

## DYSKINESIA TARDIA IRREVERSIBLE: REVISION Y PRESENTACION DE 16 CASOS

Gustavo Heresi Ch. \*

*16 cases of tardive dyskinesia are presented and a review of this medically iatrogenic is made: The bucco-lingual-facial was the most frequent form of presentation and more cases were found among females, singletons, and subjects in the 5th and 6th decades of life, the most commonly offending drug being triphluoroperazine. The dyskinesia was severe in 7 cases and in two cases led to death.*

*The verapamil was be a useful therapeutic agent, while L-dopa worsened the involuntary movements and propranolol proved useless.*

### INTRODUCCION

Shonecker (46) en 1957 es el primero en describir la dyskinesia tardía. Sigwald y colab. (41), en 1959, la reportan nuevamente. Desde entonces han aparecido frecuentes publicaciones sobre este síndrome, llamado dyskinesia tardía por Faurbye y colab. (14) e insuficiencia terminal extrapiramidal por Haddenbrook (21). Se presenta en pacientes tratados con fenotiazinas y otros neurolépticos (7, 14, 50); es descrito también con el uso del imipramin (10), de la glutemida (18) e incluso se le asocia con la terapia electroconvulsiva por sí misma (14, 50).

Los movimientos dyskinéticos son involuntarios, cortos, coordinados, pudiendo afectar a cualquier grupo muscular. Son más evidentes mientras el paciente está desarrollando sus actividades que bajo las condiciones del examen neuropsiquiátrico. El más frecuente y conspicuo trastorno se localiza en la región oral y puede ser suficientemente severo que afecte la función del lenguaje y deglución (8,29). Los movimientos de labios y lengua son grotescos, a menudo socialmente objetables y son origen de molestias para el paciente y su familia; como una regla los pacientes deteriorados no se quejan de estos movimientos.

La dyskinesia facial se caracteriza por movimientos incesantes y rítmicos; movimientos masticatorios, muecas de los labios y la lengua se protruye hacia afuera de la boca o hacia la mejilla; estos síntomas pueden aparecer solos o combinados en la triada buco-linguo-facial; la región oral es una de las localizaciones más frecuen-

tes de presentación de éste síndrome (7,8,14,21,29,50). El síndrome puede causar complicaciones tales como: hipertrofia de la lengua, ulceración de la boca (12) y lenguaje disártrico, hasta el punto de ser incomprendible; en casos extremos la dificultad de la deglución es causa de pérdida de peso (43).

También han sido descritos transtornos de la motilidad en otras regiones del cuerpo. Hunter (24) reporta disnea y cianosis en dos pacientes, lo cual fue atribuido a la pérdida de coordinación de los músculos respiratorios y espasmo de la glotis; asimismo observa una marcha particular con abducción de los miembros.

Otros autores, entre ellos Faurbye. (14), Haddenbrook (21), Druckman (12), llaman la atención sobre movimientos continuos de traqueteo (sacudida) de los dedos de la mano, tobillos y dedos de los pies. Asimismo son frecuentemente encontrados, como característicos de la dyskinesia, las contracciones tónicas de los músculos de la nuca y espalda. La mioclonía, descrita predominantemente como un trastorno coreiforme y en algunos casos como un trastorno motor atetósico o balístico (7), está presente en un gran número de casos o puede combinarse con el síndrome de rigidez, síntomas autonómicos y tremor (14).

Dyskinesias severas afectan los músculos que controlan el balance del cuerpo y la cabeza. Cuando el paciente está parado, la dyskinesia del cuerpo aparece como oscilando, tambaleándose y en algunos casos con torción del cuerpo. Cuando está sentado presenta movimientos de balanceo y en casos pronunciados inclinación de la cabeza en dirección opuesta a los movimientos del cuerpo.

