

Distonía tardía

Tardive dystonia

Gustavo Barrios Vincos (1)

RESUMEN

El concepto de disquinesia surgió para denominar cualquier tipo de movimiento anormal hiperquinético secundario al uso crónico de antipsicóticos, no obstante, se considera en la actualidad que se debe definir de manera más exacta la fenomenología predominante del tipo de síndrome tardío, ya que no solo se puede presentar con el síntoma clásico del movimiento coreico oro-buco-lingual, también puede presentarse con distonía.

PALABRAS CLAVE: distonía, antipsicóticos, discinesias, discinesias inducidas por medicamentos (DeCS).

SUMMARY

The term dyskinesia was originally coined to design any form of hyperkinetic movement disorder emerging in the context of treatment with dopamine blocking agents, but it is a vague term and nowadays is prefer to define in the most precise manner the predominant phenomenology of the movement disorder. Splitting the concept of dyskinesia in this way will provide the clinician not only a solid classification scheme but also with optimised strategies in terms of treatment.

KEY WORDS: Dystonia, antipsychotic agents, dyskinesias, drug-induced dyskinesias, tardive dyskinesias (MeSH).

En 1957, aproximadamente 5 años después de la introducción de neurolépticos para el tratamiento de las patologías mentales, apareció el primer reporte de movimientos anormales asociados al uso de neurolépticos (1). El término disquinesia tardía se introdujo una década después para referirse a la aparición retrasada de alteraciones motoras secundarias al tratamiento farmacológico psiquiátrico. El concepto de disquinesia surgió para denominar cualquier tipo de movimiento anormal hiperquinético, no obstante, en la actualidad, se considera que se debe definir de manera más exacta la fenomenología predominante del síndrome tardío, ya que no solo se puede presentar con el síntoma clásico de movimiento coreico oro-buco-lingual (referida en la literatura como disquinesia tardía), también puede manifestarse con distonía, estereotipias, acatisia, mioclonías y hasta tourettismo (2). El manual de diagnóstico y estadística, DSM-5 por sus siglas en inglés, establece que para considerar un fenómeno tardío, el movimiento debe persistir de 4 a 8 semanas después del inicio de un neuroléptico. Uno de los

grandes cambios respecto al DSM-4 fue la inclusión de la acatisia tardía y la distonía tardía como entidad separada a la corea oro-buco-lingual clásica (3). Por otro lado, la Academia Americana de Neurología en sus guías publicadas en el 2013, define los síndromes tardíos como la presencia de movimientos anormales involuntarios moderados en una o más partes del cuerpo o la presencia de un movimiento leve en dos o más partes del cuerpo en personas con historia de al menos 3 meses de dosis total acumulativa de exposición a neurolépticos, de manera continua o discontinua (4). Cuando aparecen reacciones distónicas dentro de las primeras 48 a 72 horas se consideran reacciones distónicas agudas. Tradicionalmente, se consideraba que los síndromes tardíos únicamente aparecían como consecuencia del uso de antipsicóticos, no obstante, se han descrito estas reacciones con otros medicamentos como antieméticos dopaminérgicos (metoclopramida), bloqueadores de canales de calcio, antidepresivos, estabilizadores del ánimo e incluso con anticolinérgicos como el biperideno, medicamento frecuen-

(1) Médico, neurólogo, Universidad el Bosque; Trastornos del Movimiento, Universidad Federal de Río de Janeiro; Máster Propio en Trastornos del Movimiento, Universidad de Murcia; Unidad de Trastornos del Movimiento, Hospital Occidente de Kennedy; profesor clínico, posgrado de Neurología, Universidad de La Sabana, Colombia

temente usado para el tratamiento de esta condición (5). En la tabla 1 se mencionan los inductores más frecuentes.

