

Acatisia: una aproximación clínica

RESUMEN: La acatisia es uno de los efectos adversos más frecuentes de los antipsicóticos. El presente artículo es una revisión de los aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos, así como de sus repercusiones en la aceptación del tratamiento por parte del paciente. Se subraya tanto la importancia de la vivencia subjetiva como elemento diagnóstico como el papel que otros fármacos, psicótropos o no, desempeñan en su etiología.

PALABRAS CLAVE: Acatisia, neurolépticos, epidemiología.

SUMMARY: Akathisia is one of the most frequent adverse effects of antipsychotic drugs. The present paper is a review of epidemiologic, clinical and therapeutic aspects, as well as its repercussions in the patient's approval of treatment. The relevance of the subjective feeling as diagnostic factor is emphasized, as well as the role that other drugs, psychotropic or otherwise, play in its aetiology.

KEY WORDS: Akathisia, neuroleptics, epidemiology.

Este artículo supone la culminación de una revisión sobre algunos de los efectos secundarios de los neurolépticos (disonía y discinesia tardías, síndrome anticolinérgico y síndrome neuroléptico maligno) que hemos realizado a lo largo de los dos últimos años. El que éste sea el último de la serie refleja, en nuestra opinión, la consideración secundaria que este síndrome yatrógeno tiene en la literatura y en la práctica clínica, pese a ser el más frecuente y a las repercusiones que tiene su aparición en la calidad de vida del paciente y en la aceptación del tratamiento.

El término *acatisia* describe un estado de inquietud objetiva y subjetiva que se caracteriza por la imposibilidad de permanecer quieto, junto a la compulsión a moverse (1). Etimológicamente proviene del griego y viene a decir, literalmente, «no sentarse». En el Siglo XVII aparece la primera referencia a un síndrome similar. En 1902, Haskovec empleó por primera vez la denominación de acatisia y la aplicó a dos pacientes con inquietud e incapacidad de permanecer sentados, síntomas que fueron atribuidos a causas psicológicas (2). A principios de siglo, Bing describió un fenómeno semejante que aparecía en enfermos de Parkinson, tanto idiopático como postencefálico (3). En 1939, este mismo autor consideró que la acatisia se debía a una alteración de los ganglios basales. En 1944, Ekblom observó esa misma inquietud en las piernas en individuos normales. Sin embargo, el término siguió sin tener gran trascendencia hasta principios de los años 50, cuando empezaron a surgir casos asociados a los tratamientos con neurolépticos (2, 4). Previamente, Sigwald *et al.*, en 1947, habían detectado este síndrome durante la realización de un ensayo con prometacina (4). En 1954, Steck observó que los neurolépticos provocaban inquietud, desasosiego y movimientos rítmicos siempre en los pies, y denominó al fenómeno «acatisia inducida por neurolépticos» (5).

Epidemiología

La acatisia es, quizás, el trastorno del movimiento inducido por fármacos más frecuente (5), a pesar de lo cual son relativamente escasos los estudios que se han realizado para determinar su incidencia y prevalencia (6). Además, los resultados obtenidos en ellos ofrecen una gran variabilidad. Las razones que pueden explicar este hecho son la falta de unos criterios operacionales en la definición del síndrome, y, por otra parte, la dificultad que entraña el diagnóstico dada la relevancia de las sensaciones subjetivas del paciente. Otros factores que contribuyen son las diferencias metodológicas entre las muestras estudiadas en cuanto al tipo de neuroléptico utilizado, dosis, duración del tratamiento y medicaciones concomitantes (2). Se han publicado tasas de prevalencia comprendidas entre el 1.57 y el 75% (2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16), aunque el rango más aceptado oscila entre el 20 y 50%. Hay un trabajo (9) que detecta mayor susceptibilidad en las mujeres, en una proporción de 2:1, aunque la mayoría de la literatura no recoge diferencias significativas en relación con el género o la edad. Es reseñable que la prevalencia es similar tanto en la fase aguda como en la crónica del tratamiento con neurolépticos.

Factores de riesgo

El cuadro empieza habitualmente pocos días después de la instauración del tratamiento neuroléptico, incluso en la primera hora. El 85% se desarrolla en las dos primeras semanas (2), aunque otros autores indican que el 50% de los casos aparece en el primer mes de exposición y el 90% en los 2-3 primeros meses (14), existiendo un pequeño porcentaje que sólo surge tras mucho tiempo de tratamiento neuroléptico y en relación con la disminución de la dosis (2, 5).