Los movimientos dyskinéticos no son siempre fáciles de reconocer. Cuando son poco pronunciados pue-

\* Médico del Servicio de Psiquiatría del IPSS. Profesor Principal del Departamento de Medicina y Neuropsiquiatría, Facultad de Medicina UNSA. Arequipa-Perú.

den no ser evidentes en una corta entrevista bajo el examen rutinario; son mejor observados cuando el paciente está sentado, desayunando o en su ambiente habitual sin que se dé cuenta que está sujeto a observación (7, 14). Se deben diferenciar de las muecas y manierismos que presentan muchos pacientes esquizofrénicos crónicos (7, 14) y pacientes con demencia arterioesclerótica. Estos movimientos no son tan pronunciados y diferenciados; no desaparecen por la atención (7, 14, 17).

La dyskinesia tardía ocurre solamente, como efecto colateral, después de un tratamiento prolongado con neurolépticos; raramente aparece durante los 6 primeros meses de tratamiento; en algunos casos son evidentes a los pocos días de suspender el tratamiento; desaparecen en 1 ó 2 meses después de interrumpido éste, pero pueden persistir en forma crónica (7, 8, 14, 21, 29, 50).

La mayoría de los pacientes son diagnosticados como esquizofrénicos crónicos deteriorados; en estudio reciente, Waddington (53) demuestra que el deterioro predispone a la emergencia de la dyskinesia y su severidad puede relacionarse como una correlación positiva con la historia familiar. También ha sido descrita en pacientes con síndromes orgánicos cerebrales (arterioesclerosis, parálisis general), después de leucotomía y con el tratamiento electroconvulsivo.

Existe la opinión que el daño cerebral predispone a la dyskinesia (4,7,14,17,21,29,35). Pero en muchos casos no hay historia de injuria cerebral y Gelenberg (16) mediante tomografía no demuestra daño cerebral.

Parece ser más frecuente con: clorpromazina, perfenazina, proclorperazina, tioproperazina, haloperidol, tioridazina y combinaciones (5,7,14,17,21,34). El fluspirene no induce dyskinesia (48), la clozapina al parecer tampoco (17) y la molindona tiene mucho menor capacidad de inducirla que el haloperidol (19).

La dyskinesia sólo ocurre después de usar por varios años medicación en forma continua y muchas veces se inicia aparentemente o se intensifica al disminuir las dosis o al suspender la medicación (7, 8, 13, 14, 24, 29, 42, 54). Muchas veces desaparece algunas semanas después de retirado el medicamento (7, 8, 26, 29, 34, 42). Hunter (23) describe 16 casos irreversibles después de 18 meses de discontinuar la droga, persistiendo los síntomas. Kline (30) en su revisión refiere 83 casos de dyskinesia "irreversible", de los cuales 60 tienen daño cerebral.

Anteriormente a la aparición de los neurolépticos, las dyskinesias tardías eran extremadamente raras, según el informe de Metter y Grandell en 1955 (32). Van Rossum (51) postula que la clorpromazina y otros neurolépticos actúan por bloqueo de los receptores dopaminérgicos del sistema nervioso central; el bloqueo competitivo por neurolépticos de los receptores dopaminérgicos produce una "denervación química" de los receptores dopamina en el estriado; si el bloqueo es completo este receptor es impedido de recibir el impulso neurotransmisor. Es posible que después de una prolongada "denervación química" algunos receptores desarrollen una hipersensibilidad de denervación, de esta manera las neuronas responden anormalmente a la dopamina que llega al receptor. Es muy posible que la dyskinesia tardía se deba a una sobremanifestación de una respuesta anormal de tales neuronas. El trabajo experimental de Ohye (33) demuestra que cuando el putamen es denervado se produce un marcado y rápido incremento en el rango de reacción con la aplicación de L-dopa. Los estudios fisiológicos realizados sugieren también esta posibilidad (30, 50, 55).

La conclusión actual es que la dyskinesia tardía involucra una primaria reducción en la transmisión dopaminérgica y una secundaria hipersensibilidad dopaminérgica y/o hipofunción colinérgica; aunque podrían estar involucrados otros sistemas. Recientemente en el trastorno maniaco depresivo ha sido involucrado el rol de la melatonina y la glándula pineal en cuanto a su tamaño y calcificación (36, 37, 38, 39, 40).

