



## Discinesia tardía, aspectos fisiopatológicos y tratamiento

### Tardive dyskinesia, pathophysiological aspects and treatment

REYES A ZERPA URDANETA<sup>1\*</sup>, MARGARITA SALAZAR-BOOKAMAN<sup>2\*\*</sup>

#### Resumen

La discinesia tardía es un efecto adverso relativamente frecuente, ocasionado por el uso de fármacos antipsicóticos, aunque otros medicamentos que tienen como mecanismo de acción el bloqueo dopaminérgico, también son capaces de producir esta grave complicación. Se caracteriza por movimientos estereotipados de la boca, la lengua, que pueden estar asociados a distonías, temblor, acatisia, movimientos coreicos y alteraciones sensitivas como dolor y parestesias. Esto genera en el paciente incapacidad y alejamiento social. Se presenta una revisión de la literatura con la finalidad de actualizar los conocimientos con relación a esta patología, en especial los relacionados a la epidemiología, fisiopatología y algunos aspectos del tratamiento.

**Palabras clave:** Discinesia tardía, fármacos antipsicóticos, neurolépticos. Antipsicótico atípicos, Valbenazina, Tetrabenazina

#### Abstract

Tardive dyskinesia is a relatively common adverse effect caused by antipsychotic drugs. However, other medications that act through dopaminergic blockades are also capable of producing this serious complication. It is characterized by stereotyped movements of the mouth and tongue, which may be associated with dystonia, tremor, akathisia, choreic movements, and sensory disturbances such as pain and paresthesia. This causes disability and social withdrawal in the patient. The literature is reviewed, especially its epidemiology, pathophysiology, and some aspects of treatment.

**Keywords:** Tardive dyskinesia, antipsychotic drugs, neuroleptics. Atypical antipsychotics, Valbenazine, Tetrabenazine

\*Especialista en Medicina Interna, Medicina Crítica. MSc Farmacología UCV, Docente del Instituto de Ciencias de la Salud. UMBV. Venezuela. Correspondencia: zerpara19@gmail.com. \*\*Catedra de Farmacología, Facultad de Farmacia, UCV

Orcid: [0009-0001-0653-376X](https://orcid.org/0009-0001-0653-376X)

[0000-0002-4439-9856](https://orcid.org/0000-0002-4439-9856)

DOI: [10.54305/RFFUCV.2025.88.1-2.4](https://doi.org/10.54305/RFFUCV.2025.88.1-2.4)

Disponible: [http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev\\_ff](http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff)

Recepción: 19/04/2025

Aprobación: 22/04/2025

Rev. Fac. Farmacia 88(1): 26-41. 2025

## Introducción

La discinesia es un trastorno incapacitante del movimiento asociado al uso de fármacos antipsicóticos, neurolépticos atípicos y aquellos usados en el tratamiento de los trastornos gastrointestinales que tengan la capacidad de bloquear los receptores dopaminérgicos D2. Se presenta por el uso prolongado de este tipo de medicamentos y el riesgo comienza a partir de los 3 a 4 meses de uso continuo de la medicación antipsicótica (Barberán y col., 2014). No todos los pacientes que toman estos medicamentos desarrollan el cuadro de discinesia y no se conoce la razón de este hecho. Las alteraciones motoras extrapiramidales se pueden producir al inicio del tratamiento con fármacos antipsicóticos, tal es el caso, de las discinesias agudas, como son, los parkinsonismos y la acatisia. La discinesia tardía se puede presentar clínicamente de diversas maneras y se convierte en un cuadro clínico grave de muy difícil tratamiento y con una afectación importante de la calidad de vida del paciente y un pronóstico muy ominoso.

La discinesia tardía se refiere a movimientos involuntarios repetitivos de la mandíbula, los labios y la lengua, tales como sacar la lengua y chasquear, fruncir los labios y chasquear, realizar movimientos masticatorios. También se describen movimientos involuntarios rápidos y espasmódicos (Corea) o lentos y retorcidos de los brazos y las piernas (atetosis) (NINDS, 2012; NORD, 2014). El diagnóstico de la enfermedad se realiza de modo clínico y se fundamenta en el hecho del consumo del medicamento antipsicótico por más de tres meses y la aparición de los síntomas ya descritos, además de la realización de exámenes de laboratorio e imágenes que permitan descartar otras patologías.

La segunda generación de fármacos antipsicóticos como el aripiprazol, quetiapina, risperidona, clozapina, olanzapina y ziprasidona, han desplazado a los viejos antipsicóticos en el tratamiento de los pacientes hospitalizados y ambulatorios. Se ha planteado que estos nuevos fármacos deberían mejorar los trastornos extrapiramidales que habitualmente aparecen en los pacientes tratados con neurolépticos, ya que los antipsicóticos atípicos tienen menor riesgo de producir estos efectos adversos. En un estudio de la epidemiología de la discinesia tardía Tarsy y Baldesari (2006), para aquel momento reportaron una disminución del riesgo para las distonías agudas y el parkinsonismo, mientras que para la acatisia y el síndrome neuroléptico maligno el riesgo era variable y para el momento del estudio, el riesgo de desarrollar discinesia tardía estaba declinando, aunque los autores consideraron muy temprano para llegar a una conclusión definitiva. Otro estudio analizó la frecuencia con que se presenta la discinesia tardía en los pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos y es variable. Analizando el tratamiento con cualquier tipo de antipsicóticos, la frecuencia es de 25,3%, mientras que la incidencia para los antipsicóticos de primera generación fue de 30% y en los pacientes tratados con antipsicóticos de segunda generación, o atípicos, es de 20% (Carbon y col., 2017).

El riesgo de discinesia tardía usando los fármacos que combinan efectos antagonistas del receptor D2/antagonista de los receptores de serotonina o agonistas parciales del receptor D2 es menor, en comparación con el riesgo que tiene el paciente que usa los antagonistas de los receptores D2 o antipsicóticos típicos o de primera generación. Esta afirmación

continuó siendo objeto de controversia, por lo que se realizó un nuevo metaanálisis de estudios aleatorios controlados. La finalidad del estudio fue estimar el riesgo relativo de discinesia tardía y comparar los antipsicóticos de primera generación o típicos con los de segunda generación o atípicos (Carbon y col., 2018), también, se compararon entre sí los antipsicóticos de segunda generación o atípicos. La incidencia anualizada de discinesia tardía fue de 6,5 % en los pacientes que recibieron los antipsicóticos de primera generación o típicos contra 2,6 % en los pacientes tratados con antipsicóticos de segunda generación o atípicos; el resultado es independiente de la dosis de antipsicótico de primera generación usada. Este estudio sugiere que entre los antipsicóticos de segunda generación o atípicos la olanzapina y el aripiprazol poseen un menor riesgo de producir discinesia tardía cuando se comparan los antipsicóticos de segunda generación entre sí.