1. Papel de los neurolépticos: La mayoría de los autores coinciden en que la dosis, la tasa de incremento de ésta y la mayor potencia del neuroléptico utilizado desempeñan un papel importante en el desarrollo de acatisia (2, 5, 14), aunque se ha observado que se puede presentar con neurolépticos de baja potencia empleados a bajas dosis (3). Por otra parte, Green et al. plantean que el riesgo de aparición de acatisia no se asocia tanto a los antipsicóticos como a la presencia de trastornos orgánicos previos (13). La mayoría de los neurolépticos clásicos tienen similar capacidad de inducir acatisia, diferenciándose exclusivamente en razón de su potencia, salvo la levomepromacina, que se ha llegado a proponer como tratamiento para la acatisia crónica por su menor capacidad de inducirla (17, 18). Entre los neurolépticos atípicos y los de reciente comercialización en nuestro país, tanto el zuclopentixol como la risperidona inducen acatisia con menor frecuencia que

los neurolépticos convencionales (7, 8, 19, 20); no hemos encontrado ningún caso asociado con clozapina (20, 21, 22, 23, 24).

2. Psicofármacos no neurolépticos: En relación con los antidepresivos tricíclicos se ha observado que éstos también pueden inducir acatisia, capacidad que se ve aumentada cuando se toman conjuntamente con estrógenos (2, 4, 25, 26). Recientemente se han comunicado numerosos casos en relación con la toma de inhibidores de la recaptación de la serotonina, tanto fluoxetina (4, 25, 27, 28, 29, 30) como sertralina (4, 31, 32). El litio ha sido relacionado con menor frecuencia con la aparición del cuadro (2, 4, 5, 25). También se han comunicado casos asociados con amoxapina y bupiriona (2, 5).

3. Otros factores: Se ha encontrado una relación entre el hábito tabáquico de los pacientes que toman psicofármacos y una mayor incidencia de acatisia (33, 34). Como sucede también con el resto de los síndromes extrapiramidales, se ha observado que el hecho de haber presentado alguno de estos síntomas supone un factor de riesgo para la aparición de episodios posteriores; esto se ha relacionado con un factor individual de predisposición (35). Por último, otros autores han sugerido la presencia de alguna lesión cerebral que provocaría una mayor susceptibilidad a padecer acatisia. Tal hipótesis se basa en un caso de acatisia en un paciente afecto de SIDA con lesiones en región subtalámica, ganglios basales y corteza parietooccipital (2).

Fisiopatología

La teoría más aceptada relaciona la aparición de acatisia con los receptores dopaminérgicos, fundamentalmente los D2, aunque los D1 también participarían (4). La vía dopaminérgica implicada sería la mesocortical (2, 5, 14). Algunos autores indican la posibilidad de que sea el bloqueo presináptico lo que dé lugar a la acatisia por el aumento consiguiente de la síntesis y liberación de dopamina (2). Sin embargo, esta hipótesis no explica los siguientes hechos: que la acatisia coexista con el parkinsonismo; que fármacos que liberan los depósitos de dopamina (reserpina, tetrabenacina) puedan causar acatisia; y que éste sea un efecto dependiente de la dosis, pues el bloqueo presináptico sólo se produce a dosis bajas. La mayoría de los autores considera, pues, que la acatisia es el resultado del bloqueo postsináptico de los receptores dopaminérgicos (2, 4, 5).

También en relación con el funcionamiento de los receptores dopaminérgicos se está investigando el papel que los niveles de hierro sérico pueden desempeñar en el desarrollo del cuadro (11, 36, 37). Parece que el déficit de hierro sérico se corresponde con una hipofunción de los receptores D2 (2, 4, 5), lo que haría a los pacientes que toman neurolépticos más vulnerables a la acatisia, llegando a corre-

lacionarse la disminución de hierro con la gravedad del cuadro (5, 37). En este sentido, se ha señalado también como posible explicación de esta relación la capacidad de los neurolépticos de ligarse al hierro sérico. El papel de la ferritina y de otros aspectos del metabolismo del hierro es todavía más oscuro. A pesar de estos hallazgos, otros trabajos niegan cualquier participación al hierro en el desarrollo del cuadro o piensan que los mecanismos son más complejos (1, 38), siendo éste uno de los aspectos más controvertidos de la fisiopatología. Se ha sugerido, también, que la acatisia pueda ser la expresión de una sobreactividad betaadrenérgica, inducida por el bloqueo prolongado de las terminaciones dopaminérgicas asociadas a la vía noradrenérgica. En este sentido, el balance entre la transmisión dopaminérgica y noradrenérgica puede ser relevante (2, 4, 5, 14). Esta hipótesis se sustenta en la favorable respuesta del cuadro a los betabloqueantes. Investigaciones puntuales relacionadas con la respuesta terapéutica a diversos fármacos han implicado al GABA, al triptófano y a los opioides endógenos (14), sin que existan datos concluyentes.