La L-dopa incrementa los movimientos (20, 28, 29). Los anticolinérgicos producen empeoramiento de los movimientos anormales (5, 17, 29). Los neurolépticos que tienen afinidad por el receptor D3 inducirían menos dyskinesia (43).

El uso de varios medicamentos (p.e. amantadine, piridoxina, tetrabenazina, reserpina, L-metildopa) es insatisfactorio (5, 8, 52), y otros no han sido evaluados adecuadamente. Se han utilizado también el deanol (6) y el "biofeed back" (1). Mason (31) propone una secuencia: reserpina, alfa-metil-tirozina, litio y ácido valproico. Kazamatzury y colaboradores (25) usan dopaminérgicos; Gerlach (17) un bloqueador más tetrabenazina. Sanduk & Pardeche (37) reportan la piridoxina como beneficiosa y por último, Duncan y colab. (11) utilizan la nifedipina.

Hasta 1968 el número de pacientes reportados con dyskinesia tardía pasaba los 500 (7). Este número es muy impreciso considerando los varios millones de pacientes tratados con neurolépticos. La prevalencia

varía desde el 2% hasta el 52% (7,14,17,25,29,50). La frecuencia parece ser más elevada en pacientes crónicos hospitalizados particularmente esquizofrénicos (7,14,24,25,50). Sin embargo el estudio realizado por Asnis y colab. (2), en pacientes psiquiátricos no hospitalizados, muestran una prevalencia del 43.4%. Predomina en la población geriátrica (40%) en relación con edades anteriores (6 - 12%) . En los últimos años se le ha descrito con mayor frecuencia en la enfermedad maniaco depresivo (36,37,38,39,40). El paciente más joven reportado es de 27 años y el de mayor edad de 82 años. La mayor incidencia ocurre entre los 50 y 70 años de edad y predomina en el sexo femenino (3, 9, 17, 24, 47).

La presente revisión tiene por objeto presentar nuestras observaciones, a través del trabajo clínico, sobre este síndrome que limita la utilización de neurolépticos. En nuestro medio sólo existe la publicación de Torres y colaboradores quienes presentan 8 casos (49).

## PACIENTES Y METODOLOGIA

Basados en nuestras observaciones clínicas, entre 1973 a 1992, logramos reunir 16 casos de dyskinesia tardía. Consideramos como criterio de inclusión el haber recibido neurolépticos por lo menos durante dos años en forma continua. Establecido el diagnóstico de dyskinesia tardía, esta debería permanecer por lo menos un año para catalogarla de irreversible.

Para la evaluación de la severidad utilizamos en parte la escala propuesta por Gerlach (17) que toma en cuenta la hipermotilidad, la protrusión de la lengua y la duración entre la protrusión de la lengua y la abertura de la boca. Simplificándola en: leve, moderada y severa.

Observamos los tres primeros casos en el Centro de Salud Mental Moisés Heresi (Albergue de Jesús) y los 13 restantes en los hospitales del IPSS. En el Centro de Salud, existían 28 camas para hospitalización, 21 pacientes reunían el criterio de inclusión antes mencionado, y de éstos, tres presentaban el síndrome (14.76%). En los hospitales no pudimos establecer su prevalencia en relación a los otros pacientes que habían recibido neurolépticos, debido al tiempo prolongado de las observaciones y la falta de datos.

