

Utilidad del trihexifenidilo en la prevención de trastornos del movimiento inducidos por neurolépticos clásicos

Usefulness of trihexyphenidyl in the prevention of movement disorders induced by typical neuroleptics

Scherle-Matamoros Claudio Enrique,* Terroba-Chambi Cinthia Jennifer,* Marot-Casañas Milagros**

* Servicio de Neurología. Hospital CQ Hermanos Ameijeiras La Habana, Cuba.

** Servicio de Psiquiatría. Hospital CQ Hermanos Ameijeiras La Habana, Cuba.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los fármacos con efecto anticolinérgico han sido considerados durante años como de elección para el tratamiento y la prevención de los trastornos de movimiento inducidos por neurolépticos. Sin embargo, su utilidad no está bien establecida.

OBJETIVO: Describir la experiencia con el tratamiento con trihexifenidilo para la prevención de discinesias en enfermos con psicosis crónica medicados con fármacos antipsicóticos clásicos.

MÉTODOS: Se realizó un estudio cuasiexperimental, observacional, sobre los pacientes con psicosis crónica medicados con decanoato de flufenacina y otros neurolépticos, en tratamiento o no con trihexifenidilo.

RESULTADOS: Se incluyeron 64 enfermos entre los que predominó la esquizofrenia. El 56.2% (36 casos) estaba medicado con trihexifenidilo desde el inicio del tratamiento con decanoato de flufenacina. El tiempo promedio de tratamiento fue de 66.9 meses. En 60.9% (39 pacientes) se encontró alguna variante de trastorno del movimiento y éstos fueron más frecuentes en los casos medicados con trihexifenidilo (61.5 vs. 38.5%). Predominó el parkinsonismo ($n = 19$, 29.7%), seguido de la acatisia ($n = 7$, 10.9%) y la discinesia tardía ($n = 4$, 11.1%).

CONCLUSIÓN: En este estudio observacional no se evidenció la utilidad del trihexifenidilo en la profilaxis de las discinesias inducidas por neurolépticos clásicos.

Palabras clave: Trastornos del movimiento, parkinsonismo, psicosis crónica, trihexifenidilo, neurolépticos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Drugs with anticholinergic effects have been considered for many years as first-line medications for treatment and prevention of movement disorders induced by neuroleptics. However, its usefulness is not well established.

OBJECTIVE: To describe the experience with trihexyphenidyl therapy for the prevention of dyskinesias in patients with chronic psychosis medicated with classical antipsychotic drugs.

METHODS: A quasi-experimental, observational study was performed on patients with chronic psychosis medicated with fluphenazine decanoate and other neuroleptics, under treatment or not with trihexyphenidyl.

RESULTS: A total of 64 patients were included, among whom schizophrenia predominated; 56.2% (36 cases) was medicated with trihexyphenidyl from the start of treatment with fluphenazine decanoate. The mean treatment period was 66.9 months. In 60.9% (39 patients) some variant of movement disorders were found and these were more frequent in cases medicated with trihexyphenidyl (61.5 vs. 38.5%). The predominant movement disorders were parkinsonism ($n = 19$, 29.7%), followed by akathisia ($n = 7$, 10.9%) and tardive dyskinesia ($n = 4$, 11.1%).

CONCLUSION: In this observational study it was not evidenced the usefulness of trihexyphenidyl in the prophylaxis of neuroleptic-induced dyskinesias.

Key words: Movements disorders, parkinsonism, chronic psychosis, trihexyphenidyl, neuroleptic.

Correspondencia: Dr. Claudio Enrique Scherle Matamoros.
Hospital CQ Hermanos Ameijeiras La Habana, Cuba.
Correo electrónico: csm@infomed.sld.cu, csmatamoros@yahoo.com

Artículo recibido: Enero 21, 2014.
Artículo aceptado: Marzo 05, 2014

INTRODUCCIÓN

En el curso de tratamientos con medicamentos antipsicóticos, fundamentalmente con los neurolépticos (NL) de primera generación, la aparición de trastornos del movimiento (TM) constituye una reacción adversa significativa.¹ En este sentido, los fármacos con efecto anticolinérgicos han sido considerados durante años como de elección para el tratamiento y la prevención de los TM, principalmente el parkinsonismo y la distonía aguda.^{2,3} Sin embargo, no es infrecuente que estos medicamentos sean indicados al iniciar esquemas de tratamientos con NL sin considerar que su administración no está exenta de complicaciones sistémicas, cognitivas y neuropsiquiátricas.^{4,5} Por otro lado, la necesidad de un tratamiento continuado con anticolinérgicos no está bien establecida y los enfermos permanecen medicados durante años.³

El objetivo de este trabajo es evaluar los beneficios del tratamiento con trihexifenidilo en la prevención de TM en enfermos psicóticos crónicos medicados con decanoato de flufenacina y otros NL clásicos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y de corte transversal de los pacientes con psicosis crónica que acudían al Servicio de psiquiatría del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" de la Habana durante 2011 para recibir tratamiento con decanoato de flufenacina, estando tratados o no con otros NL clásicos y trihexifenidilo.