Tabla 1. Medicamentos inductores de síndromes tardíos

Haloperidol
Levomopromazina
Flufenazina
Pipotiazina
Clorpromazina
Olanzapina
Risperidona
Ziprazidona
Cinarizina
Flunarizina
Metoclopramida
Cocaína y derivados
Biperideno
Fluoxetina
Litio

La primera descripción de distonía tardía se mencionó en el trabajo realizado por Keegan y colaboradores (6), donde se analizaron pacientes sometidos a terapia con levodopa, no obstante, en la actualidad se considera que los movimientos hiperquinéticos relacionados a la ingesta de este medicamento, englobados dentro del amplio capítulo de disquinesias inducidas por levodopa, hacen parte de las complicaciones motoras relacionadas a la enfermedad de Parkinson y escapan al enfoque del presente capítulo. Desde el punto de vista clínico, la distonía tardía es indistinguible de las distonías primarias u otras distonías secundarias, por lo que se debe siempre hacer énfasis en el interrogatorio para tratar de detectar el consumo de medicamentos inductores, sin embargo, en la literatura está descrito que el patrón de compromiso de los músculos cervicales que más frecuentemente se evidencia en la distonía tardía es el de retrocolis. Adicionalmente, este patrón cervical se ve asociado a contracción distónica del tronco (opistótonos), rotación interna del brazo y extensión del codo (7). Este patrón aparece más frecuentemente en pacientes jóvenes y raramente aparece como manifestación de las distonías primarias.

En el inicio de registro de casos de síndromes tardíos, la distonía no se distinguía de manera clara de otros movimientos anormales hiperquinéticos. Si bien el término de distonía tardía se había acuñado años antes, fue en 1982 en que se analizó el fenómeno de manera sistemática en una serie de 42 casos descritos por Burke y colaboradores (8), en este estudio se formularon por primera vez unos criterios específicos para distonía tardía:

- Distonía como síntoma predominante asociada a medicamentos bloqueadores de dopamina.
 - La distonía debe estar presente por más de un mes y debe ocurrir durante el tratamiento con bloqueadores de dopamina o 3 meses después de su suspensión.
 - Puede coexistir con corea tardía y otros fenómenos, pero la distonía debe ser el síntoma predominante.
 - Ausencia de historia familiar de distonía u otras causas conocidas de distonía.
- Actualmente se sabe que en un mismo paciente pueden coexistir varios tipos de fenomenología, ejemplo, distonía y corea, por lo que es crucial describir siempre todos los síntomas observados. Teniendo en cuenta esta situación, Adityanjee y colaboradores sugirieron una subclasificación de la distonía tardía (9):
- Tipo I: distonía tardía pura
 - Tipo II: distonía coexiste con corea tardía pero es predominante la distonía
 - Tipo III: la distonía coexiste con corea tardía y no es predominante
 - Tipo IV: la distonía coexiste con otros fenómenos tardíos (tics, acatisia etc.)

EPIDEMIOLOGIA

La principal dificultad para el análisis epidemiológico del fenómeno distónico tardío radica en que en el pasado no se diferenciaban claramente los síntomas del síndrome tardío y siempre se englobaban dentro del término genérico de disquinesia tardía. Las conclusiones más cercanas a este fenómeno se pueden obtener de 11 estudios retrospectivos analizados por Sethi (10), en los cuales reportan una incidencia aproximada de distonía tardía del 1 al 20 % de un total de 4.166 pacientes con patologías psiquiátricas expuestos a bloqueadores de dopamina. Un estudio reciente mostró que la distonía tardía con el uso de antipsicóticos atípicos aparece con una prevalencia de 14 % (11 de 78 pacientes) (11).

FACTORES DE RIESGO

Los pacientes con el mayor factor de riesgo para desarrollar fenómenos tardíos en general son aquellos que sufren de enfermedades psiquiátricas, ya que son más propensos a recibir antipsicóticos, medicamentos que más frecuentemente están implicados en la génesis de los síntomas. El diagnóstico psiquiátrico no está relacionado con el riesgo de desarrollar distonía tardía. En un estudio de 107 pacientes con síndromes tardíos, se evidenció que tanto en psicosis crónicas como en trastornos afectivos puede aparecer este fenómeno, no obstante, los pacientes con psicosis pueden estar más representados en este estudio, teniendo en cuenta

que son más proclives a recibir antipsicóticos (12). Respecto al uso de antipsicóticos de atípicos, la aparición de reacciones distónicas agudas son el factor de riesgo más importante para desarrollar síndromes tardíos distónicos (11).