## PRESENTACION DE CASOS

**Caso 1.** NN. Sexo femenino, 58 años. Esquizofrénica

paranoide crónica con deterioro. Recibió inicialmente clorpromazina 400 mg por día, trihexifenidil 15 mg y posteriormente tioproperazina hasta 60 mg por día, recibiendo éste último fármaco por los menos 2 años en forma continua. Se detectaron movimientos anormales involuntarios diferentes de aquellos que ocurren en el parkinsonismo. La lengua permanecía proyectada hacia adelante y atrás, siguiendo un rápido ritmo, al mismo tiempo que la proyección era hacia los lados con movimientos de torción y rotación sobre su eje; se acompañaba de movimientos de los labios en forma de succión estereotipados y este constante "vibrar" de la lengua era cinérgico con movimientos masticatorios de la mandíbula. Presentó como complicaciones, hipertrofia de la lengua y dificultad severa para la deglución; como consecuencia de esto, disminución de peso. Disartria, tornándose en lenguaje casi incomprensible. La dyskinesia también afectó los músculos que controlan el balance del cuerpo, siendo notorio un imbalance postural. También presentaba movimientos de traqueteo en manos y tobillos. Cuando la paciente realizaba alguna actividad eran más evidentes. Se suspendieron las fenotiazinas y después de 5 meses persistían los movimientos. Al suspender el antiparkinsonico los movimientos anormales disminuían. En el periodo libre de fenotiazinas recibió L-dopa 750 mg durante 8 días, siendo evidente el aumento de los movimientos anormales. Finalmente, ante la persistencia de severos síntomas psicóticos, recibió levomepromazina 225 mg diarios y difenhidramina 150 mg diarios, estabilizándose la paciente aunque sin desaparecer los movimientos anormales después del año, considerándose el caso como irreversible.

**Caso 2.** NN. Sexo femenino. 58 años. Esquizofrénica paranoide con deterioro. Recibió clorpromazina 550 mg diarios, trihexifenidil 20 mg diarios; a los 5 meses se agregó trifluoperazina 40 mg. A los 2 años se detectó el síndrome buco-linguo-facial, además movimientos anormales en tronco y extremidades. Se suspendió las fenotiazinas disminuyendo los movimientos anormales pero persistiendo éstos. La adición de L-dopa 1 gr durante 10 días intensificó los movimientos.

**Caso 3.** NN. Sexo masculino. 44 años. Portador de un síndrome orgánico cerebral crónico con psicosis, retardo mental moderado y con historia de ingesta de bebidas alcohólicas en forma importante. Recibió 400 mg de clorpromazina y antiparkinsonicos; a los 4 meses se añadió tioproperazina 60 mg. Se detectaron movimientos laterales de la cabeza, movimientos de traqueteo en extremidades, imbalance postural. Estos persistieron después de 4 meses sin la administración de fenotiazinas. La L-dopa acentuó los movimientos. Los antiparkinsonicos acentuaron los movimientos y el uso de la difenhidramina y la restitución de neurolépticos los atenuaron, pero sin lograr su desaparición. Es interesante anotar que estos tres primeros casos del Centro de Salud Mental se sentían molestos o se quejaban de sus movimientos.