Existe una serie de factores de riesgos de sufrir la discinesia tardía, la edad es uno de los más importantes. A medida que se avanza en edad el riesgo de sufrir discinesia se incrementa, pero también es importante que en cuanto a la forma de presentación clínica hay un predominio de las formas coreicas sobre las distónicas. Por esta razón la forma más común en ancianos es la discinesia bucolingual mientras que en las personas jóvenes predominan las distonías, siendo más generalizada mientras más joven es el paciente (Venegas y col., 2003; Micó Segura y col., 2017).

Las discinesias se presentan con más frecuencia en los pacientes del sexo femenino, y esto es más cierto cuando se habla de la discinesia bucolingual. La patología es más común en pacientes

que tengan familiares que padezcan de discinesia (Yassa y Ananth, 1981). Es controversial el planteamiento de algunos investigadores que la discinesia tardía se presenta con más frecuencia en pacientes con patología neurológica y requieren, por alguna razón, el uso de antipsicóticos. Está claramente demostrado que la frecuencia de discinesia en pacientes VIH positivos con SIDA que requieren el uso de fármacos antipsicóticos es mayor (Barnes, 1987). En los pacientes con patología psiquiátrica la discinesia tardía se presenta con más frecuencia en aquellos que sufren de alteraciones del estado del ánimo como la depresión psicótica y el trastorno bipolar. En el caso de la esquizofrenia, su incidencia es intermedia en relación a otras patologías psiquiátricas (Barnes, 1987).

La diabetes mellitus es un factor de riesgo muy elevado para la aparición de discinesia tardía, de hecho, la diabetes por sí sola es capaz de producir discinesia, especialmente la bucolingual (Ganzini y col., 1991). La aparición de la discinesia aguda al inicio del tratamiento es un factor de riesgo que anuncia la aparición de discinesia tardía (Kane y col., 1988). El tabaquismo, en especial el consumo de más de 20 cigarrillos al día es un factor de riesgo para el desarrollo de discinesia tardía. Se sabe que la nicotina inhibe la recaptación de dopamina y agota las vesículas que la almacenan disminuyendo su liberación y potenciando el efecto neuroléptico; además, incrementan la concentración local de radicales libres de oxígeno produciendo lesión neuronal local (Nilsson y col., 1997).

La terapia electroconvulsiva puede ser causa de discinesia (Kane y col., 1988). En algunos pacientes no es posible establecer una relación entre la discinesia y el uso de fármacos antipsicóticos, en estos casos

se considera a la discinesia tardía como idiopática y representan del 1 al 5% de las discinesias (López Gómez, 2020; Kane y Smith, 1982). Se ha observado una mayor frecuencia de discinesia tardía en pacientes afroamericanos (Awartz y col., 1998), reportándose incidencias tan altas como 47% en pacientes afroamericanos contra 26% en pacientes Caucásicos (Lindamer y col., 1999). No existe una razón clara que explique estas diferencias. No está claro si los pacientes de raza negra sufren de algún defecto congénito o enzimático, lo que parece estar claro, es que en este grupo de pacientes se administran mayores dosis de antipsicóticos con relación a los pacientes Caucásicos. De este planteamiento se concluye que los pacientes afroamericanos que requieran antipsicóticos deben ser, en lo posible, tratados con fármacos atípicos o de segunda generación tales como la olanzapina y la risperidona (García Campayo y Alda, 2003).

Los fármacos que se han asociado a la aparición de discinesia tardía son fundamentalmente los que afectan la transmisión dopaminérgica. En este grupo tenemos los antipsicóticos (neurolepticos y atípicos), los inhibidores de la recaptación de serotonina, los bloqueantes de los canales de calcio, los agentes procinéticos que modifican la motilidad gastrointestinal, los antidepresivos tricíclicos, los anticonvulsivantes y los antiarrítmicos (Tabla I).

#### ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

La fisiopatología de la discinesia no se conoce exactamente, por lo que existen varias teorías para explicar su aparición. La primera es la denominada **Teoría de la hipersensibilidad y la**

**Tabla I.**

Fármacos relacionados con la aparición de discinesia tardía

FLUFENAZINA	TIORIDAZINA
CLOPRIMAZINA	HALOPERIDOL
ZUCLOPENTIXOL	OLANZAPINA
QUETIAPINA	SULPIRIDE
CLOZAPINA	CLOMIPRAMINA
AMITRIPTILINA	IMIPRAMINA
DESIPRAMINA	VENLAFAXINA
NIMODIPINA	NITRENDIPINA
NIFEDIPINA	DILTIAZEM
VERAPAMILLO	FLUNARIZINA
CINARIZINA	METOCLOPRAMIDA
TIETILPIPERAZINA	SERTRALINA
PAROXETINA	VENLAFAXINA
RESERPINA	ALFAMETILDOPA
CARBAMAZEPINA	FENITOÍNA
LAMOTRIGINA	ÁCIDO VALPROICO

**disponibilidad de la dopamina.** La teoría de la hipersensibilidad dopaminérgica postula que la exposición prolongada a antipsicóticos, que bloquean los receptores de dopamina, puede provocar que el cerebro se vuelva más sensible a la dopamina. Este fenómeno, conocido como hipersensibilidad, puede manifestarse como psicosis de rebote o síntomas motores anormales. Esta teoría plantea que la hipersensibilidad del receptor D2 de dopamina está relacionada con la aparición de la discinesia tardía y actualmente es la hipótesis con más amplia aceptación (Takeuchi y col., 2022). Se involucra a la vía nigroestriatal, que es una vía nerviosa dopaminérgica que conecta la sustancia negra (específicamente la pars compacta) con el estriado dorsal (que incluye el núcleo caudado y el putamen) en el cerebro, donde la dopamina modula la actividad neuronal y contribuye al control del movimiento. Es importante recordar, que para el efecto de

activación de la corteza motora cerebral existen dos vías: la vía directa que es estimuladora de la actividad motora cortical y que funciona por la estimulación de un receptor de dopamina tipo D1 y una indirecta, que tiene un efecto inhibitor sobre la actividad motora cortical y que, a su vez, es inhibida por la acción de la dopamina a través de la estimulación de un receptor dopaminérgico D2. En consecuencia, la dopamina tiene un efecto neto que es estimulador de la actividad motora de la corteza cerebral, su disminución a nivel de los núcleos de la base del cerebro se traduce en una menor actividad motora cortical que clínicamente se traduce en la bradicinesia, propia de la enfermedad de Parkinson o del uso de los fármacos con efecto bloqueante de los receptores de dopamina tipo D2. El bloqueo de los receptores D2 genera supersensibilidad de los receptores D2, en especial los presinápticos. Esto genera el incremento de la síntesis y liberación de dopamina (recambio de la dopamina), lo cual estimula a los receptores D1 de dopamina que se encuentran libres debido a la poca afinidad de los fármacos bloqueantes dopaminérgicos por estos receptores. La estimulación de la vía directa produce una activación intensa de la corteza motora generando hipercinesia, la cual se expresa clínicamente en las diversas formas de discinesia.