Cuadro Clínico

Habitualmente, el paciente que presenta una acatisia describe una sensación de inquietud interior, intranquilidad, irritabilidad o disforia que puede ser intensa. Clásicamente se describe como una compulsión a mover las piernas y una incapacidad para estarse quieto. A veces, el sujeto refiere una sensación de tensión e incomodidad en los miembros, parestesias y sensación de tirones en las piernas (4). Este conjunto de sensaciones es lo que se ha llamado «acatisia subjetiva», diferente al componente motor observable del síndrome —«acatisia objetiva»— que sería, principalmente, la incapacidad del paciente para mantener quietos los pies (5). No hay acuerdo entre los investigadores sobre cual de estas manifestaciones es más importante a la hora de evaluar la clínica, aceptándose, en general, que es necesaria una combinación de ambas (2), aunque pueden aparecer, también, separadamente (15).

La acatisia ha sido definida como la dificultad de quedarse quieto, en especial cuando se está de pie, o como una compulsión a moverse referida, principalmente, a los miembros inferiores. El cuadro suele ceder cuando el paciente está acostado o moviéndose de un lado a otro. El sueño suele verse alterado, habiéndose asociado la acatisia con un aumento del número de despertares espontáneos durante la noche (5). En los estadios precoces predominan los síntomas subjetivos, habitualmente definidos de forma vaga. Algunos pacientes son incapaces de precisar verbalmente lo que sienten (9, 39). Se han descrito formas de presentación poco frecuentes, con sentimientos de miedo, terror o ira, o con predominio de sín-

tomas somáticos del tipo de náuseas, molestias abdominales... (2). Los movimientos característicos no son de naturaleza discinética, pero tampoco son fruto de un cuadro de inquietud. Su fenomenología es muy variada, no existiendo acuerdo en torno a la existencia de formas específicas, pudiendo aparecer en forma de movimiento de cruzar y descruzar las piernas, golpear con los dedos de los pies, balanceo del cuerpo con apoyos alternativos de los pies; menos frecuentes son los de brazos, manos, tronco y cabeza. Estos movimientos pueden ir cambiando de manera continua y espontánea (2, 39).

Formas Clínicas

Se han diferenciado dos formas clínicas de acatisia: la aguda y la crónica.

1. Acatisia Aguda:

Se denomina así a la que aparece tras la instauración de tratamiento neuroléptico o tras un aumento de la dosis (5). La sintomatología puede aparecer muy rápidamente, incluso a las pocas horas (2), aunque en el 85% de los casos surge tras la primera o segunda semana de tratamiento (2, 5, 39) o más tardíamente. La aplicación del tratamiento por vía i.v. puede acortar el tiempo de aparición a 15-30 minutos. El riesgo de acatisia es mayor para los pacientes que toman neurolépticos por primera vez. Una vez que se ha establecido tiende a permanecer durante mucho tiempo con fluctuaciones en su intensidad, aunque raras veces se mantiene durante todo el tratamiento (39).

2. Acatisia Crónica:

Otras veces, la acatisia surge tras años de tratamiento con neurolépticos; en este caso se habla de acatisia crónica, cuya prevalencia, según algunos autores, asciende a más del 30% de los esquizofrénicos crónicos (5). Dentro de este grupo se han establecido las siguientes clases:

2. 1. Acatisia Persistente Aguda: La clínica aparece tras más de seis meses de tratamiento neuroléptico, en relación con modificaciones de la dosis (2), aunque otros autores no admiten esta conexión (5). Los síntomas suelen atenuarse al cabo de un tiempo y, a menudo, son precedidos por un episodio de acatisia aguda al comienzo del tratamiento.

2. 2. Pseudoacatisia: Se define como una acatisia sin sensación subjetiva de malestar. Aparece en un 18% de los pacientes, siendo más frecuente en los de edad más avanzada. Se ha llegado a considerar como un estadio final de la acatisia, aunque hay muchas controversias en torno a la definición de su status clínico (2, 5).

2. 3. Acatisia Tardía: El término se introduce en 1983 (3) y hace referencia a un síndrome de aparición tardía, caracterizado por ser refractario a tratamiento y potencialmente irreversible. Aparece tras la supresión de los neurolépticos o la disminución de la dosis de éstos. Hay pacientes en los que el cuadro se presenta la semana previa a la administración de la siguiente dosis de neurolépticos depot, lo que se ha relacionado con la disminución de los niveles séricos de éstos. Los síntomas son iguales a los de la acatisia aguda, habiéndose establecido su prevalencia en torno al 18% (3). El cuadro mejora con la reinstauración del tratamiento o la elevación de la dosis (4, 5).

Consecuencias clínicas de la acatisia

La presentación de un cuadro de acatisia tiene una serie de repercusiones que van a condicionar la evolución del cuadro psicopatológico y el éxito del tratamiento, con un empobrecimiento del pronóstico (40). Éstas se producen fundamentalmente en tres niveles:

a) Pobre aceptación de la medicación: La acatisia se ha revelado en algunos estudios como un predictor importante del número de abandonos del tratamiento (5, 40). Los pacientes pueden negarse a tomar el psicofármaco ante la intensidad del efecto secundario. b) Exacerbación de la psicosis: La inquietud inducida puede provocar una agudización de la sintomatología psicótica y el desarrollo de interpretaciones delirantes en torno al origen de estas molestias (5, 39). c) Trastornos del comportamiento: La acatisia se asocia a hiperactividad e irritabilidad, que pueden dar paso a conductas auto y heteroagresivas. Aunque la asociación entre suicidio y acatisia es muy controvertida, existen en la literatura informes que avalan esta relación (2, 5, 28, 41, 42, 43, 44, 45, 46).