- Caso 4.** M.L. Sexo femenino. 69 años. Con trastorno paranoide de 10 años de evolución (síndrome delirante alucinatorio). Recibió inicialmente trifluoperazina durante varios meses y antiparkinsonianos; se cambió a haloperidol y después del año presentó movimientos anormales; conformándose el síndrome linguo-buco-facial, movimientos anormales en cabeza, cuello y extremidades. Imbalance postural. Es decir una dyskinesia global severa. Como complicaciones, hipertrofia de la lengua y dificultad en el lenguaje. Se cambió a prope-riziacina y sulpiride, los movimientos anormales disminuyen pero no logran desaparecer. El uso de propanolol no fue de ayuda.
- Caso 5.** Y.Q. Sexo femenino. 62 años. Viuda. 16 años de enfermedad, catalogada como trastorno paranoide, síndrome alucinatorio delirante. Recibió trifluoperacina 15 mg por día y antiparkinsonianos. Desarrolló dyskinesia linguo-buco-facial. Complicaciones: Hipertrofia de la lengua y dificultad en el lenguaje.
- Caso 6.** T.B. Sexo femenino. 53 años. Casada. 32 años de enfermedad. Recibió trifluoperazina 15mg diarios. Posteriormente desarrolló dyskinesia linguo-buco-facial y movimientos de cabeza y cuello que remiten parcialmente; catalogado como caso leve.
- Caso 7.** M.R. Sexo femenino. 47 años. Con enfermedad maniaca depresiva con 20 años de evolución. Recibió trifluoperazina y haloperidol de 15 a 30 mg por día, además de litio y antiparkinsonianos. Desarrolló una severa dyskinesia linguo-buco-facial, tronco y extremidades, movimientos coreicos y de torción. Complicaciones: Hipertrofia de la lengua, dificultad en el lenguaje. Fue tratada con 650 mg de verapamil, mejorando ostensiblemente los movimientos anormales.
- Caso 8.** M.C. Sexo femenino. Casada. 58 años. 18 años de enfermedad maniaco depresiva; recibió clorpromazina hasta 600 mg, haloperidol 30 mg y antiparkinsonianos. Desarrolló dyskinesia linguo-buco-facial y temblor en extremidades. También recibió litio y tioridazina al presentar la dyskinesia. Mejora ostensiblemente. Caso moderado. Cuando los movimientos eran acentuados presentaba dificultad en el lenguaje; desarrolló hipertrofia de lengua.
- Caso 9.** C.L. Sexo masculino. Soltero. 40 años. 20 años con esquizofrenia paranoide crónica. Recibió trifluoperazina 15 mg y antiparkinsonianos. Desarrolló dyskinesia linguo-buco-facial, trastorno en el lenguaje e hipertrofia de la lengua. Catalogado como moderado.
- Caso 10.** R.D. Sexo femenino. Soltera. 65 años. Recibió stelazine 15 mg diarios y antiparkinsonianos. Esquizofrénica paranoide crónica. Desarrolló dyskinesia tardía global severa (linguo-buco-facial, movimientos de cabeza, cuello y extremidades, imbalance postural. Trastorno del lenguaje, hipertrofia de la lengua). La L-dopa acentuó la psicosis y los movimientos. El propanolol no mejoró la dyskinesia.
- Caso 11.** O.P. Sexo femenino. Casada. 67 años. Esquizofrénica crónica paranoide con deterioro. Con 15 mg de trifluoperazina desarrolló dyskinesia severa linguo-buco-facial. Hipertrofia de la lengua, dificultad en el lenguaje y la deglución. Falleció en 1992 por asfixia debido a atragantamiento, como consecuencia de la dificultad en la deglución y deterioro mental.
- Caso 12.** M.M. Sexo femenino. Soltera. 35 años. Esquizofrénica paranoide crónica. Con trifluoperazina de 15 a 30 mg por día y fluofenazina de depósito, desarrolló el caso más severo de dyskinesia global, con movimientos coreo atetóticos, severa dificultad para la marcha y deglución, incoordinación de músculos respiratorios y cianosis que determinaron su fallecimiento en 1989. En adición hipertrofia de la lengua.
- Caso 13.** E.C. Sexo masculino. Soltero. 46 años. 18 años de esquizofrenia paranoide crónica. Con 15 mg de trifluoperazina, presentó dyskinesia linguo-buco-facial. Complicación: trastorno en el lenguaje e hipertrofia de la lengua. Con remisión ostensible, catalogado como leve.
- Caso 14.** T.C. Sexo femenino. Soltera. 58 años. Con trifluoperazina 15 a 30 mg. Esquizofrénica crónica paranoide. Desarrolló dyskinesia linguo-buco-facial, dificultad en el lenguaje, hipertrofia de la lengua. Con tioridazina se atenuaron los movimientos.
- Caso 15.** A.A. Sexo femenino. Soltera. 52 años. Esquizofrénica paranoide crónica. Con trifluoperazina, desarrolló dyskinesia linguo-buco-facial. Caso leve.
- Caso 16.** O.C. Sexo femenino. Soltera. 56 años. Esquizofrénica paranoide crónica, con 15 mg de haloperidol desarrolló dyskinesia linguo-buco-facial, caso leve. Con sulpiride disminuyeron los movimientos.

## RESULTADOS Y COMENTARIO

Las características de nuestros pacientes fueron las siguientes: Trece pacientes eran del sexo femenino (81.25%) y tres del masculino (18.75%). La mayoría, 11 casos, eran solteros (68.75%), cuatro eran casados (25%) y uno viudo (6.25%). La edad predominante estaba comprendida entre la quinta y séptima década de la vida con 10 casos (62.5%), dos casos entre la tercera y cuarta (12.5%) y cuatro, entre la cuarta y quinta (25%). El paciente más joven tenía 35 años y el de mayor edad 69 años.