FISIOPATOLOGÍA

Aunque la fisiopatología de la distonía tardía no está totalmente comprendida, se cree que la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos de la familia de receptores D2 (D2 a D4) por el bloqueo dopaminérgico es el aspecto crucial para generar los síntomas. Los antipsicóticos típicos teóricamente se unen por más tiempo y con más afinidad a los receptores D2, no obstante, los antipsicóticos atípicos, también llamados de segunda generación, pueden igualmente generar esta características farmacocinética y como resultado la manifestación clínica tardía (13). Los receptores D2 son inhibitorios para la vía indirecta, la cual suprime el movimiento, así que la hipersensibilidad de los mismos, puede generar el impulso necesario para producir el movimiento hiperquinético. Esta teoría se apoya en la observación que el retiro súbito de medicamentos bloqueadores de receptores de dopamina pueden exacerbar en el fenómeno tardío y el incremento en el bloqueo del receptor puede temporalmente suprimir el exceso de movimiento (14). No obstante, esta teoría no explica de manera satisfactoria por qué emergen los síntomas semanas después del inicio del medicamento y por qué al retirar los medicamentos de manera definitiva, los síntomas pueden persistir, indicando susceptibilidad genética, además que posiblemente se genera una plasticidad sináptica maladaptativa y aumento del estrés oxidativo, desencadenando un proceso de neurotoxicidad (15).

TRATAMIENTO

Las pautas principales del tratamiento deben enfocarse en los siguientes puntos (16):

- Antes de asumir que la distonía que ocurre en el contexto del uso de bloqueadores de dopamina es un fenómeno tardío, hay que considerar otros diagnósticos diferenciales posibles.
- En la medida de lo posible debería reemplazarse o suspenderse el medicamento generador del cuadro, aunque en el caso de las patologías psiquiátricas crónicas, esto no es siempre posible dado el riesgo de descompensación.
- En la mayoría de los casos la distonía permanece en una sola localización anatómica, no obstante, podría progresar.
- Se debe identificar si el paciente desarrolla trucos sensoriales que disminuyan la contracción para promoverlos como estrategia terapéutica.

- Se requiere valoración por medicina física para iniciar un plan de rehabilitación como terapia no farmacológica.
- Si la distonía es leve y no interfiere en las actividades de autocuidado ni en las actividades de la vida diaria, no se debe tratar.
- La intervención de primera línea en caso de distonías focales es la toxina botulínica y de segunda opción la tetrabenazina. Para casos generalizados, la primera elección es tetrabenazina.
- En pacientes con casos refractarios a terapias farmacológicas debe considerarse la opción quirúrgica con estimulación cerebral profunda del globo pálido interno.

Toxina botulínica

La toxina botulínica ha demostrado efectividad en varias series de casos reportados. Este tratamiento es particularmente útil en el paciente con distonía tardía focal o segmentaria y también para el movimiento coreico tardío orolingual. El aspecto más relevante de la toxina es su seguridad y el perfil de efectos adversos reversibles (17).

Tetrabenazina

Este medicamento pertenece al grupo de agentes depletores presinápticos de dopamina. La reducción de los síntomas fluctúa entre 50 y 60 % y en estudios observacionales a largo plazo han evidenciado su eficacia sostenida (17). El nivel de recomendación es C según la Academia Americana de Neurología (4). Se debe monitorizar de manera estrecha los efectos adversos importantes como depresión y parkinsonismo.

Clozapina

Dentro de los antipsicóticos atípicos, la clozapina es el medicamento más seguro en cuanto al riesgo de inducir fenómenos tardíos. Igualmente se puede utilizar para el tratamiento de la distonía tardía, a la fecha, se han descrito en total 90 casos en los cuales este medicamento ha sido útil tanto en monoterapia como combinado con clonazepam. Si no hay tolerancia o evidencia de efectos adversos indeseables con la clozapina, la quetiapina y la olanzapina son opciones razonables (18).