Acatisia y Discinesia Tardía

Es frecuente el solapamiento de la acatisia y la discinesia tardía, hecho que según algunos autores se produce hasta en el 40% de los casos (10, 39, 47, 48, 49, 50, 51). Los pacientes con acatisia presentan síntomas de discinesia con más frecuencia que aquellos que no la tienen (5), aunque algunos autores lo discuten (6, 52). También merece la pena recordar que la acatisia aguda ha mostrado ser un factor predictor para la aparición posterior de discinesia tardía. La diferenciación de estos dos síndromes es muy compleja (2, 48), sobre todo, en el caso de la pseudoacatisia, habiéndose llegado a plantear que no son dos entidades diferentes, sino que la acatisia sería una manifestación más de la discinesia (2, 5), ya que ambos

cuadros responden a los mismos tratamientos. En este sentido, Sachdev señala que la acatisia crónica comparte características tanto de la acatisia aguda como de la discinesia tardía en cuanto a su respuesta al tratamiento (2).

Diagnóstico

El diagnóstico de acatisia ha de basarse sobre todo en las preguntas al paciente sobre la sensación subjetiva de inquietud y la localización de ésta (4, 5, 53). En general, se le debe preguntar sobre su dificultad para permanecer quieto y tranquilo durante un tiempo y sobre la inquietud y la tensión que se origina cuando lo intenta. Otro aspecto del diagnóstico es la observación de los movimientos asociados, que, en algunas ocasiones, es el único elemento disponible (4, 39). En estos casos debe sospecharse el cuadro cuando aparezcan estados de hiperactividad inexplicables o manifestaciones anómalas del comportamiento (39). Para evaluar el síndrome se han propuesto diversas escalas, que, en general, incluyen ítems referidos a los aspectos subjetivos y objetivos, a la vez que realizan una valoración global del paciente. Existen dos escalas específicas: la de Barnes y la Hillside (2, 53). Las escalas de valoración de síntomas extrapiramidales incluyen, en algunos casos (Simpson-Angus, St. Hans, Chouinard), subescalas para la acatisia (2, 54, 55). También se han utilizado ciertos aparatos electromecánicos (acelerómetros, detectores ultrasónicos...) cuya sensibilidad y especificidad no ha sido aún convenientemente establecida (2, 30, 56, 57).

Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico diferencial incluye los siguientes apartados:

a) Inquietud relacionada con la enfermedad psiquiátrica: Es frecuente que los síntomas de acatisia se confundan bien con ansiedad, bien con la inquietud relacionada con un agravamiento de la psicosis. En la acatisia no aparecen los síntomas físicos característicos de la ansiedad, predominando la tensión psíquica y la disforia (10). El diagnóstico diferencial entre la acatisia y la exacerbación de los síntomas psicóticos tiene especial relevancia por la diferente actitud terapéutica a adoptar en cada caso. Si no se realiza un diagnóstico acertado, se corre el riesgo de agravar los síntomas acatísicos por la prescripción de mayores dosis de neurolépticos. La historia de un aumento reciente de la dosis, ciertas características clínicas (síntomas referidos a las piernas, incapacidad de permanecer sentado, el balanceo de los pies, etc.), así como la respuesta a ciertos fármacos, son los elementos que van a permitir la orientación diagnóstica (2, 5, 10, 58). Habría que des-

cartar también la presencia de una acatisia que formara parte de un síndrome de conversión (2).

b) Síndrome de Ekbom: La inquietud en las piernas que aparece en este cuadro recuerda a la de la acatisia. Este síndrome afecta al 5% de los individuos sanos, siendo más frecuente en los embarazos y en casos de anemia ferropénica. Comparte con la acatisia la existencia de insomnio y la respuesta al propanolol y levodopa. A diferencia de ésta, no se asocia al tratamiento con neurolépticos y suele aparecer, fundamentalmente, por las tardes y noches. El síndrome de Ekbom está muy circunscrito a las piernas y el elemento psicológico es menos importante (2, 5).

c) Acatisia inducida por otros fármacos: La acatisia puede aparecer en relación con la toma de otros fármacos: antidepresivos (tanto tricíclicos como inhibidores de la recaptación de serotonina), buspirona, litio, metisergida, bloqueantes de los canales del Ca^{++} (diltiazem, flunarizina, cinarizina), antieméticos (droperidol, metoclopramida, clebopride), e inmunosupresores (2, 4, 5, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 59, 60, 61). En todos los casos el diagnóstico se establece por la historia clínica, ya que no hay diferencias patoplásticas.

d) Acatisia secundaria a alteraciones neurológicas: Se ha descrito en el Síndrome de Parkinson y en otras alteraciones de los ganglios basales (2, 62).