Aspectos éticos

La investigación se realizó con previa autorización del jefe del Servicio de Psiquiatría y el especialista de cabecera, y una vez obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o los familiares. Se garantizó en todo momento la confidencialidad de los datos individuales. Dado que éste es un estudio descriptivo, no se requirió aprobación por el Comité de Ética en Investigación.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, trastornos paranoídes y trastornos afectivos a nivel psicótico.
- Mayores de 18 años de edad.
- En tratamiento con decanoato de flufenacina y otros NL clásicos o no durante un periodo mayor de tres meses.
- Obtención del consentimiento informado de parte del paciente y/o los familiares para ser evaluado por neurología.

Criterios de exclusión

- Antecedente de alcoholismo, ictus isquémico, enfermedad de Parkinson, temblor esencial, disfunción tiroidea y hepática.
- Antecedente de trastorno del movimiento previo al inicio del tratamiento con NL, recogido en el interrogatorio y/o reflejado en la historia clínica.

- Tratamiento con NL atípicos.

Técnicas y procedimientos empleados con el paciente

Los enfermos fueron evaluados por neurología en una sola ocasión, solamente con la intención de realizar este estudio, y no se realizó ninguna intervención médica para modificar el tratamiento. Se obtuvieron de las historias clínicas de psiquiatría y la entrevista médica los siguientes datos: la edad, el diagnóstico clínico psiquiátrico (establecido previamente por el especialista de atención de acuerdo con los criterios del DSM IV),⁵ el tiempo de evolución, los antecedentes patológicos personales y si existió antes del inicio de la medicación con NL o el trihexifenidilo alguna variante de TM. En relación con los fármacos, se recogió la dosis y el tiempo de tratamiento con el trihexifenidilo, así como la dosis, la frecuencia y el tiempo de tratamiento con decanoato de flufenacina y si recibía, además, algún otro NL.

Los enfermos medicados con el anticolinérgico recibían únicamente trihexifenidilo (presentación nacional de 2 y 5 mg); la indicación estuvo guiada por el criterio del psiquiatra de cabecera, sin seguir las indicaciones de un protocolo de tratamiento específico y estuvo condicionada por la intención de prevenir la aparición de TM. En todos los casos el fármaco se inició simultáneamente con el decanoato de flufenacina.

La presencia de TM se determinó a partir de la entrevista y los resultados del examen clínico neurológico realizado a cada paciente. El diagnóstico del parkinsonismo se estableció de acuerdo con la definición que ofrece el acápito motor de la escala unificada para cada una de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson (UPDRS).⁶ El resto de los trastornos del movimiento se diagnosticaron según las características clínicas. Se consideró el diagnóstico de corea y distonía si se encontraban aisladas y no en el contexto de una discinesias tardía (DT).

Análisis estadístico

La información recogida se pasó a una base de datos creada en el sistema Excel del paquete de programas de Microsoft Office 2010 y el análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 17. Para determinar el posible beneficio del trihexifenidilo el total de enfermos fue dividido en dos grupos, en dependencia de si tenían TM o no, y fueron comparados en cuanto a la edad, el género, la dosificación y el tiempo de tratamiento con el trihexifenidilo, el decanoato de flufenacina. Las diferencias entre los valores medios de las variables cuantitativas de los dos grupos (edad, tiempo de evolución de la afección psiquiátrica, dosis y tiempo de tratamiento con trihexifenidilo y el decanoato de flufenacina, además de la frecuencia de administración de este último) se determinaron con la prueba t de Student. La relación entre las variables cualitativas (género, diagnóstico por psiquiatría y si eran tratados con otro NL) se analizó con la prueba de χ^2 de Pearson. El nivel de significación estadística se estableció en 0.05. Todos los análisis fueron realizados a dos colas.