Varios argumentos apoyan esta hipótesis, el primero es que la discinesia tardía puede mejorar con el incremento de la dosis del antipsicótico, pero solo de manera temporal. Segundo los antipsicóticos de primera generación que bloquean con mayor afinidad los receptores D2 producen la discinesia tardía con más frecuencia que los antipsicóticos de segunda generación que tienen menos afinidad por y ocupan

menos receptores D2. En tercer lugar, en algunos estudios se ha demostrado que existe polimorfismo genético en los genes D2 y D3 del receptor de dopamina que predisponen a la aparición de discinesia tardía. Del mismo modo, se ha demostrado polimorfismo del gen del VMAT-2 (transportador vesicular-2 de monoaminas), que regula la movilización del neurotransmisor dopamina asociado a la aparición de discinesia tardía. Otro argumento es que el único tratamiento que ha mejorado la discinesia tardía justamente es el de los inhibidores de la VMAT-2 (Zai y col., 2018). Efectivamente, los inhibidores de VMAT-2, como la tetrabenazina y la valbenazina, han demostrado ser efectivos en la reducción de los síntomas de la discinesia tardía. Estos medicamentos funcionan al disminuir la cantidad de dopamina disponible en el cerebro, lo que ayuda a reducir los movimientos involuntarios que caracterizan la discinesia tardía.

#### TEORÍA DEL ANTAGONISMO DOPAMINA-SEROTONINA

Esta teoría está soportada por el efecto de los antipsicóticos atípicos como la clozapina que producen una menor incidencia de trastornos del movimiento. Los antipsicóticos atípicos más recientes, como risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol, son conocidos como antipsicóticos de segunda generación o atípicos. Estos medicamentos fueron desarrollados a partir de la década de 1990, con la clozapina como fármaco prototipo. Se caracterizan por su menor riesgo de efectos secundarios extrapiramidales y su mayor eficacia para tratar tanto los síntomas positivos como negativos de la psicosis. Se ha propuesto que la interacción

entre los sistemas serotoninérgicos (5-HT) y dopaminérgicos podría desempeñar un papel crucial en el mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos atípicos, ya que un bloqueo relativamente potente de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, junto con un antagonismo más débil de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>, es la única característica farmacológica común a la mayoría de los fármacos antipsicóticos atípicos. Esta denominada «hipótesis serotonina-dopamina» se ha convertido en un modelo útil para desarrollar nuevos fármacos antipsicóticos atípicos para lograr una eficacia antipsicótica superior con una menor incidencia de efectos secundarios extrapiramidales en comparación con los fármacos antipsicóticos de primera generación (AFG), como el haloperidol y la clorpromazina.

#### TEORÍA DE LAS ESPECIES REACTIVAS

Esta teoría propone que el uso prolongado de los antipsicóticos incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) que actúan como neurotoxinas. El recambio de la dopamina causado por el bloqueo dopaminérgico genera una serie de productos intermedios como el peróxido de hidrógeno y radicales libres de oxígeno, que producen la peroxidación de los ácidos grasos insaturados y daño de las membranas lipídicas y daño neuronal. Estudios genéticos sugieren una relación entre el polimorfismo Ala9/Val del gen de la superóxido dismutasa del manganeso (Mn-SOD) y la discinesia tardía. El polimorfismo Ala9/Val implica una sustitución de un aminoácido (alanina o valina) en la posición 9 de la proteína Mn-SOD. Los portadores de la variante Val9 se han asociado con una mayor susceptibilidad a desarrollar discinesia tardía (Cho y Lee, 2013).

#### TEORÍA DE LA INTERACCIÓN DOPAMINA-GABA

Los heterorreceptores de dopamina de las neuronas gabaérgicas ubicadas en el estriado anterior y el globo pálido externo al ser estimulados producen una acción inhibitoria gabaérgica, mientras que la estimulación de los receptores dopaminérgicos ubicados en la neurona gabaérgica del globo pálido interno y el estriado posterior genera una acción excitatoria gabaérgica. Los antipsicóticos bloquean ambos receptores dopaminérgicos, por lo tanto, las neuronas gabaérgicas del estriado anterior y del globo pálido externo son facilitadas, mientras que las neuronas del estriado posterior y del globo pálido interno son inhibidas. En un estudio de primates no humanos se ha demostrado que la facilitación de las neuronas gabaérgicas del estriado anterior y el globo pálido externo se asocia al parkinsonismo, mientras que la inhibición de la actividad gabaérgica en el estriado posterior y el globo pálido interno se asocia a hipercinesia. Por otro lado, el uso prolongado de la medicación antipsicótica puede causar daño a las neuronas gabaérgicas del estriado. Este daño hace que estas neuronas se hagan hipofuncionantes y desregulen el balance entre la vía indirecta y la directa (Waln y Jankovic, 2013). En contra de esta teoría está el hecho que el uso de agonistas del GABA no han mostrado ser un tratamiento muy efectivo en el tratamiento de la discinesia tardía.

#### TEORÍA DE LA DISOCIACIÓN RÁPIDA DEL COMPLEJO MEDICAMENTO ANTIPSICÓTICO/ RECEPTOR

La teoría de la disociación rápida del complejo medicamento antipsicótico/receptor propone que los antipsicóticos

atípicos se unen a los receptores D2 de dopamina con una menor afinidad y se disocian más rápidamente que los antipsicóticos típicos. El fármaco, por lo general un antipsicótico atípico, se une sólo brevemente al receptor dopaminérgico ejerciendo su efecto antidopaminérgico y se disocia rápidamente evitando los efectos adversos (K-off). Esta rápida disociación permite que la dopamina fisiológica se una y salga del receptor, lo que se cree que reduce la probabilidad de efectos secundarios extrapiramidales y la elevación de prolactina, que son más comunes con los antipsicóticos típicos. Esta propiedad se observa en los antipsicóticos atípicos y es una de las razones para apreciar menos efectos adversos extrapiramidales como rigidez, movimientos incontrolados y temblores (Vanegas y col., 2003; Micó Segura y col., 2017). Estos efectos secundarios son una consecuencia de la prolongada ocupación de los receptores D2 por parte de los antipsicóticos típicos. La velocidad de disociación de la quetiapina del complejo fármaco/receptor es 100 veces más rápida que la del haloperidol (Qayyum Rana y col., 2013).

#### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento de la discinesia tardía se enfoca en reducir la dosis o el uso de los antipsicóticos que la causan, y en tratar los síntomas con medicamentos como la tetrabenazina y la valbenazina, o en algunos casos con estimulación cerebral profunda. No se recomienda la suspensión total del antipsicótico porque esta acción puede agravar la discinesia, debido al incremento de la dopamina y de los receptores dopaminérgicos que, asociado a una disminución del bloqueo

dopaminérgico, exacerban los síntomas de la discinesia (Bergman y col., 2018). Se ha observado que los pacientes que por mejoría de su trastorno psiquiátrico han dejado el tratamiento antipsicótico, la discinesia no mejoró dos años después de retirar el tratamiento. Algunos pacientes pueden mejorar si el antipsicótico se suspende en las fases tempranas de la discinesia.