Tratamiento

El tratamiento de la acatisia incluye las siguientes estrategias:

a) Medicación neuroléptica: Habitualmente mejoran con la reducción o supresión del fármaco. El empleo de dosis menores y el aumento gradual de éstas pueden ser eficaces en la prevención (2, 14, 63, 64). Se ha propuesto el cambio a un neuroléptico de menor potencia, levomepromazina, o la utilización de clozapina como el neuroléptico de elección en los casos de acatisias resistentes a estas medidas. Neurolépticos de reciente comercialización en España: zuclopentixol y risperidona, presentan un perfil de baja incidencia de acatisia (7, 8, 17, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 69).

b) Anticolinérgicos: Se han empleado la benzotropina, a dosis de 6 mg/día, y el biperideno. Aunque inicialmente se pensó que la respuesta a estos fármacos era específica de la acatisia, se ha comprobado que no siempre se produce una reacción positiva, y que ésta parece relacionarse con la existencia de parkinsonismo asociado (2, 5, 14, 64, 70, 71, 72).

c) Fármacos adrenérgicos: Diversos estudios muestran la eficacia del propanolol a dosis bajas (20-60 mg/día), con mejoría a las pocas horas. Aunque la mayoría son estudios no controlados, existen varios ensayos doble ciego que con-

ORIGINALES Y REVISIONES

firman estos resultados. Se ha investigado sobre la posible eficacia de los betabloqueantes periféricos sin conclusiones definitivas, por lo que se sigue considerando el propranolol como el fármaco de elección. Entre los agonistas alfa adrenérgicos, la clonidina ha sido utilizada con éxito, en algunos casos (2, 5, 14, 64, 70, 73, 74, 75).

d) Benzodiacepinas: Se han utilizado el diazepam, el lorazepam y clonazepam, entre otros, con resultados parciales (2, 64, 75, 76, 77).

e) Otras estrategias: Se ha empleado la amantadina a dosis de 200/300 mg/día, la apomorfina, la buspirona, el propoxifeno y TEC (2, 14, 78, 79, 80). No hay que olvidar que en muchos casos, incluso en los resistentes a tratamiento, se puede obtener una mejoría con placebo (70, 81).

En el caso de la acatisia tardía el tratamiento se complica, ya que la eficacia de los propuestos previamente es incierta, pudiéndose recurrir también a alguno de los fármacos que se emplean en la discinesia tardía. Se ha propuesto además la corrección de las deficiencias de hierro y folatos. Dada la pobre respuesta a las medidas terapéuticas, la prevención sigue constituyendo, para esta variante, el enfoque más adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) SONI, S. D.; TENCH, D.; ROUTLEDGE, R. C., «Serum iron abnormalities in neuroleptic-induced akathisia in schizophrenic patients». *Br. J. Psychiatry*, 1993, 163, pp. 669-672.
- (2) SACHDEV, P.; LONERAGAN, C., «The present status of akathisia», *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1991, 179, pp. 381-391.
- (3) GUALTIERI, C. T., «The problem of tardive akathisia», *Brain. Cogn.*, 1993, 23, pp. 102-109.
- (4) BARNES, T. R. E.; EDWARDS, J. G., «The side-effects of antipsychotic drugs. I. CNS and neuromuscular effects», en BARNES, T.R.E., *Antipsychotic Drugs and Their Side-Effects*, Londres, Academic Press, 1993, pp. 213-248.
- (5) BARNES, T. R. E., «Neuromuscular effects of neuroleptics: Akathisia», en KANE, J.M.; LIEBERMAN, J.A. (eds.), *Adverse effects of psychotropic drugs*, Nueva York, Guilford, 1992.
- (6) MCCREADI, R. G.; ROBERTSON, L. J.; WILES, D. H., «The Nithsdale Schizophrenia Surveys. IX: Akathisia, parkinsonism, tardive dyskinesia and plasma neuroleptic levels», *Br. J. Psychiatry*, 1992, 161, pp. 793-799.
- (7) KANE, J. M., «Understanding and treating psychoses: Advances in research and therapy», *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54, 11, pp. 445-452.
- (8) KANE, J. M., «Newer antipsychotic drugs. A review of their pharmacology and therapeutic potential», *Drugs*, 1993, 46, 4, pp. 585-593.
- (9) BOSHER, R.A., «Side effects of psychotropic drugs», en FLAHERTY, J. A.; DAVIS, J. M.; JANICAK, P. G. (eds.), *Psychiatry. Diagnosis & Therapy*, Nueva Jersey, Prentice-Hall, 1993.
- (10) HALSTEAD, S. M.; BARNES, T. R. E.; SPELLER, J. C., «Akathisia: Prevalence and associated dysphoria in an In-patient population with Chronic Schizophrenia», *Br. J. Psychiatry*, 1994, 164, pp. 177-183.