RESULTADOS

Fueron evaluados 64 enfermos entre los que predominaron los hombres ($n = 37$, 52.8%) y la esquizofrenia como diagnóstico principal. Del total de enfermos evaluados, 56.2% (36 casos) estaba medicado con trihexifenidilo (*Tabla 1*). Se diagnosticó alguna variante de trastorno del movimiento en 39 enfermos (60.9%) y éstos fueron más frecuentes en los casos tratados con trihexifenidilo ($n = 24$, 61.5% vs. $n = 15$, 38.5%), aunque de forma no significativa ($p = 0.294$). Predominó el parkinsonismo ($n = 28$, 71.8%) seguido de la acatisia (8/20.5%). Las manifestaciones parkinsonianas eran exclusivas en 19 pacientes (48.7%), en el resto coexistían con alguna otra variante de disturbio del movimiento; con acatisia en siete (17.9%) y en combinación con acatisia y DT en dos (5.1%). Se encontró movimientos coreicos exclusivos en dos casos no tratados con el anticolinérgico y DT en uno tratado con trihexifenidilo (*Figura 1*).

Al analizar la influencia de las variables propuestas sobre la presencia de TM, no se encontró diferencia significativa en cuanto a la edad, el género, la posología, y el tiempo de tratamiento con trihexifenidilo y decanoato de flufenacina, y la indicación de otro NL. Sin embargo, en el grupo con TM la cantidad de enfermos con el anticolinérgico, la dosis y el tiempo de tratamiento fue mayor (*Tabla 2*).

DISCUSIÓN

La introducción de los NL en el tratamiento de las manifestaciones psicóticas, cambió el pronóstico de las afeciones mentales crónicas, y aunque estos fármacos son útiles para mejorar la calidad de vida del paciente psiquiátrico se asocian con una amplia gama de efectos adversos entre los que se encuentran los trastornos del movimiento.⁷

Tabla 1. Características clínicas de los enfermos incluidos en este estudio ($n = 64$).

| | Con trihexifenidilo (n = 36) | Sin trihexifenidilo (n = 28) | Valor de p |
|----------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------|
| Edad, media (DE; rango) | 44.4 años (9.6; 21-63) | 42.6 años (12; 24-74) | 0.529 |
| Sexo masculino, n (%) | 19 (52.8) | 18 (64.3) | 0.363 |
| Diagnóstico psiquiátrico | | | |
| Esquizofrenia | n (%) | n (%) | |
| 30 (83.3) | 25 (89.3) | 0.505 | |
| Psicosis paranoide | 3 (8.3) | 0 | - |
| Trastorno alucinatorio orgánico | 1 (2.8) | 2 (7.1) | 0.421 |
| Paranoia involuntiva | 1 (2.8) | 0 | - |
| Psicosis maníaco-depresiva | 1 (2.8) | 1 (3.6) | 0.859 |
| Tiempo de evolución, media (DE; rango), años | 11.9 (8.9; 1-39) | 10 (5.3; 1-17) | 0.349 |
| Trihexifenidilo, media (DE) | | | |
| Dosis, mg | 4.7 (1.6) | - | - |
| Tiempo de tratamiento, meses | 69.6 (47.2) | - | - |
| Decanoato de flufenacina, media (DE; rango) | | | |
| Dosis, mg | 21.9 (5.5; 12.5-25) | 24.1 (3.3; 12.5-25) | 0.062 |
| Tiempo de tratamiento, meses | 78.6 (86.2) | 57 (64.1) | 0.257 |
| Frecuencia promedio (rango) | Cada 2 semanas (1-4) | Cada 2 semanas (1-3) | 0.876 |
| Otro neuroléptico, n (%) | 20 (55.6) | 12 (42.9) | 0.439 |

DE: Desviación estándar.

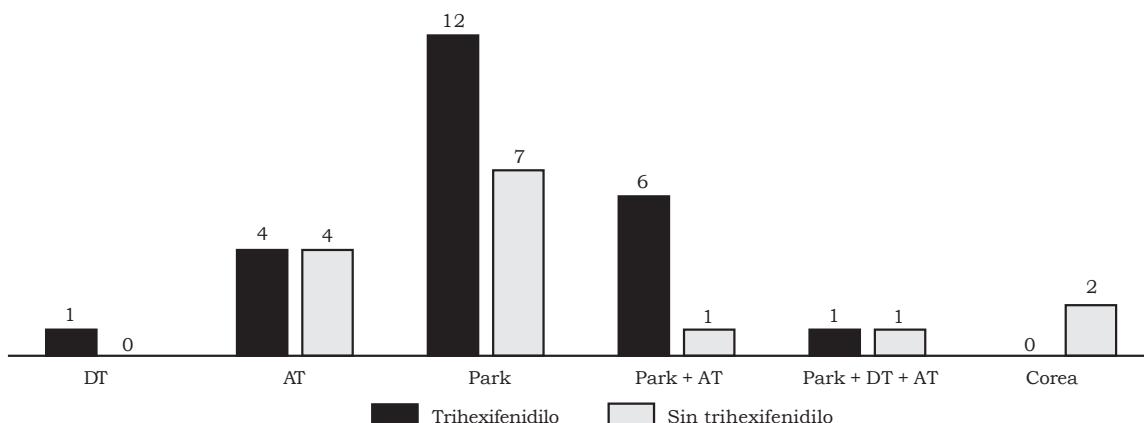


Figura 1. Frecuencia de trastornos del movimiento en relación con la medicación anticolinérgica. DT: discinesias tardías. AT: acatisia tardía. Park: Parkinsonismo.

