ejercen influencia sobre la psicosis. La lecitina parece ser el único de efectos prometedores (6, 8, 49).

c) La similitud de la DT con el corea de HUNTINGTON, el cual lleva aparejada una hipofunción GABAérgica, y ciertos hallazgos bioquímicos en la DT (apartado 7) (3) han motivado la utilización de agonistas o facilitadores GABAérgicos en este trastorno: muscimol, baclofen, valproato sódico y otros (8, 61). Los efectos terapéuticos de estos fármacos parecen dudosos en la DT; el baclofen ejerce una discreta acción beneficiosa (49).

d) Otros estudios. La existencia en el estriado de receptores para endorfinas y la evidencia experimental de

que diversos péptidos opiodes y encefalinas pueden actuar sobre el sistema DAérgico nigroestriado han movido al ensayo de agonistas y antagonistas de estos neuromoduladores en la DT sin resultados claros hasta la fecha (61, 75). Otros muchos fármacos han sido utilizados en la DT: triptófano, B6, clonacepan, ergotamínicos y otros) sin que hasta la actualidad haya pruebas claras de su efectividad terapéutica (6, 49). (En la Tabla 4 se expone un breve resumen de los principales fármacos utilizados en la DT).

En resumen, las investigaciones farmacológicas reseñadas han puesto de manifiesto que existen fármacos con eficacia terapéutica en la DT (sobre todo los de acción anti-DAérgica), pero ésta es escasa o sólo probada a corto plazo. Es de hacer notar la variabilidad de los efectos terapéuticos de los medicamentos utilizados en la DT (p.e. los colinérgicos mejoran a algunos pacientes y empeoran a otros -24-). Esta variable respuesta farmacológica y algunos datos clínicos indican la probable existencia de diversos subtipos de DT (24, 76, 77). Son necesarias nuevas investigaciones para clarificar estos hechos.

10. ¿PREVENCIÓN O TRATAMIENTO?

No existe un tratamiento adecuado para todos los pacientes con DT (6, 8, 49). La terapia, más racional consiste en suprimir el neuroléptico (8, 49). Con este proceder mejora o desaparecen muchos casos de DT. Pero en ciertos pacientes no es posible la suspensión de neurolépticos por el peligro de reaparición de psicosis. En estos enfermos es conveniente utilizar los neu-

rolépticos de menores efectos «extrapiramidales» a las más bajas dosis efectivas. La clozapina podría ser el fármaco de elección pero tiene efectos adversos sistémicos no desdeñables (78).

Cuando la DT ocasiona molestias importantes es necesario su tratamiento farmacológico. Klawans sostiene que los anti-DAérgicos depleccionadores de DA son los fármacos de elección (reserpina, tetrabenacina) (49). El uso de neurolépticos no parece racional, pues si bien la DT mejora con ellos, también ocasionan a la larga, un incremento de la hipersensibilidad DAérgica y riesgo de DT más grave (existe evidencia epidemiológica de este supuesto) (2, 7). El papel del pimocide y del tiapride no parece definitivamente dilucidado (61, 79), como tampoco lo está la eficacia de otros fármacos utilizados en la DT (apartado 9) (49).

Ante tan oscuro panorama terapéutico parece sensato realizar una política de prevención de la DT evitando el tratamiento prolongado con neurolépticos (más de 6-12 meses). Si éste es estrictamente necesario, es conveniente la utilización de aquéllos con menor efecto «extrapiramidal», a dosis reducidas y evitar asociaciones (sobre todo de anticolinérgicos; el amantadine ha sido considerado útil en el parkinsonismo postneuroléptico -26-). Durante el tratamiento prolongado con neurolépticos parece una práctica razonable, disminuir las dosis, en ocasiones, para intentar descubrir «discinesias encubiertas» y prevenir la aparición de DT (32).

CONCLUSIONES

La DT es un movimiento involuntario

ocasionado por la ingesta crónica de neurolépticos (aunque este trastorno, como otros efectos secundarios de estos fármacos, puede ocurrir espontáneamente). La prevalencia de la DT y su persistencia o irreversibilidad son lo suficientemente altas como para constituir una seria limitación al empleo de neurolépticos.