- (11) BARNES, T. R. E.; HALSTEAD, S. M.; LITTLE, P. W.; «Relationship between iron status and chronic akathisia in an in-patient population with chronic schizophrenia», *Br. J. Psychiatry*, 1992, 161, pp. 791-796.
- (12) SACHDEV, P., «Drug-induced movement disorders in institutionalised adults with mental retardation: clinical characteristics and risk factors», *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, 1992, 26, 2, pp. 242-8.
- (13) GREEN, B. H. y otros, «Prospective data on the prevalence of abnormal involuntary movements among elderly people living in the community», *Acta Psychiatr. Scand.*, 1993, 87, 6, pp. 418-21.
- (14) GERSHNIK, O. S., «Drug-induced movement disorders», *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.*, 1993, 6, 3, pp. 369-76.
- (15) BERARDI, D. y otros, «Effetti disforizzanti dei neurolettici in pazienti non schizofrenici», *Minerva Psichiatr.*, 1993, 34, pp. 125-133.
- (16) CHAKOS, M. H. y otros, «Incidence and correlates of acute extrapyramidal symptoms in first episode of schizophrenia», *Psychopharmacol. Bull.*, 1992, 28, 1, pp. 81-86.
- (17) LAHL, S.; NAIR, N. P. V., «Is levomepromazine a useful drug in treatment-resistant schizophrenia?», *Acta Psychiatr. Scand.*, 1992, 85, pp. 243-245.
- (18) LAHL, S. y otros, «Levomopromazine receptor binding profile in human brain -implications for treatment-resistant schizophrenia», *Acta Psychiatr. Scand.*, 1993, 87, 6, pp. 380-383.
- (19) LAND, W.; SALZMAN, C., «Risperidone: a novel antipsychotic medication», *Hosp. Com. Psychiatry*, 1994, 45, pp. 434-435.
- (20) WIRSHING, W. C.; MARDER, S. R., «Drug Treatment in schizophrenia», *Curr. Opin. Psychiatry*, 1993, 6, 1, pp. 85-89.
- (21) CHILES, J. A.; DAVIDSON, P.; MCBRIDE, D., «Effects of clozapine on use of seclusion and restraint at a State Hospital», *Hosp. Com. Psychiatry*, 1994, 45, 3, pp. 269-271.
- (22) EBRAHIM, G. M. y otros, «Patient response to clozapine in a Forensic Psychiatric Hospital», *Hosp. Com. Psychiatry*, 1994, 45, 3, pp. 271-273.
- (23) FARDE, L. y otros, «Positron Emission Tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine», *Arch. Gen. Psychiatry*, 1992, 49, pp. 538-544.
- (24) LIEBERMAN, J. A., «Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. A review of compounds in use and development», *Br. J. Psychiatry*, 1993, 163, suppl. 22, pp. 7-18.
- (25) SABAawi, M.; RICHMOND, D. R.; FRAGALA, M. R., «Akathisia in association with nortryptiline therapy», *American Family Physician*, 1993, 48, 6, pp. 1.024-1.025.
- (26) LEJOEUX, M. y otros, «Neural symptoms induced by tricyclic antidepressants: phenomenology and pathophysiology», *Acta Psychiatr. Scand.*, 1992, 85, pp. 249-256.
- (27) KALDA, R., «Media- or fluoxetine-induced akathisia? [letter]», *Am. J. Psychiatry*, 1993, 150, 3, pp. 531-2.
- (28) HAMILTON, M. S.; OPLER, L. A., «Akathisia, suicidality and fluoxetine», *J. Clin. Psychiatry*, 1992, 53, 11, pp. 401-6.
- (29) KETAI, R., «Interaction between fluoxetine and neuroleptics», *Am. J. Psychiatry*, 1993, 150, 5, pp. 836-7.
- (30) MESSIHA, F. S., «Fluoxetine: adverse effects and drug-drug interactions», *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 1993, 31, 4, pp. 603-60.
- (31) KLEE, B.; KRONIG, M. H., «Case report of probable Sertraline-induced akathisia», *Am. J. Psychiatry*, 1993, 150, 6, pp. 986-7.
- (32) SHIHABUDDIN, L.; RAPPORT D., «Sertraline and extrapyramidal side effects [letter]», *Am. J. Psychiatry*, 1994, 151, 2, pp. 288.