Anticolinérgicos

Está establecido que los anticolinérgicos como el biperideno pueden aumentar los síntomas del síndrome tardío coreico, no obstante, en algunos reportes de caso se ha evidenciado que pueden disminuir la distonía tardía (19). El problema con el uso de los anticolinérgicos radica en que en muchas ocasiones el fenómeno tardío se presenta de manera

combinada, por lo que podría mejorar una fenomenología y aumentar otra, así que estos medicamentos no se recomiendan para el manejo de los síntomas tardíos.

ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA

La revisión más reciente de los resultados quirúrgicos realizada por Sobstyl y colaboradores (20), reporta un total de 59 pacientes en 19 estudios. El blanco utilizado en 55 casos fue el globo pálido interno y en 4 casos el núcleo subtalámico. En la mayoría de estos casos se evidenció una mejoría de al menos el 80 % de los síntomas.

CONCLUSIONES

La distonía tardía es una condición clínica que puede generar gran impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. La primera estrategia para tratar la condición es identificarla y separarla de manera específica de los otros síndromes tardíos. Las estrategias terapéuticas disponibles muestran efectividad, aunque aún no se dispone de estudios a gran escala para establecer conclusiones más robustas.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

REFERENCIAS

- Lerner PP, Miodownik C, Lerner V. Tardive dyskinesia (syndrome): Current concept and modern approaches to its management. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2015; 69(6): 321-34.
- Bhidayasiri R, Boonyawairoj S. Spectrum of tardive syndromes: clinical recognition and management. *Postgraduate medical journal* 2011; 87(1024): 132-41.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC; 2013.
- Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, et al. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013; 81(5): 463-9.
- Orti-Pareja M, Jimenez-Jimenez FJ, Vazquez A, et al. Drug-induced tardive syndromes. *Parkinsonism & related disorders* 1999; 5(1-2): 59-65.
- Keegan DL, Rajput AH. Drug induced dystonia tarda: treatment with L-dopa. *Diseases of the nervous system* 1973; 34(3): 167-9.
- Krack P, Schneider S, Deuschl G. Geste device in tardive dystonia with retrocollis and opisthotonic posturing. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1998; 13(1): 155-7.
- Burke RE, Fahn S, Jankovic J, et al. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology* 1982; 32(12): 1335-46.
- Adityanjee, Aderibigbe YA, Jampala VC, Mathews T. The current status of tardive dystonia. *Biological psychiatry* 1999; 45(6): 715-30.
- Sethi KD. *Drug-Induced Movement Disorders*. 1 ed: CRC Press; 2004.
- Ryu S, Yoo JH, Kim JH, et al. Tardive dyskinesia and tardive dystonia with second-generation antipsychotics in non-elderly schizophrenic patients unexposed to first-generation antipsychotics: a cross-sectional and retrospective study. *Journal of clinical psychopharmacology* 2015; 35(1): 13-21.
- Kiriakakis V, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. The natural history of tardive dystonia. A long-term follow-up study of 107 cases. *Brain : a journal of neurology* 1998; 121 (Pt 11): 2053-66.
- Casey DE. Tardive dyskinesia: pathophysiology and animal models. *The Journal of clinical psychiatry* 2000; 61 Suppl 4: 5-9.
- Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. *Tremor and other hyperkinetic movements* 2013; 3.
- Corson PW, Nopoulos P, Miller DD, Arndt S, Andreasen NC. Change in basal ganglia volume over 2 years in patients with schizophrenia: typical versus atypical neuroleptics. *The American journal of psychiatry* 1999; 156(8): 1200-4.
- Skidmore F, Reich SG. Tardive Dystonia. *Current treatment options in neurology* 2005; 7(3): 231-6.
- Vijayakumar D, Jankovic J. Drug-Induced Dyskinesia, Part 2: Treatment of Tardive Dyskinesia. *Drugs* 2016; 76(7): 779-87.
- Pinninti NR, Faden J, Adityanjee A. Are Second-Generation Antipsychotics Useful in Tardive Dystonia? *Clinical neuropharmacology* 2015; 38(5): 183-97.
- Kang UJ, Burke RE, Fahn S. Natural history and treatment of tardive dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1986; 1(3): 193-208.
- Sobstyl M, Zabek M. Deep brain stimulation for intractable tardive dystonia: Literature overview. *Neurologia i neurochirurgia polska* 2016; 50(2): 114-22.