Tabla 2. Influencia de las variables estudiadas sobre la presencia de trastornos del movimiento.

| Variable | Sin trastornos del movimiento (n = 25) | Con trastornos del movimiento (n = 39) | Valor de p |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|------------|
| Edad, media (DE; rango) | 42 (10) | 44.6 (11) | 0.341 |
| Sexo masculino, n (%) | 15 (60) | 22 (56.4) | 0.777 |
| Trihexifenidilo, media (DE) | 15 (38.5) | 24 (61.5) | 0.294 |
| Dosis, mg | 1.9; 2.4 | 3.1; 2.9 | 0.074 |
| Tiempo de tratamiento, meses | 31.5; 39.5 | 44; 54.8 | 0.239 |
| Decanoato de flufenacina, media (DE ; rango) | | | |
| Dosis, mg | 23.5; 4.1 | 22.4; 5.1 | 0.365 |
| Tiempo de tratamiento, meses | 55.3; 36.5 | 78 ; 94.4 | 0.257 |
| Frecuencia promedio (rango) | 2.36 | 2.21 | 0.389 |
| Otros neurolépticos, n (%) | 12 (48) | 20 (51.3) | 0.570 |

Con la llegada de los antipsicóticos atípicos se creó un gran optimismo en relación con la desaparición de los efectos extrapiramidales secundarios. Sin embargo, aunque mejor tolerados la mayoría de ellos no están exentos de efectos colaterales.⁸

En países del tercer mundo donde los costos de estos medicamentos los hacen inalcanzables para el paciente común es necesario continuar con el uso de los NL clásicos y en el mejor de los casos se indican esquemas de tratamiento que combinan fármacos clásicos con los atípicos. En particular, en enfermos con dificultad para cumplir con las indicaciones médicas una opción terapéutica disponible son los NL de depósito.⁸

La aparición de TM inducidos por NL representa un problema frecuente en la práctica clínica psiquiátrica y neurológica. De acuerdo con algunas investigaciones la frecuencia oscila entre 30-60% de los enfermos tratados con NL clásicos.⁹ En el presente estudio 60.9% de los pacientes evaluados presentaba alguna manifestación de disfunción extrapiramidal y las más frecuente fue el parkinsonismo; las restantes como la acatisia, la corea y la DT tuvieron una frecuencia inferior. La prevalencia de parkinsonismo asociado NL clásicos varía entre el 20-66% de los enfermos tratados con NL.¹⁰⁻¹² En la serie de casos estudiados 48.7% (19 pacientes) tenían manifestaciones parkinsonianas.

Nuestro estudio muestra los resultados de la observación de pacientes psicóticos crónicos tratados con Decanoato de flufenacina y trihexifenidilo indicado simultáneamente desde el inicio del tratamiento para la profilaxis de las TM. A pesar de no haber existido diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de casos que presentaron TM y los que no presentaron, si es de destacar que en el primer grupo fue más frecuente el uso del anticolinérgico y tanto la dosis como el tiempo de exposición fueron mayores.

No encontramos referencias similares, en cuanto a la combinación de decanoato de flufenacina y trihexifenidilo, por lo cual resulta difícil establecer comparaciones. Por otro lado, en este trabajo no es posible asociar exclusivamente la presen-

cia de TM al decanoato ya que casi la mitad de los enfermos eran tratados con algún otro NL clásico.

Las referencias internacionales en la experiencia del uso de otros anticolinérgicos con el mismo objetivo planteado para nuestra investigación nos permiten establecer conclusiones parciales. La indicación de fármacos anticolinérgicos como profilaxis a los TM inducidos por NL es controversial,^{3,4} los beneficios a largo plazo son cuestionables y están asociados a diversos efectos adversos en el sistema nervioso entre los que se incluyen el deterioro cognitivo¹³ y el empeoramiento de las DT.³ Una vez que los TM son evidentes algunos estudios apoyan el uso de los anticolinérgicos en el tratamiento del parkinsonismo durante un periodo no mayor de tres meses^{11,14} y en las distonías tardías.¹⁵ En el caso de las DT la indicación no es clara, al respecto Soares y McGrath¹⁶ en una revisión que incluyó 71 fuentes bibliográficas, realizada con el objetivo de determinar si el uso o la interrupción de los fármacos anticolinérgicos es clínicamente efectivo, concluyeron que no es posible afirmar que los anticolinérgicos sean útiles en el tratamiento de las DT inducida por NL.