ORIGINALES Y REVISIONES

- (33) FLEISCHHACKER, W. W.; WHITWORTH, A. B., «Adverse effects of antipsychotic drugs», *Curr. Opin. Psychiatry*, 1994, 7, pp. 71-75.
- (34) GOFF, D. C.; HENDERSON, D. C.; AMICO, E., «Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects», *Am. J. Psychiatry*, 1992, 149, 9, pp. 1189-119.
- (35) KEEPERS, G. A.; CASEY, D. E., «Use of neuroleptic-extrapyramidal symptoms to predict future vulnerability to side effects», *Am. J. Psychiatry*, 1991, 148, 1, pp. 85-89.
- (36) WHITE, T.; BROWN, K., «Low serum iron levels and Neuroleptic Malignant Syndrome [letter]», *Am. J. Psychiatry*, 1991, 148, 1, pp. 148.
- (37) BROWN, K.; GLEN, S. E.; WHITE, T., «Low serum iron status and akathisia», *Lancet*, 1987, i, pp. 1234-1236.
- (38) SCHADEV, P., «Iron and akathisia», *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1992, 55, 12, pp. 1221-2.
- (39) GIBB, W.; LEES, A., «The clinical phenomenon of akathisia», *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1986, 46, pp. 861-866.
- (40) AWAD, A. G., «Subjective response to neuroleptics in schizophrenia», *Schizophr. Bull.*, 1993, 19, 3, pp. 609-18.
- (41) CALDWELL, C. B.; GOTTESMAN, I. J., «Schizophrenics kill themselves too: A review of risk factors for suicide», *Schizophr. Bull.*, 1990, 16, 4, pp. 571-589.
- (42) THEICHER, M. H.; GLOD, C. A.; COLE, J. O., «Antidepressant drugs and the emergence of suicidal tendencies», *Drug Saf.*, 1993, 8, 3, pp. 186-212.
- (43) AYD, F. J., Jr., «The present status of akathisia [letter]», *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1992, 180, 3, pp. 208-10.
- (44) WIRSHING, W. C. y otros, «Fluoxetine, akathisia and suicidality: is there a causal connection? [letter]», *Arch. Gen. Psychiatry*, 1992, 49, 7, pp. 580-1.
- (45) SACHDEV, P.; LONERAGAN, C., «Reported association of akathisia with suicide [letter]», *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1992, 180, 5, pp. 339.
- (46) MODESTIN, J.; BOKER, W., «Neuroleptische Therapie und Suizid -Literaturübersicht und eigene resultate», *Fortschr. Neurol. Psychiatr.*, 1992, 60, 4, pp. 154-162.
- (47) BROWN, K. W.; WHITE, T., «The influence of topography on the cognitive and psychopathological effects of tardive dyskinesia», *Am. J. Psychiatry*, 1992, pp. 149, 10.
- (48) FLEISCHHACKER, W. W. y otros, «The effect of activation procedures on neuroleptic-induced akathisia», *Br. J. Psychiatry*, 1993, 163, pp. 781-784.
- (49) SACHDEV, P., «Clinical characteristics of 15 patients with tardive dystonia», *Am. J. Psychiatry*, 1993, 150, pp. 498-500.
- (50) STACY, M.; CARDOSO, F.; JANKOVIC, J., «Tardive stereotypy and other movement disorders in tardive dyskinesias», *Neurology*, 1993, 43, pp. 937-941.
- (51) STACY, M.; JANKOVIC, J., «Tardive Tremor», *Mov. disord.*, 1992, 7, 1, pp. 53-57.
- (52) KHAN, E. M., y otros, «Akathisia: clinical phenomenology and relationship to tardive dyskinesia», *Compr. Psychiatry*, 1992, 33, 4, pp. 233-6.
- (53) BARNES, T. R. E., «A rating scale for drug-induced akathisia», *Br. J. Psychiatry*, 1989, 154, pp. 672-676.
- (54) SWEET, R. A.; DE SENSI, E. G.; ZUBENKO, G. S., «Reliability and applicability of movement disorder rating scales in the elderly», *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 1993, 5, 1, pp. 56-60.
- (55) GERLACH, J. y otros, «The St. Hans Rating Scale for extrapyramidal syndromes: reliability and validity», *Acta Psychiatr. Scand.*, 1993, 87, 4, pp. 244-52.
- (56) NISHIKAWA, T. y otros, «Distinguishing acute and tardive akathisia by monitoring microvibration: a pilot study», *Jpn. J. Psychiatry Neurol.*, 1992, 46, 3, pp. 665-72.