El riesgo de DT es mayor en pacientes de edad superior a 40 años, sexo femenino, tratados con dosis altas y prolongadas de neurolépticos, y en los que se asocian anticolinérgicos. Parece existir una predisposición constitucional.

El diagnóstico de DT es clínico, no existiendo pruebas complementarias que lo sustenten. El diagnóstico

diferencial ha de realizarse con una gran variedad de hipercinesias neurológicas.

La fisiopatología de la DT es controvertida. La evidencia existente parece apuntar hacia una hipersensibilidad de los RDA estriatales ocasionada por la ingesta crónica de neurolépticos. No existe una explicación plausible de los mecanismos que sostienen indefinidamente la DT.

Pese a los múltiples ensayos terapéuticos no existe un tratamiento que sea efectivo para la mayoría de pacientes con DT. Por eso es de primordial importancia la prevención de este trastorno mediante una utilización racional y conservadora de los neurolépticos.

TABLA 1**Efectos neurológicos adversos ocasionados por neurolépticos**

	Reversibilidad
1) Frecuentes	
Discinesias agudas	R
Distonía aguda	R
Hipercinesia inicial	R
Acatisia	R
Parkinsonismo	R ó I
Discinesia tardía	R ó I
S. de «supresión» de neurolépticos	R
2) Raros o excepcionales	
Distonía prolongada (S. de Pisa)	R
«Rabbit syndrome»	R
Distonía tardía	R ó I
S. maligno de los neurolépticos	R ó M

S.: síndrome; R.: reversible; I.: irreversible; M.: mortal.

TABLA 2**Síndromes hipercinéticos producidos por fármacos**

Fármacos	Reversibilidad
Neurolépticos	R ó I
Antihistamínicos +	I
Levodopa	R
Anfetamina y otros estimulantes	R
Antidepresivos tricíclicos	R
Carbonato de litio	R
Benzodiazepinas +	R
Fenitoína, carbamacepina y otros anticonvulsivos	R
Contraceptivos orales	R

R: reversible; I: irreversible.

+: ocasionan síndromes hipercinéticos excepcionalmente.

TABLA 3

Síndromes hiperkinéticos no medicamentosos que pueden simular distonía tardía

1) Idiopáticos

Corea senil
Discinesia orofacial
Distonía orofacial (S. de Meige o Brueghel)
S. de Gilles de la Tourette y tics.
S. hiperkinéticos de psicosis (esquizofrenia)
S. hiperkinéticos en pacientes desdentados

2) En enfermedades neurológicas hereditarias

Corea de Huntington y familiar benigna
Distonía de torsión
Otras (Wilson, Hallervorden-Spatz y otras)

3) En enfermedades estructurales del SNC o sistémicas

Endocrinopatías (hipertiroidismo, hiperparatiroidismo)
Corea reumática y gravídica
Lupus eritematosos diseminado
Hemopatías (Scholein-Henoch, Policitemia vera)
S. hepatocerebral adquirido
S. hiperkinético postencefalítico
Otros (postanoxia, demencias y otros)

S.: síndrome

TABLA 4

Tratamiento farmacológico de la discinesia tardía

1) Fármacos antidopaminérgicos

1.1) Deplección de catecolaminas

RESERPINA
TETRABENACINA

1.2) Bloqueadores del receptor D₂aminérgico

FENOTIACINAS
BUTIROFENONA
CLOZAPINA
PIMOCIDA
Otros (TIAPRIDE)

1.3) Otros (Bloqueadores síntesis de catecolaminas)

2) **Fármacos colinérgicos**

FISOSTIGMINA
DEANOL
COLINA
LECITINA

3) **Fármacos GABAérgicos**

Baclofen, Benzodiacepinas, Clonacepan, Valproato

4) **Otros fármacos** (efecto variable o no probado)

Amantadina, alfa-metil-dopa, triptófano, Ergotamínicos, barbitúricos, etcétera.