Por otro lado, Rosenheck¹⁷ en una revisión sobre el tema encuentra algunas evidencias a favor de la prescripción de anticolinérgicos junto a un NL como el haloperidol y concluye que puede resultar tan efectivo como el tratamiento con NL de segunda generación en cuanto a perfil de prevención de TM tardíos y específicamente en la prevención del parkinsonismo.

La selección de pacientes para la profilaxis con anticolinérgicos de los TM debe ser juiciosa; considerando factores como la edad, la dosis y potencia de los fármacos antipsicóticos prescritos, si existió el antecedente de manifestaciones extrapiramidales inducidas por fármacos, el estatus cognitivo del enfermo y si existen otras comorbilidades no neurológicas. Por otro lado, la suspensión de la profilaxis debe de intentarse una vez que el tratamiento inicial haya sido completado, si el paciente se encuentra libre de síntomas conductuales y si la prescripción de la medicación antipsicótica se ha estabilizado.¹⁸

CONCLUSIÓN

Si bien nuestra muestra es reducida, en el grupo de enfermos evaluados no se evidenció la utilidad del trihexifenidilo en la profilaxis de TM y los enfermos permanecen medicados por largos periodos de tiempo.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No existieron.

REFERENCIAS

1. Jesiæ MP, Jesiæ A, Filipoviæ JB, Zivanoviæ O. Extrapyramidal syndromes caused by antipsychotics. *Med Pregl* 2012; 65: 521-6.
2. Rashkis HA, Smarr ER. Protection against reserpine-induce parkinsonism. *Am J Psychiatry* 1957; 113: 1116.
3. Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC. Anticholinergics in the era of atypical antipsychotics: short-term or long-term treatment? *J Psychopharmacol* 2012; 26: 1167-74.
4. Cancelli I, Beltrame M, Gigli GL, Valente MI. Drugs with anticholinergic properties: cognitive and neuropsychiatric side-effects in elderly patients. *NeurolSci* 2009; 30: 87-92.
5. Straker M. Clinical factors in tardive-dyskinesia. *Psychiatr J Univ Ott* 1980; 5: 28-33.
6. Lang AE, Fahn S. Assesment of Parkinson's disease. Quantification of neurological deficit. T Munsat Stoneham, Butterworths; 1989, p. 285-309.
7. Ayd FJ Jr. A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *J Am Med Assoc* 1961; 175: 1054-560.
8. Bressan RA, Jones HM, Pilowsky LS. Atypical antipsychotic drugs and tardive dyskinesia: relevance of D2 receptor affinity. *J Psychopharmacol* 2004;18: 124-7.
9. Claxton KL, Chen JJ, Swope DM. Drug-Induced Movement Disorders. *Journal of Pharmacy Practice* 2007; 20: 415-29.
10. Janno S, Holi M, Tuisku K, Wahlbeck K. Prevalence of neuroleptic-induced movement disorders in chronic schizophrenia inpatients. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 160-3.
11. Susatia F, Fernandez HH. Drug-Induced Parkinsonism. *Current Treatment Options in Neurology* 2009; 11: 162-9.
12. Halliday J, Farrington S, Macdonald S, Mac Ewan T, Sharkey V, McCreadie R. Nithsdale Schizophrenia Surveys 23: movement disorders: 20-year review. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 422-7.
13. Cancelli I, Beltrame M, Gigli GL, Valente M. Drugs with anticholinergic properties: cognitive and neuropsychiatric side-effects in elderly patients. *NeurolSci* 2009; 30: 87-92.
14. Wirshing WC. Movement disorders associated with neuroleptic treatment. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 15-18.
15. Saifee TA, Edwards MJ. Tardive movement disorders: a practical approach. *Practical Neurology* 2011; 11: 341-8.
16. Soares KVS, McGrath JJ. Medicamentos anticolinérgicos para la discinesia tardía inducida por neurolépticos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
17. Rosenheck RA. Open forum: effectiveness versus efficacy of second generation antipsychotics: haloperidol without anticholinergics as a comparator. *Psychiatr Serv* 2005; 56: 85-92.
18. Keepers GA, Casey DE: Use of neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms to predict future vulnerability to side effects. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 85-9.