- (57) NISHIMATSU, O. y otros, «Nocturnal Myoclonus observed in a patient with neuroleptic-induced akathisia», *Jpn. J. Psychiatry Neurol.*, 1992, 46, 1, pp. 121-6.
- (58) FOLEY, J. J., «Considerations in the use of benzodiazepines and antipsychotics in the emergency department», *Journal of Emergency Nursing*, 1993, 19, 5, pp. 448-450.
- (59) ATHANASSIADIS, CH.; KARAMANIS, A., «Akathisia after long-term epidural use of droperidol: a case report», *Pain*, 1992, 50, pp. 203-4.
- (60) BERNSTEIN, L.; DAVISS, S. R., «Organic anxiety disorder with symptoms of akathisia in a patient treated with the immunosuppressant FK506 [letter]», *Gen. Hosp. Psychiatry*, 1992, 14, 3, pp. 210-1.
- (61) GANZINI, L. y otros, «The prevalence of metoclopramide-induced tardive dyskinesia and acute extrapyramidal movement disorders», *Arch. Int. Med.*, 1993, 153, pp. 1.469-1.475.
- (62) LINAZASORO, G.; MARTÍ MASSÓ, J. F.; SUÁREZ, J. A., «Nocturnal akathisia in Parkinson's disease: treatment with clozapina», *Mov. Disord.*, 1993, 8, pp. 171-4.
- (63) HOFMANN, P. y otros, «Neuroleptische Niedrigdosis-Langzeitstrategie und intermittierende behandlungsstrategien bei chronisch schizophrenen -ein kritischer überblick», *Fortschr. Neurol. Psychiatr.*, 1993, 61, 6, pp. 195-200.
- (64) SCHWARTZ, J. T.; BROTMAN, A. W., «A clinical guide to antipsychotic drugs», *Drugs*, 1992, 44, 6, pp. 981-992.
- (65) MELTZER, H. Y., «Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient», *Schizophr. Bull.*, 1992, 18, 3, pp. 515-42.
- (66) LEVIN, H. y otros, «Should chronic treatment-refractory akathisia be an indication for the use of clozapine in schizophrenic patients?», *J. Clin. Psychiatry*, 1992, 53, 7, pp. 248-51.
- (67) SAFFERMAN, A. Z. y otros, «Akathisia and clozapine treatment», *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1993, 13, 4, pp. 286-287.
- (68) ADDONZO, G.; SUSMAN, V. L., *Neuroleptic malignant syndrome. A clinical approach*, ST. Louis, Mosby Year Book, 1991.
- (69) GERLACH, J.; CASEY, D. E., «Drug treatment of schizophrenia: myths and realities», *Curr. Opin. Psychiatry*, 1994, 7, pp. 65-70.
- (70) SACHDEV, P.; LONERAGAN, C., «Intravenous bntropine and propranolol challenges in acute neuroleptic-induced akathisia», *Clinical Neuropharmacology*, 1993, 16, 4, pp. 324-331.
- (71) HORIGUCHI, J.; NISHIMATSU, O., «Usefulness of antiparkinsonian drugs during neuroleptic treatment and the effect of clonazepam on akathisia and parkinsonism drug withdrawal: a double-blind study», *Jpn. J. Psychiatry Neurol.*, 1992, 46, 3, pp. 733-9.
- (72) ANÓNIMO, «Anticholinergic drugs: a double-edged sword», *Current approaches to psychoses*, 1994, 3, pp. 2-11.
- (73) ADLER, L. y otros, «A controlled assesment of propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia», *Br. J. Psychiatry*, 1986, 149, pp. 42-45.
- (74) DUMON, J. P. y otros, «Randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled comparison of propranolol and betaxolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia», *Am. J. Psychiatry*, 1992, 149, 5, pp. 647-650.
- (75) SIRIS, S. G. y otros, «Maintenance imipramine therapy for secondary depression in schizophrenia», *Arch. Gen. Psychiatry*, 1994, 51, 4, pp. 109-114.
- (76) LINGJAERDE, O., «Benzodiazepine in the treatment of schizophrenia: an update survey», *Acta Psychiatr. Scand.*, 1991, 84, 453-459.
- (77) KUTCHER, S. y otros, «Successful clonazepam treatment of neuroleptic-induced akathisia in older adolescents and young adults: A double-blind, placebo-controlled study», *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1989, 9, 6, pp. 403-406.

ORIGINALES Y REVISIONES

- (78) SACHDEV, P.; LONERAGAN, C., «Low-dose apomorphine challenge in tardive akathisia», *Neurology*, 1993, 43, pp. 544-547.
- (79) MOSS, L. E.; NEPPE, V. M.; DREVETS, W. C., «Buspirone in the treatment of tardive dyskinesia», *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1993, 13, 3, pp. 204-9.
- (80) CASPI, N.; LEVINE, J., «Treatment of resistant akathisia with ECT - a case report», *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.*, 1993, 30, 3, pp. 175-8.
- (81) REMINGTON, G.; FORNAZZARI, L.; SETHNA, R., «Placebo response in refractory tardive akathisia», *Can. J. Psychiatry*, 1993, 38, 4, pp. 248-50.

* Ana I. Sanz García, Miguel A. Martín Fernández, Psiquiatras. Instituto Psiquiátrico de Servicio de Salud Mental «José Germain». Madrid.

Correspondencia: Ana I. Sanz García. C/ Maqueda, 119, 5.º A. 28014 Madrid.

** Fecha de recepción: 2-XI-1994.