Al desarrollarse la discinesia es necesario cambiar el fármaco antipsicótico, en especial si se trata de uno típico (neuroléptico) se deberá utilizar uno atípico o de segunda generación. La clozapina se considera el fármaco de elección para el tratamiento de esta patología. La clozapina tiene muy poco o ningún efecto extrapiramidal debido a su perfil farmacológico. Es el antipsicótico más potente, que ejerce su efecto con poca ocupación de los receptores D2, actúa también sobre los receptores D4, tiene una gran selectividad por la vía mesolímbica y poca afinidad por las neuronas nigroestriatales y una acción antagonista sobre los receptores de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> y agonista parcial de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> mejorando la liberación de dopamina en zonas como el estriado.

La clozapina ha sido usada en el tratamiento de los trastornos del movimiento, tipo discinesia tardía, parkinsonismo, acatisia y los resultados muestran una mejoría de los cuadros clínicos mencionados, siendo la mejoría de la discinesia tardía y de la acatisia superior a la mejoría que se obtuvo del parkinsonismo en 18 semanas de tratamiento. La mejoría de las manifestaciones extrapiramidales sucedió antes de la mejoría de los síntomas psicóticos (Spivak y col., 1997; Small y col., 1987). El riesgo de usar la clozapina es la agranulocitosis. La clozapina debe

ser utilizada de forma continua, su retirada o suspensión se asocia a la reaparición de los síntomas de la discinesia tardía, fenómeno de rebote (Wittenberg y col., 1996; Shrivastava y col., 2009). En caso de no lograr mejoría se plantea el uso de los fármacos que depletan la dopamina, tales como tetrabenazina, deutetrabenazina y valbenazina. Estos compuestos son análogos sintéticos de la reserpina, sin los efectos cardiovasculares de este fármaco (bradicardia e hipotensión). Esto es debido a la incapacidad de la tetrabenazina y sus análogos de afectar los sistemas monoaminérgicos periféricos. Además, a diferencia de la reserpina, producen una acción más rápida, breve y menos intensa, lo que permite ajustar la dosis de modo más rápido y con menos riesgo (Pazos y Pascual, 2013).

Partiendo del concepto de que la discinesia tardía es causada por un estado de hiperactividad dopaminérgica, el mecanismo de acción de la **tetrabenazina** y sus análogos es disminuir la liberación de dopamina por parte del terminal nervioso, mediante la depleción de las vesículas que contienen el neurotransmisor monoaminérgico. Las vesículas vacías no liberan el neurotransmisor a la llegada del impulso nervioso. El vaciado de las vesículas se logra a través de la inhibición del transportador de monoaminas vesicular 2 (VMAT2) que es el encargado de introducir el neurotransmisor monoaminérgico al interior de la vesícula.

La tetrabenazina es un fármaco que se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Huntington y es el más efectivo en el tratamiento de la discinesia tardía. La deutetrabenazina y la valbenazina también están indicadas por ficha técnica en el tratamiento de la discinesia tardía. Existen

reportes importantes en la literatura sobre el uso de la tetrabenazina en el tratamiento de la discinesia tardía. Jankovic y Beach (1997) reportaron el uso de la tetrabenazina en 526 pacientes con trastornos hiperquinéticos del movimiento, de los cuales solo 400 pacientes fueron incluidos en el estudio, con un período de observación promedio de 29 meses, observándose una mejoría del 89,2% de 93 pacientes con estereotipia tardía y 80,5% de 82 pacientes con distonía tardía; en este estudio los efectos adversos más frecuentes fueron somnolencia (36,5%), parkinsonismo (28,5%), depresión (15%), insomnio (11%), nerviosismo, ansiedad (19,3%) y acatisia (9,5%). Los efectos adversos fueron controlados con la disminución de la dosis. Otro estudio interesante es el de Ondo y col. (1999) quienes grabaron en vídeo veinte pacientes con discinesia tardía (duración media = 43,7 meses) antes y después del tratamiento con tetrabenazina. Las cintas de vídeo aleatorias fueron calificadas con el subconjunto motor de la Escala de Movimiento Involuntario Anormal (AIMS) aplicada por evaluadores ciegos al estado previo o posterior al tratamiento. Los hallazgos mostraron que un paciente no toleró la tetrabenazina debido a la sedación. Los 19 restantes fueron evaluados después de una media de 20,3 semanas con una dosis media de tetrabenazina de 57,9 mg/día. Hubo mejoras significativas, disminución en las puntuaciones medias tanto en la autoevaluación AIMS del paciente 60,4%, como en el subconjunto motor 54,2% AIMS evaluado por los evaluadores ciegos en video. Los 19 pacientes continuaron tomando tetrabenazina después del estudio.

En conclusión, la tetrabenazina es capaz de mejorar más de la mitad de los pacientes que sufren de discinesia tardía. Los efectos adversos causados por el fármaco son

somnolencia (25%), parkinsonismo (15%), depresión (7%), acatisia (7%) y, en menor grado insomnio. Todos estos efectos adversos son reversibles y mejoran con la disminución de la dosis (Martín-Carrasco, 2010). La dosis de tetrabenazina se encuentra de 25-200 mg/día, dividida en tres tomas. Se recomienda administrar por vía oral, con una dosis inicio de 12,5 mg al día; y aumentar 12,5 mg a la semana, repartiendo la administración del fármaco en 3 dosis al día hasta alcanzar el control de los movimientos o hasta alcanzar la dosis bien tolerada, cualquiera sea esta.

La **deutetrabenazina** es un derivado de la tetrabenazina producto de la deuterización, ambos pertenecen al grupo de fármacos que inhiben el transportador de monoaminas vesicular 2 (VMAT2). Es una molécula estructuralmente relacionada con el deuterio (un isótopo pesado del hidrógeno) ubicado en posiciones clave, que ha sido evaluado con éxito frente a un placebo (Huntington Study Group, 2016). La deuteración prolonga la vida media, reduce la variabilidad del metabolismo y se traduce en una dosificación menos frecuente, una dosis diaria más baja y una mejor tolerabilidad. El estudio FIRST-HD (<http://clinicaltrials.gov> identificador [NCT01795859](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT01795859)) apoya el concepto de una eficacia similar de la deutetrabenazina con respecto a la tetrabenazina, pero con menos efectos adversos y una dosificación más fácil (Reilmann y col., 2016). La diferencia fundamental con el fármaco madre es su vida media un poco más prolongada, 9-10 horas vs. las 5-7 horas de la tetrabenazina. Esto permite la administración del fármaco cada 12 horas contra cada 8 horas como en el caso de la tetrabenazina. Una revisión reciente destaca el potencial de la deutetrabenazina y la valbenazina como

opciones terapéuticas valiosas para la discinesia tardía en diversas poblaciones. Ambos medicamentos demostraron mejoras significativas en las puntuaciones de la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS), lo que sugiere su eficacia en el manejo de los síntomas de la discinesia tardía. Además, mostraron perfiles de seguridad favorables, con bajas tasas de eventos adversos graves y sin un aumento significativo en la prolongación del intervalo QT, el parkinsonismo, la ideación suicida, ni la mortalidad (Golsorkhi y col., 2024).