El diagnóstico predominante fue de esquizofrenia crónica paranoide con 11 casos (68.5%) (Tabla 1).

Ocho pacientes (50%) presentaron deterioro y sólo un caso (6.2%) era orgánico.

TABLA 1  
DYSKINESIA TARDIA IRREVERSIBLE:  
Diagnóstico

Diagnóstico	No	%
Esquizofrenia crónica paranoide	11	68.5
Trastorno paranoide	2	12.5
Enfermedad maniaco depresiva	2	12.5
Síndrome orgánico cerebral: con psicosis, retardo mental	1	6.2

Estos resultados están de acuerdo con lo señalado por otros autores (4,7,8,9,14,15,29,35,41,42,43,50, 52).

La trifluoperazina fue la droga más involucrada, sola o en combinación, y el haloperidol en segundo lugar, por ser menos utilizada en nuestro medio (Tabla 2).

TABLA 2  
DYSKINESIA TARDIA IRREVERSIBLE: Drogas Utilizadas

Droga	No	%
Trifluoperazina	8	50.0
Haloperidol	2	12.5
Tiopropazina	1	6.2
Clorpromazina + trifluoperazina	1	6.2
Clorpromazina + tiopropazina	1	6.2
Clorpromazina + haloperidol	1	6.2
Trifluoperazina + haloperidol	1	6.2
Trifluoperazina + fluofenazina	1	6.2

En la Tabla 3 presentamos la localización de los movimientos y complicaciones de los 16 casos de dyskinesia.

Estos resultados concuerdan con lo descrito por otros autores (2,4,7,8,9,12,13,14,15).

En cuanto a la intensidad, 7 (43.7%) fueron severas, 5 (31.2%) moderadas y 4 (25%) leves.

Dos pacientes fallecieron (12.5%) por causa directa de la dyskinesia; el caso 11 presentó trastorno en la deglución y falleció por asfixia debido a atragatamiento, aunque el deterioro pudo haber contribuido a esto; el caso 12 presentó severa dificultad respiratoria y cianosis debido a la dyskinesia, siendo esta la causa del

TABLA 3

DYSKINESIA TARDIA IRREVERSIBLE:  
Localización de los movimientos y complicaciones

Localización y complicaciones	No	%
Dyskinesia linguo-buco-facial	15	93.7
Movimientos de cabeza y cuello	9	56.2
Imbalance postural	9	56.2
Dyskinesia global	9	56.2
Movimientos en tronco y extremidades	7	43.7
Dificultad en el lenguaje	12	75.0
Hipertrofia de la lengua	11	68.7
Dificultad en la deglución	4	25.0
Dificultad respiratoria y cianosis	1	6.2

fallecimiento.

Utilizamos la L-dopa, en los cuatro primeros casos, la misma que acentuó los movimientos. En cuatro casos usamos bloqueadores dopaminérgicos, mejorando la dyskinesia, lo que está de acuerdo con Kazamatsury (25). En un caso (No. 7) utilizamos 650 mg de verapamilo con excelentes resultados, igual a lo señalado por Duncan et al (11). También utilizamos el propranolol sin ninguna eficacia.

Consideramos como medidas preventivas, utilizar: (a) neurolépticos con poco efecto antidopaminérgico en el estriado comparado con su efecto antipsicótico; (b) la más baja dosis posible; (c) corto periodo de tratamiento; (d) neurolépticos de acción corta e intervalo mayor entre las dosis; y (e) reducción de las indicaciones.

Una vez establecida la dyskinesia recomendamos: (a) discontinuar el tratamiento neuroléptico; (b) tratamiento antidopaminérgico con tetrabenazina, gaba agonistas, dopamina agonistas, litio, aunque puede agravar la dyskinesia en algunos casos (9) y papaverina (17).