Fármacos que empeoran la DT

ANTICOLINERGICOS

AGONISTAS DOPAMINERGICOS (L-DOPA) +

+ Efecto variable a pequeñas dosis

(En mayúsculas grupos de fármacos más utilizados en la DT)

BIBLIOGRAFIA*

1. LINGAERDE, O.: *Long-term neuroleptic treatment: risks*. «Acta Psychiat. Scand.», 63 (suppl. 291), 1981
2. JESTE, DV y WYATT, R.J.: *Changing epidemiology of tardive dyskinesia: an overview*. «Am. J. Psychiat.», 138:297,1981.
3. GERLACH, J.: *Tardive dyskinesia*. «Dan. Med. Bull.», 26:209, 1979.
4. CRANE, GE.: *Tardive dyskinesia in patients treated with major neuroleptics: a review of the literature*. «Am. J. Psychiat.», 124:40; 1968 (a).
Persistent dyskinesia. «Br. J. Psychiat.», 122:395, 1973 (b).
5. TARSY D. y BALDESSARINI, R.: *The Tardive Dyskinesia Syndrome*. En «Clinical Neuropharmacology», vol. 1. Klawans, HL (edit). Raven Press. N.Y. 1976.
6. MARSDEN, CD. y cols.: *Spontaneous and Drug-Induced Movement Disorders in Psychotic Patients*. En «Psychiatric Aspects of Neurologic Disease». Benson, DF. y Blumer, D. (Edit.) Grune & Stratton. N.Y. 1975.
7. KLAWANS, HL. y cols.: *Tardive dyskinesia: review and update*. «Am. J. Psychiat.», 137:900, 1980 (a).
GOETZ, CG. y cols.: *Tardive dyskinesia*. «Clin. Neuropharmacol.», 5:3, 1982 (b).
8. MURRAY, RJB.: *Tardive dyskinesia*. «Gen. Psychol. Mon.», 102:163, 1980 (a).
9. DEVEAUGH-GEISS, J. (Edit) *Tardive dyskinesia and related involuntary movement disorders*. John Wright. Boston, 1982 (b).
10. ARRANZ, TM. y cols.: *Tratamiento de las discinesias tardías inducidas por neurolepticos con mesilato de dihidroergotamina (DHET)*. «Informaciones Psiquiátricas», 77:250, 1979 (a).
11. GUTIERREZ, M. y cols.: *Un estudio controlado sobre las posibilidades de la L;Dopa en el síndrome extrapiramidal residual producido por neurolepticos*. «Actas Luso-Esp. Neur. Psiquiat. Ciencias Afines», 7:181, 1979 (b).
12. ZARRANZ, JJ. y cols.: *Ensayo de tratamiento con tiapride de algunos síndromes extrapiramidales por neurolepticos*. «Idem.», 8:503, 1980 (c).
13. AYD, FJ.: *A survey of drug-induced extrapiramidal reactions*. JAMA, 175:1.054, 1961.
14. SCHONECKER, M. Nervenartz, 28:35, 1957. Tomado de Gerlach (cita 3).
15. SIGWALD, J. y cols.: *Quatre cas de dyskinesie facio-bucco-linguo-masticatrice à évolution prolongée secondaire à un traitement par les neuroleptiques*. «Re. Neurol.», 100:751, 1959.
16. FAURBYE, A. y cols.: *Neurological symptoms in pharmacotherapy of psychoses*. «Acta Psychiat. Scand.» 40:10, 1964.
17. Editorial. *Tardive Dyskinesia*. «Lancet», ii:447, 1979.
18. CHATEAU, R. y cols.: *A propos d un cas de torticollis spasmodique irreversible, survenu au cours d un traitement par neuroleptiques*. «Rev. Neurol.», 114: 65,1966.
19. American College of N-FDTF: *Neurologic syndromes associated with antipsychotic drug use*. «N. Engl. J.Med.», 289: 20, 1973.
20. POLVAN, N.: *Fluphenazine hypochloride and enanthate in the management of chronic psychosis*. «Dis. Nerv. Syst.», 31: 48, 1970.
21. SMITH y cols.: *Drug history and tardive dyskinesia*. «Am. J. Psychiat.», 135:1.402, 1978.
22. JACOBSON, G. y cols.: *Tardive dyskinesia associated with haloperidol*. «Am. J. Psychiat.», 131: 910, 1974.
23. CRANE, GE.: *High doses of trifluoperazine and tardive dyskinesia*. «Arch. Neurol.» 22:176, 1970.
24. MEHTA, D. y cols.: *Mortality of patients with tardive dyskinesia*. «Am. J. Psychiat.», 135:371, 1978.
25. JANKOVIK, J.: *Drug-induced and other orofacial-cervical dyskinesias*. «Ann. Int. Med.», 94:788, 1981.
26. DELAY, J. y DENIKER, P.: *Drug Induced Extrapiramidal Syndromes*. En «Handbook of Clinical Neurology», vol. 6. Vinken, PJ y Bruyn, GW (Edit.) pág. 248. North-Holland Pub. Co. Amsterdam. 1969.
27. CASEY, DA., y DENNEY, D.: *Pharmacological characterization of tardive dyskinesia*. «Psychopharmacology», 54: 1, 1977.
28. SARWER-FORNER, GJ.: *Recognition and management of drug-induced extrapyramidal reaction and «paradoxa» behavior reaction in psychiatry*. «Can. Med. Assoc. J.», 83:312, 1960.
29. FANN, WE y WHELESS, JC.: *Neuropharmacology and Aging: Mechanisms of Movement Disorders in the Elderly*. En «Neuropharmacology of CNS and Behavioral Disorders». Palmer GC (Edit.) Academic Press. N.Y. 1981.
30. FREYHAM, FA.: *Therapeutic implication of differential effect of new phenothiazine compounds*. «Am. J. Psychiat.», 115:577, 1959.
31. SHEPPARD, C. y MERLIS, S.: *Drug-induced extrapiramidal symptoms: their incidence and treatment*. «Am. J. Psychiat.», 123:886, 1967.
32. QUITKIN, F. y cols.: *Very high dosage vs standard dosage fluphenazine in schizophrenia*. «Arch. Psychiat.», 32:1.276, 1975.
33. HERSHON, HL y cols.: *Persistence of extrapiramidal disorders and psychiatric relapse after long-term phenothiazine therapy*. «Brit. J. Psychiat.», 120: 41, 1972.
34. DEMARS, JCA.: *Neuromuscular effects of long-term phenothiazine medication, electroconvulsive Therapy, and leucotomy*. «J.Nerv. Ment. Disc.», 143: 73, 1966.
35. GARDOS, G. y cols.: *Withdrawal syndromes associated with antipsychotic drugs*. «Am. J. Psychiat.», 135:1.321, 1978.