La **valbenazina** es el resultado de la optimización de la tetrabenazina mediante la esterificación de un residuo de valina, lográndose un compuesto más estable desde el punto de vista farmacocinético. Es el único tratamiento recomendado por la FDA (*Food and Drug Administration*) para el tratamiento de la discinesia tardía (FDA, 2017). Entre los estudios más importantes que apoyan su uso en el tratamiento de la discinesia tardía está el Kinect 3 (Hauser y col., 2017). Este ensayo aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, de 6 semanas de duración, incluyó a pacientes con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno del estado de ánimo que presentaban discinesia tardía moderada o grave. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1:1 a placebo una vez al día, valbenazina 40 mg/día o valbenazina 80 mg/día. El criterio principal de valoración de la eficacia fue el cambio desde el inicio hasta la semana 6, comparando los tres grupos usando la puntuación de discinesia de la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS) (*ítems 1 a 7*) según la observación de evaluadores ciegos de videos de los pacientes. La población estudiada incluyó

a 225 participantes de los cuales 205 completaron el estudio. Aproximadamente el 65% de los participantes tenían esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, y el 85,5% estaban recibiendo antipsicóticos concomitantes. El cambio de la media de los cuadrados mínimos desde el inicio hasta la semana 6 en la puntuación de discinesia de la AIMS fue de -3,2 para el grupo de 80 mg/día, en comparación con -0,1 para el grupo placebo, una diferencia significativa. La puntuación de la discinesia de la AIMS también se redujo en el grupo de 40 mg/día (-1,9 vs. -0,1 del grupo placebo). La incidencia de eventos adversos fue consistente con estudios previos.

La administración diaria de valbenazina mejoró significativamente la discinesia tardía en los participantes con esquizofrenia subyacente, trastorno esquizoafectivo o trastorno del estado de ánimo. La valbenazina fue generalmente bien tolerada y el estado psiquiátrico se mantuvo estable. Marder y col. (2019) llevaron a cabo un estudio abierto de 48 semanas, con un período de descanso de 4 semanas. La dosis se inició con 40 mg/día y se aumentó a 80 mg/día en la semana 4 según la eficacia y la tolerabilidad. Se aplicaron métodos de seguridad estándar, incluido el informe de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE). Los resultados fueron satisfactorios con mejoría de los síntomas de la discinesia con ambas dosificaciones de 80-40 mg con una buena tolerancia a la medicación.

Las diferencias de la valbenazina con la tetrabenazina radican en su vida media de 15-22 horas, mucho más prolongada que la de la tetrabenazina, lo que permite la administración una vez al día. Por otro lado, a diferencia de otros inhibidores del VMAT-2 que tienen múltiples metabolitos,

la valbenazina tiene un solo metabolito y se espera que produzca menos efectos secundarios que la deutetabenazina o la tetrabenazina. También, existe una diferencia en cuanto a los efectos adversos, la valbenazina produce menos sedación y depresión que la tetrabenazina y una menor tendencia al suicidio. La deutetabenazina y la tetrabenazina están contraindicados en los pacientes que tengan insuficiencia hepática, los que reciban tratamiento con reserpina e inhibidores de la monoamino oxidasa. La valbenazina se puede usar en pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (Takeuchi y col., 2022). Hasta ahora, en Venezuela no se dispone de ninguno de estos medicamentos para el tratamiento de la discinesia tardía.

Se han utilizado **anticolinérgicos**, antagonistas de los receptores M1 de acción central como el trihexifenidilo y el biperideno, en el tratamiento de la discinesia tardía. Existen pocos estudios controlados con placebo y éstos no demuestran la efectividad de los anticolinérgicos. Por otro lado, algunos autores consideran el tratamiento sistemático con fármacos anticolinérgicos como inútil, incluso peligroso, y si hay que emplearlo, el tratamiento no debe exceder los seis meses (Silver y col., 1995; Double y col., 1993; Vanegas y col., 2003).

Los **anticonvulsivantes** como el levetiracetam, un fármaco antiepiléptico de segunda generación ampliamente utilizado para diversos tipos de convulsiones, también ha sido utilizado en el tratamiento de la discinesia tardía. Generalmente no presenta efectos adversos graves, salvo problemas psiquiátricos, y presenta interacciones farmacocinéticas bastante limitadas con otros fármacos antiepilépticos. En los

estudios donde se utilizó este fármaco los grupos tratados con levetiracetam obtuvieron 43,5% y 44% menos puntajes en la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS), además de 44% menos puntajes de discinesia y 26% de mejoría en la Escala de Impresión Global Clínica (Qayyum Rana y col., 2013). Otro anticonvulsivante usado con éxito en la discinesia tardía es la zonisamida, un derivado del benzisoxazol (1,2-benzoxazol-3-ilmetanosulfonamida, ZNS). La zonisamida actúa bloqueando los canales neuronales de sodio dependientes de voltaje y los canales de calcio activados por bajo voltaje.

La **vitamina E** funciona en el organismo como un basurero (*scavenger*) de radicales libres de oxígeno y podría actuar como tal a nivel del sistema nervioso central, en situaciones donde existen procesos metabólicos con sobreproducción de especies reactivas de oxígeno y evitar la neurotoxicidad. La suplementación con vitamina E se ha evaluado como tratamiento de la discinesia tardía. Lohr y Caligiuri (1996) realizaron un estudio controlado, doble ciego, treinta y cinco pacientes completaron el estudio. Diecisiete de los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 800 UI de vitamina E dos veces al día y 18 fueron asignados a placebo durante 2 meses. Veintinueve pacientes tenían un diagnóstico de esquizofrenia y 6 de trastorno del estado de ánimo. Los pacientes fueron evaluados utilizando versiones modificadas de la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (mAIMS), la Escala de Simpson-Angus para efectos secundarios extrapiramidales y la Escala Breve de Calificación Psiquiátrica. Además, un subgrupo de 23 pacientes fue evaluado utilizando mediciones instrumentales de discinesia. Tanto en

la evaluación instrumental como en la mAIMS, la reducción general de la mAIMS en el grupo activo fue del 24%, y 5 (29%) de 17 pacientes tuvieron una reducción de la puntuación superior al 33%. Se observó una mayor reducción de la puntuación media de la mAIMS (35%) con vitamina E en el subgrupo de pacientes con discinesia tardía de 5 años de duración o menos, en comparación con la reducción (11%) en pacientes con discinesia tardía durante más de 5 años. Este grupo llegó a la conclusión que la vitamina E parece ser eficaz en reducir la gravedad de la discinesia tardía, especialmente en pacientes que habían tenido discinesia tardía durante 5 años o menos. Dabiri y col. (1996) evaluaron el uso de la vitamina E en once pacientes con discinesia tardía que fueron tratados en un estudio doble ciego con vitamina E o placebo durante 12 semanas. Se determinaron las puntuaciones en la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS) antes y después del tratamiento. Los pacientes que recibieron vitamina E mostraron una reducción significativa en su puntuación en la escala AIMS, pero los que recibieron placebo no mostraron cambios significativos. La vitamina E tuvo un efecto beneficioso incluso para los pacientes cuya discinesia tardía era leve y los de larga duración. Otros autores han concluido que la vitamina E usada en el tratamiento de la discinesia tardía no mejora los síntomas, pero si pudiera evitar el agravamiento del cuadro clínico, lo que sugiere un beneficio preventivo (Adler y col., 1999; Soares y McGrath, 2008).

**El 5'-fosfato de piridoxal (P5P) o vitamina B6** funciona como coenzima en la transformación metabólica que involucra a diversos neurotransmisores, dopamina, GABA y serotonina. Esta vitamina también ha

sido usada en el tratamiento de la discinesia tardía. La base para su administración es, su participación en la transformación metabólica en los neurotransmisores involucrados en la generación de la enfermedad. Además, la vitamina B6 puede funcionar como basurero (*scavenger*) de la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno y evitar la neurotoxicidad. Lerner y col. (2001) realizaron un estudio con quince pacientes hospitalizados con esquizofrenia que cumplían los criterios de diagnóstico de investigación para discinesia tardía. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento con vitamina B6 o con placebo durante 4 semanas en un estudio cruzado, doble ciego. Se utilizó la Escala de Calificación de Síntomas Extrapiramidales para evaluar a los pacientes semanalmente. Los resultados indicaron que las puntuaciones medias en las subescalas de parkinsonismo y movimiento discinético de la Escala de Calificación de Síntomas Extrapiramidales fueron significativamente mejores en la tercera semana de tratamiento con vitamina B6 que durante el período de placebo. Los investigadores concluyeron que la vitamina B6 parece ser eficaz en reducir los síntomas de discinesia tardía. Venegas y col. (2006) publicaron un estudio donde la piridoxina no fue superior al placebo en el tratamiento de la discinesia tardía. En este estudio se distribuyó al azar a 28 pacientes portadores de discinesia tardía severa y refractaria al tratamiento habitual. Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos que recibieron piridoxina (500 mg/día) o placebo por 4 semanas, siguiendo un periodo de lavado de 7 días tras los cuales ambos grupos se cruzaron, manteniendo el tratamiento por 4 semanas adicionales. Se utilizó la escala AIMS para evaluar a cada paciente en las semanas 2 y 4 de cada etapa del

estudio. La piridoxina fue bien tolerada y no hubo efectos adversos en el periodo de estudio. La principal crítica a los estudios que han reportado mejoría con el uso de la vitamina B6, es el poco número de pacientes estudiados. Hasta ahora no se ha podido establecer la dosis ni la duración del tratamiento, también hay que tomar en cuenta que la administración prolongada de más de 1000 mg/día de la vitamina B6 puede producir neuropatía periférica (Muench y Hamer, 2010).

**Ginkgo biloba 761.** Los extractos de esta planta tienen propiedades antioxidantes y con actividad de basurero (*scavenger*) para las especies reactivas de oxígeno. Ha sido probado en el tratamiento de la discinesia tardía. El ginkgo biloba 761 fue utilizado en un estudio doble ciego, aleatorio, controlado con placebo, donde participaron 157 pacientes esquizofrénicos hospitalizados con discinesia tardía, por un período de 12 semanas. Resultó que el grupo tratado mostró una mejoría muy significativa frente al grupo control (Zhang y col., 2011). Por ahora no existe suficiente evidencia para considerar al ginkgo biloba 761 en el tratamiento de la discinesia tardía (Ricciardi y col., 2019).

**La melatonina** también ha sido implicada en el tratamiento de la discinesia tardía. El fundamento para su uso es que en esta patología existe un estado de hipersensibilidad del receptor dopaminérgico y un elevado estrés oxidativo que genera toxicidad nigroestriatal. Se ha demostrado que la melatonina inhibe la liberación de dopamina en áreas específicas del sistema nervioso central de mamíferos (hipotálamo, hipocampo, bulbo raquídeo-protuberancia y retina) y, además, ejerce actividades antidopaminérgicas en el cuerpo estriado. La melatonina puede modular las

vías dopaminérgicas implicadas en los trastornos del movimiento en humanos. Así, en pacientes con Parkinson, la melatonina puede, por un lado, exacerbar los síntomas (debido a su supuesta interferencia con la liberación de dopamina) y, por otro, proteger contra la neurodegeneración (gracias a sus propiedades antioxidantes y sus efectos sobre la actividad mitocondrial). La interacción de la melatonina con el sistema dopaminérgico puede desempeñar un papel significativo en el arrastre no fótico y fótico del reloj biológico, así como en el ajuste fino de la coordinación motora en el cuerpo estriado. Estas interacciones y la naturaleza antioxidante de la melatonina pueden ser beneficiosas en el tratamiento de trastornos relacionados con la dopamina como la discinesia tardía (Zisapel, 2021). Shamir y col. (2001) estudiaron el efecto de la melatonina en la discinesia tardía. Lo hicieron mediante un estudio cruzado, doble ciego, controlado con placebo y evaluaron la eficacia de 10 mg/día de melatonina durante 6 semanas en 22 pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar. El resultado principal fue el cambio con respecto al valor inicial en la puntuación de la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS). Se evidenció una disminución (media  $\pm$  D.E.) en la puntuación de la AIMS de  $2,45 \pm 1,92$  para el grupo de melatonina y de solo  $0,77 \pm 1,11$  para el grupo de tratamiento con placebo ( $P < 0,001$ ). No se observó eventos adversos ni efectos secundarios. Se concluyó que la melatonina es eficaz en el tratamiento de la discinesia tardía. En la actualidad la evidencia existente no permite recomendar a la melatonina como terapia de la discinesia tardía (Ricciardi y col., 2019).

**Las benzodiazepinas**, y en especial el clonazepam, han sido utilizadas en el tratamiento de la discinesia tardía. Por lo

general se utiliza como una terapia asociada a la clozapina. Inicialmente se utilizó para generar sedación y efecto miorrelajante en el paciente, posteriormente se ha planteado que las benzodiazepinas corregirán las alteraciones de la inervación gabaérgica en el cuerpo estriado. La revisión de la literatura no revela trabajos que demuestren la mejoría de la discinesia tardía en pacientes tratados con benzodiazepinas (Bergman y col., 2018). Por otro lado, es importante tener en cuenta la pérdida de su efectividad por tolerancia, el poder adictivo de las benzodiazepinas, el síndrome de retirada y los efectos adversos como la sedación y ataxia, que limitan su utilidad clínica.