* Una revisión meticulosa de la bibliografía existente sobre discinesia tardía supone más de 300 citas. Ante tan enorme acervo bibliográfico hemos procurado una exposición sintética, enumerando sólo las referencias más importantes, las pertenecientes a revisiones o las que se obtienen fácilmente en nuestro país.

33. QUITKIN, F. y cols.: *Tardive dyskinesia? Are first sign reversible?* «Am. J. Psychiat.», 134: 84, 1977.
34. KEEGAN, D. y RAJPUT, A.: *Drug induced dystonia tarda: treatment with L-Dopa.* «Dis. Nerv. Syst.», 34:167, 1973.
35. EKBOM, K. y cols.: *New dystonic syndrome associated with bupropfenone therapy.* «J. Neurol.» 202: 94, 1972.
36. VILLENEUVE, A.: *The rabbit syndrome: a peculiar extrapyramidal reaction.* «Canad. Psychiat. Ass. J.», 17:69, 1972.
37. COOPERATIVE STUDY: *Drug-induced extrapyramidal symptoms.* «JAMA», 224:889, 1973.
38. HENDERSON, VV. y VOOTEN, GF.: *Neuroleptic malignant syndrome: A pathogenetic role for dopamine receptor blockade?* «Neurology», 31: 132, 1981.
39. CASEY, DE.: *The differential diagnosis of tardive dyskinesia.* «Acta Psychiat. Scand.», 63: (suppl. 291) 71, 1981.
40. BIRKET-SMITH, E.: *Abnormal involuntary movements induced by anticholinergic therapy.* «Acta Neurol. Scand.», 50:801, 1974.
41. FANN, WE. y cols.: *Dyskinesias associated with tricyclic antidepressants.* «Brit. J. Psychiat.», 128:490, 1976.
42. RYLANDER, G.: *Psychoses and punding and choreiform syndromes in addiction to central stimulant drugs.* «Psychiat. Neurolog. Neurochir.» 75: 203, 1972.
43. KAPLAN, SR. y MURKOFKY, C.: *Oral-buccal dyskinesia symptoms associat with low-dose benzodiazepine treatment.* «Am. J. Psychiat.», 135:1.558, 1978 (b).
44. CREWS, EL. y CARPENTER, C.: *Lithium-induced aggravation of tardive dyskinesia.* «Am. J. Psychiat.», 134:933, 1977.
45. BERMEJO, F. y cols.: *Efectos tóxicos de los fármacos anticomiciales.* «Rev. Clin. Esp.», 160: 139, 1981 (a).
- JOYCE, RP. y GUNDERSON, CH.: *Carbamacepine-induced orofacial dyskinesia.* «Neurology», 30:1.333, 1980 (b).
46. CHADWICK, D. y cols.: *Anticonvulsant-induced dyskinesias: a comparaisn with dyskinesias induced by neuroleptics.* «J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.», 39:1.210, 1976.
47. THACH, BT. y cols.: *Oral facial dyskinesia associated with prolonged use of antihistaminic decongestants.* «N. Engl. J. Med.», 293:486, 1975.
48. KOLLER, WC.: *Estrogen in experimental tardive dyskinesia.* «Neurology», 31: 226, 1981.
49. KLAWANS, HL. y cols.: *Texbook of Clinical Neuropharmacology.* Pág. 49 y sigs. Raven Press. N.Y. 1981.
50. MARSDEN, CD.: *The Problem of Adult-Onset Idiopathic Torsions Dystonias and Other Isolated Dyskinesias of Adult Life.* En «Dystonia». Adv. in Neurol., vol. 14. Raven Press. N.Y. 1976.
51. TOLOSA, ES. y CHI-WAN LAI: *Meige disease: striatal dopaminergic preponderance.* «Neurology», 29:1.126, 1979.