La **toxina botulínica**, bloquea la transmisión sináptica en la placa motora y su administración a nivel muscular produce una quimiodenervación que impide la contracción muscular relajando aquellos grupos musculares que se contraen anormalmente. Se utiliza en aquellos casos de la enfermedad que tiene una afectación más focal.

#### INTERVENCIONES NO-FARMACOLÓGICAS

La estimulación cerebral profunda y la terapia electroconvulsiva han sido utilizadas en el tratamiento de la discinesia tardía. La mayoría de los trabajos reportados se refieren a casos clínicos aislados y algunas series de pacientes, no muy grandes, que han mostrado resultados satisfactorios. Por ahora, la calidad de los trabajos no facilita llegar a una conclusión que permita recomendarlo como tratamiento de la discinesia tardía.

En conclusión, la discinesia tardía es un cuadro clínico que complica el uso de los antipsicóticos. Cuando se deja evolucionar

sin ningún tipo de tratamiento el pronóstico es muy malo, cuando esto sucede los síntomas no revierten y su intensidad no se atenúa. El uso de antipsicóticos atípicos y los compuestos que depletan a la dopamina producen mejoría del cuadro clínico, pero raramente la desaparición de la discinesia tardía (Vanegas y col., 2003).

El tratamiento de la discinesia tardía es un proceso multidisciplinario que puede incluir la reducción o suspensión de la medicación antipsicótica, el uso de medicamentos para tratar los síntomas, la consideración de otros tratamientos como la estimulación cerebral profunda, el apoyo psicológico y las terapias físicas, y la prevención de la discinesia tardía a través de la utilización de la dosis mínima eficaz de antipsicóticos y el cambio a clozapina si es necesario.

### Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

### Referencias Bibliográficas

- Adler LA, Rotrosen J, Edson R, Lavori P, Lohr J, Hitzemann R, Raisch D, Caligiuri M, Tracy K. 1999. Vitamin E treatment for tardive dyskinesia. Veterans Affairs Cooperative Study #394 Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 56: 836-841.
- Barberán Navalón M, Pascua MAI, Sorribes Molina MG, Pedrós Roselló A. 2014. Discinesia tardía. Una revisión clínica y terapéutica. *Biol Psiquiatría* 21 (1): 9-13.
- Barnes TR. 1987. The present status of tardive dyskinesia and akathisia in the treatment of schizophrenia. *Psychiatric Dev* 4:310-319.
- Bergman H, Rathbone J, Agarwal V, et al. 2018. Antipsychotic reduction and/or cessation and antipsychotics as specific treatments for tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD000459.
- Bergman H, Thaman P, Bhupathi S, Soares-Weiser K. 2018. Benzodiazepines for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 1(1):CD000205.
- Betermiez P, Delahousse J, Pedinielli JL. 1986. Les anti-cholinergiques au cours des traitements neuroleptiques. Intérêt et sevrage. *Anticholinergics during neuroleptic treatment. Value and withdrawal. Encephale* 12(4):169-74.
- Carbon M, Hsieh CH, Kane JM, Correll CU. 2017. Tardive Dyskinesia Prevalence in the Period of Second-Generation Antipsychotic Use: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry* 78(3):e264-e278.
- Carbon M, Kane JM, Leucht S, Correll CU. 2018. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. *World Psychiatry* 17(3):330-340.
- Cho CH, Lee HJ. 2013. Oxidative stress and tardive dyskinesia: pharmacogenetic evidence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 46:207-13.
- Dabiri LM, Pasta D, Darby JK, Mosbacher D. 1994. Effectiveness of vitamin E for Treatment of long-term tardive dyskinesia, *American Journal Psychiatry* 151(6):925-926.
- Double DB, Warren GC. 1993. Evans M, Rowlands MP. Efficacy of maintenance use of anticholinergic agents. *Acta Psy Scan* 88: 381-384.
- García Campayo J, Alda M. 2003. Elementos básicos de Etnopsicofarmacología. *Actas Esp Psiquiatr* 31(3):156-162.
- Ganzini L, Heintz RT, Hoffman WF, Casey DE. 1991. The prevalence of tardive dyskinesia in neuroleptic-treated diabetics. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 48: 259-263.
- Golsorkhi M, Koch J, Pedouim F, Frei K, Bondariyan N, Dashtipour K. 2024. Comparative Analysis of Deutetrabenazine and Valbenazine as VMAT2 Inhibitors for Tardive Dyskinesia: A Systematic Review. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 14:13.
- Haile K, Umer H. 2019. The use of clozapine and clonazepam co-administration in the treatment of a severe tardive dyskinesia: A case report. *SAGE Open Med Case Rep* 25:7-9.
- Hauser RA, Factor SA, Marder SR, Kneesevich MA, Ramirez PM, Jimenez R, Burke J, Liang GS, O'Brien CF. 2017. KINECT 3: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of valbenazine for tardive dyskinesia. *American Journal of Psychiatry* 174(5): 476-484.
- Hazari N, Kate N, Grover S. 2013. Clozapine and tardive movement disorders: A review. *Asian Journal of Psychiatry* 6(6): 439-451.