52. SWEET, RD. y cols.: *The Pharmacology of Gilles de la Tourette s Syndrome (Chronic Multiple Tic).* En «Clinical Neuropharmacology». Op. cit. (cita 5).
53. TASK FORCE LINEAD: *Tardive dyskinesia: summary of a Task Force report of the American Psychiatric Association.* «Am. J. Psychiat.», 137: 1.163, 1980.
54. CRANE, C. y SMITH, RC.: *The Prevalence of Tardive Dyskinesia.* En «Tardive Dyskinesia. Research and Treatment». Fann. WE y cols. (Edit) Spectrum Pub. N.Y. 1980.
55. GARDOS, G. y cols.: *Absence of severe tardive dyskinesia in Hungarian schizophrenic out-patients.* «Psychopharmacology», 71:29, 1980.
56. SMITH, JM. y BALDESSARINI, RJ.: *Changes in prevalence, severity, and recovery in tardive dyskinesia with age.* «Arch. Gen. Psychiat.», 37:1.368, 1980.
57. KLAWANS, HL. y cols.: *Neuroleptic-induced tardive dyskinesias in non psychotic patient.* «Arch. Neurol.», 30:338, 1974.
58. FAMUYIWA, OO. y cols.: *Tardive dyskinesia and dementia.* «Brit. J. Psychiat.», 135:500, 1979.
59. GUALTIERI, CT. y GUIMOND, J.: *Tardive dyskinesia and the behavioral consequences of chronic neuroleptic treatment.* «Dev. M. Child Neurol.», 23: 225, 1981.
60. YASSA, R. y ANANTH, J.: *Familial tardive dyskinesia.* «Am. J. Psychiat.», 138:1.618, 1981.
61. GERLACH, J.: *Prevention/treatment of tardive dyskinesia.* «Acta Neurol. Scand.», 63 (suppl. 291), 1981.
62. GOTTFRIES, CG.: *Round-table discussion.* «Acta Psychit. Scand.», 63 (suppl. 291), 145, 1981.
63. CRAYTON, J.: *Neuromuscular Pathophysiology in Tardive Dyskinesia.* En «Tardive Dyskinesia...» Op. cit. (cita 54).
64. GLAZER, WM.: *Serum prolactin and tardive dyskinesia.* «Am. J. Psychiat.», 138:1.493, 1981.
65. CHRISTIENSEN, E. y cols.: *Neuropathological investigation of 28 brains from patients with dyskinesia.* «Acta Psychiat. Scand.», 46: 14, 1970.
66. CHRONISTER, RB. y DE FRANCE, JF.: *Functional Organization of Monoamines.* En «Neuropharmacology...» op. cit. (cita 26).
67. MARSDEN, CD. y JENNER, P.: *The pathophysiology of extrapyramidal side-effects of neuroleptic drugs.* «Psychol. Med.», 10:55, 1980.
- BARTELS, M. y cols.: *Acatheisia-syndrome: involvement of noradrenergic mechanisms.* «J. Neural Transmission», 52: 33, 1981 (b).
68. LLOYD, KG.: *Neurotransmitter interactions related to central dopamine neurons.* En «Essays in Neurochemistry and Neuropharmacology». Vol. 3 Youdim MBH (Edit.) John Wiley & Son 1978 (pág. 131).
69. SEEGER, FT. y cols.: *Behavioral and biochemical aspects of neuroleptic-induced dopaminergic supersensitivity: studies with chronic clozapine and haloperidol.* «Psychopharmacology», 76:182, 1982.
70. FAHN, S. y MAYEUX, R.: *Unilateral Parkinson s disease and contralateral tardive dyskinesia: a unique case with succesful therapy that may explain the pathophysiology of these two disorders.* «J. Neural Transm.», (suppl. 16), 179, 1980.