- Huntington Study Group; Frank S, Testa CM, Stamler D, Kayson E, Davis C, Edmondson MC, Kinell S, Leavitt B, Oakes D, O'Neill C, Vaughan C, Goldstein J, Herzog M, Snively V, Whaley J, Wong C, Suter G, Jankovic J, Jimenez-Shahed J, Hunter C, Claassen DO, Roman OC, Sung V, Smith J, Janicki S, Clouse R, Saint-Hilaire M, Hohler A, Turpin D, James RC, Rodriguez R, Rizer K, Anderson KE, Heller H, Carlson A, Criswell S, Racette BA, Revilla FJ, Nucifora F Jr, Margolis RL, Ong M, Mendis T, Mendis N, Singer C, Quesada M, Paulsen JS, Brashers-Krug T, Miller A, Kerr J, Dubinsky RM, Gray C, Factor SA, Sperin E, Molho E, Eglow M, Evans S, Kumar R, Reeves C, Samii A, Chouinard S, Beland M, Scott BL, Hickey PT, Esmail S, Fung WL, Gibbons C, Qi L, Colcher A, Hackmyer C, McGarry A, Klos K, Gudesblatt M, Fafard L, Graffitti L, Schneider DP, Dhall R, Wojcieszek JM, LaFaver K, Duker A, Neefus E, Wilson-Perez H, Shprecher D, Wall P, Blindauer KA, Wheeler L, Boyd JT, Houston E, Farbman ES, Agarwal P, Eberly SW, Watts A, Tariot PN, Feigin A, Evans S, Beck C, Orme C, Edicola J, Christopher E. 2016. Effect of Deutetrabenazine on Chorea Among Patients with Huntington Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316(1):40-50.
- Jankovic J, Beach J. 1997. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology* 48(2):358-62.
- Kane JM, Smith JM. 1982. Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979. *Arch Gen Psychiatry* 39:473-481.
- Kane JM, Woerner M, Lieberman J. 1988. Tardive dyskinesia: prevalence incidence, and risk factors. *J Clin Psychopharmacology* 8: 52S-56S.
- Lerner V, Miodownik C, Kaptsan A, Cohen H, Matar M, Loewenthal U, Kotler M. 2001. Vitamin B(6) in the treatment of tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Psychiatry* 158(9):1511-4.
- Lindamer L, Lacro JP, Jeste DV. Relationship of ethnicity to the effects of antipsychotic medication. En: Herrera JM, Lawson WB, Srameck JJ, editors. *Cross-cultural psychiatry*. New York: Wiley, 1999; p. 193-203.
- López Gómez D. 2020. Discinesia tardía inducida por antipsicóticos. Disponible en: <https://www.menteamente.com/blog-salud-mental/discinesia-tardia-antipsicoticos>
- Lohr JB, Caligiuri MP. 1996. A double-blind placebo-controlled study of vitamin E treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 57: 167-173.
- Marder SR, Singer C, Lindenmayer JP, Tanner CM, Comella CL, Verghese C, Jimenez R, Liang GS, Burke J, O'Brien CF. 2019. A phase 3, 1-year, open-label trial of valbenazine in adults with tardive dyskinesia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 39(6): 620-627.
- Martín-Carrasco M. 2010. Tetrabenazina en los trastornos del movimiento. *Psicogeriatría* 2(1): 3-14.
- Micó Segura A, Berrocoso Domínguez E, Gibert-Rahofa J. Fármacos antipsicóticos. En Velázquez Farmacología Básica y Clínica. 2017, 19a Edición. Editorial Médica Panamericana SA. Buenos Aires, Argentina. PP-287-298.
- Muench J, Hamer AM. 2010. Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician* 81: 617-622.
- Nilsson A, Waller L, Rosengren A, Adlerberth A, Wilhelmsen L. 1997. Cigarette smoking is associated with abnormal involuntary movements in the general male population - A study of men born in 1933. *Biol Psychiatry* 41:717-723.
- NINDS 2014. Tardive Dyskinesia Information Page. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. <http://www.ninds.nih.gov/disorders/tardive/tardive.htm>.
- Ondo WG, Hanna PA, Jankovic J. 1999. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol. *Am Journal of Psych* 156(8):1279-81.
- Pazos A, Pascual J. Farmacología de los movimientos anormales. Fármacos antiespásticos. En Farmacología Humana de Jesús Flórez. 2013. Sexta Edición. Editora Elsevier Masson. Barcelona, España.
- Qayyum Rana A, Chaudry Z, Blanchet P. 2013. New and Emerging Treatments for Symptomatic Tardive Dyskinesia. *Drug Design, Development and Therapy* 7:1329-1340.
- Reilmann R. 2016. Deutetrabenazine-Not a Revolution but Welcome Evolution for Treating Chorea in Huntington Disease. *JAMA Neurol* 73(12):1404-1406.
- Ricciardi L, Pringsheim T, Barnes TRE, Martino D, Gardner G, Remington G, Addington D, Morgante F, Poole N, Carson A, Edwards M. 2019. Treatment recommendations for tardive dyskinesia. *Can J Psychiatry* 64(6): 388-399.
- Small JG, Milstein V, Marhenke JD, Hall DD, Kellams JJ. 1987. Treatment outcome with clozapine in tardive dyskinesia, neuroleptic sensitivity, and treatment-resistant psychosis. *J Clin Psychiatry* 48: 263-267.

- Soares KVS, McGrath JJ. 2018. Vitamina E para la discinesia tardía inducida por neurolépticos. Revisión del sistema de bases de datos Cochrane. 2018(1):CD000209.
- Shamir E, Barak Y, Shalman I, Laudon M, Zisapel N, Tarrasch R, Elizur A, Weizman R. 2001. Melatonin treatment for tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Arch Gen Psychiatry* 58:1049-1052.
- Shrivastava M, Solanke B, Dakhale G, Somani A, Waradkar P. 2009. Relapse of tardive dyskinesia due to reduction in clozapine dose: a case report. *Indian J Pharmacol* 41(4): 201-202.
- Silver H, Gerais Y, Schwartz M. 1995. No difference in the effect of biperiden and amantadine on Parkinsonian and tardive dyskinesia-type involuntary movements: a double-blind crossover, placebo-controlled study in medicated chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 56:167-170.
- Spivak B, Mester R, Abeshaus NJ, Wittenberg N, Adlersberg S, Gonen N, Weizman A. 1997. Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia, parkinsonism, and chronic akathisia in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 58: 318-322.
- Takeuchi H, Mori Y, Tsutsumi Y. 2022. Pathophysiology, prognosis and treatment of tardive dyskinesia. *Ther Adv Psychopharmacology* 12:1-20.
- Tardive Dyskinesia. NORD. February 2012; <http://www.rarediseases.org/rare-disease-information/rare-diseases/byID/493/viewFullReport>.
- Tarsy D, Baldessarini RJ. 2006. Epidemiology of tardive dyskinesia: Is risk declining with modern antipsychotics?. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 21(5):589-598.
- Venegas P, Millán ME, Miranda M. 2003. Disquinesia tardía. *Rev Chil Neuro Psiquiatr* 41 (2):131-138.
- Venegas P, Sinning M, Millán M, Miranda M, Robles I, Astudillo P, Peña S. 2006. Piridoxina en el manejo de Disquinesias Tardías: Un estudio placebo controlado, randomizado, doble ciego y cruzado. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr* 44(1): 9-14.
- Waln O, Jankovic J. 2013. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 3: 4138.
- Wittenberg N, Stein D, Barak Y, Achiron A. 1996. Clozapine and tardive dyskinesia: analysis of clinical trials. *Pathophysiology* 3: 241-245.
- Yassa R, Ananth J. 1981. Familial tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 138: 1618-1619.
- Zai CC, Maes MS, Tiwari AK, Zai GC, Remington G, Kennedy JL. 2018. Genetics of tardive dyskinesia: promising leads and ways forward. *J Neurol Sci* 389: 28-34.
- Zhang WF, Tan YL, Zhang XY, Chan RC, Wu HR, Zhou DF. 2011. Extract of Ginkgo biloba treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 72(5):615-21.
- Zisapel N. 2001. Melatonin-dopamine interactions: from basic neurochemistry to a clinical setting. *Cell Mol Neurobiol* 21(6):605-16.