71. KEBABIAN, JW. y CALNE, DB.: *Multiple receptors for dopamine*. «Nature», 277: 97, 1979.
72. JUS, A. y cols.: *Long term treatment of tardive dyskinesia*. «J. Clin. Psychol.», 30:73, 1979.
73. COLE, JO. y cols.: *Drug trials in persistent dyskinesia*. En «Tardive Dyskinesia...» op. cit. (cita 54), pág. 419. (a).
- CHIEN, C.: *Tardive dyskinesia: controlled studies of several therapeutics agents*. En «Tardive Dyskinesia...» Op. cit. (cita 54), pág. 429.
74. ENGEL, J. y cols.: *Dyskinesia induced by long term treatment with antipsychotic drugs: involvement of pre-and postsynaptic dopaminergic mechanisms*. En «Adv. Bioch. Psychopharmacol.», Vol. 23. Raven Press. N.Y. 1980.
75. BJORN DAL, N. y cols.: *Enkephalin, morphine, and naxolone in tardive dyskinesia*. «Psychopharmacology», 69:133, 1980 (a).
- CALNE, BD.: *Neurotransmitters, neuromodulators and neurohormones*. «Neurology», 29:1.517, 1979 (b).
76. KIDGER, T. y cols.: *Sub-syndromes of tardive dyskinesia*. «Psychol. Med.», 10:513, 1980.
77. MOORE, DC. y cols.: *Identification of a subgroup of tardive dyskinesia patients by pharmacological probes*. «Am. J. Psychiat.», 137:1.202, 1980.
78. GERBINO, L. y cols.: *Clozapine in the treatment of tardive dyskinesia: an interim report*. En «Tardive Dyskinesia...» Op. cit. (cita 54), pág. 475 (a).
- SIMPSON, G.: *Clozapine and tardive dyskinesia*. En «Tardive Dyskinesia...» Op. cit. (cita 54), pág. 491. (b).
79. CLAVERIA, LE. y cols.: *Tardive dyskinesia treated with primocide*. «J. Neurol. Sci.», 24:393, 1975.