**RESUMEN**

Se hace una revisión de la dyskinesia tardía. Se presentan 16 casos de dyskinesia tardía irreversible. La dyskinesia buco-linguo-facial fue la más frecuente. Predominó en el sexo femenino, en solteros y entre la quinta y séptima década de la vida. La droga más comprometida fue la trifluoperazina. En 7 casos fue severa. Dos pacientes fallecieron a causa de la dyskinesia. El verapamilo puede ser útil en el tratamiento. La L-dopa acentuó los movimientos y el propranolol resultó ineficaz.

## REFERENCIAS

1. Abanese H & Veumeth G: Biofeedback treatment of tardive dyskinesia: Two Case reports. *Am J Psychiat* 1977; 134: 1149-1150.
2. Asnis M G, Duvoisin G R, & Schwartz H A: A survey of tardive dyskinesia in psychiatric outpatients. *Am J Psychiat* 1977; 134: 1367-1371.
3. Ayd F J Jr: A survey of Drug-Induced Extrapyramidal Reactions: *JAMA* 1961; 175: 1054-1060.
4. Bockner S: Neurologic Symptoms with Phenothiazines. *Brit Med J* 1964; 2:876.
5. Brandrup E : Tetrabenacine Treatment In Persisting Dyskinesia Caused By Psychopharmaca. *Am J Psychiat*. 1961; 118:551-552.
6. Casy D E & Denney D : Deanol in the treatment of tardive dyskinesia. *Am J Psy* 1975; 132:864-867.
7. Crane E G: Tardive dyskinesia in patients treated with mayor neuroleptics: A review of the literature. *Am J Psychiat* 1968; 124: 40-48.
8. Crane E G: Prevention and Management of tardive dyskinesia. *Am J Psychiat* 1972; 129: 466-467.
9. Crews E L & Carpenter L E: Lithium-induced aggravation of tardive dyskinesia. *Am J Psychiat* 1977; 134: 933.
10. Dekret J J, Maany I, Ramsy T A & Mendels J: A case of oral dyskinesia with imipramine treatment. *Am J Psychiat* 1977; 134: 1972-1998.
11. Duncan E et al: Nifedipine in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Pshychofarmacol* 1990; 10 (6): 414-6.
12. Druckman R, Seelinger D & Thulin B: Chronic involuntary movements induced by phenothiazines. *J Nerv Ment Dis* 1962; 135: 69-76.
13. Evans J H: Persistent oral dyskinesia in treatment with phenothiazine derivates. *Lancet* 1965; 1:458-460.
14. Faurbye A, Rosh P J, Petersen P B, Brandborg G & Parkenberg H: Neurological symptoms in pharmacotherapy of psychoses. *Acta Psychiat Scand* 1964; 40:10-27.
15. Faurbye A & Clausen J: Changes in serum proteins and cerebrospine fluid proteins during pharmacotherapy of psychoses. *Acta Psychiat Scand* 1964; 40: 107-116.
16. Gelenberg J A: Computerized tomography in patients with tardive dyskinesia. *Am J Psychiat* 1976; 133: 578-79.
17. Gerlach J: Tardive dyskinesia. *Dan Med Bull* 1979; 46: 209-245.
18. Good I M: Catatonialike symptomatology and withdrawal dyskinesias. *Am J Psychiat* 1976; 133: 1454-1456.
19. Glazer W M & Hafez H: A comparison of masking effects of haloperidol versus molindone in tardive dyskinesia. *Schizophr-Res* 1990; 3:315-320.
20. Greenfield J G & Bosanguet F D: The brain-stem lesions in parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1953; 16: 213-226.
21. Haddenbrock S: Prolonged hyperkinetic syndromes following longterm treatment with high doses of neuroleptic agents. In Kranz and Heinrich eds: *Begleitwirkungen und Misserfolge del Psychiatrischen Phakotherapie*. Stuttgar Geroge Tiheme 1964; 54-63.
22. Hippus H & Logeman G: Zur Wirkung von dioxypheylalanin auf extrapyramidal motorische hyperkinesen nach langfristiger neuroleptische therapie. *Azrneim Forsch* 1970; 20: 894-896.
23. Hunter R et al: A syndrome of abnormal movements and dementia in leucotomized patients treated with phenothiazine. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1964; 27: 219-223.
24. Hunter R, et al: An apparently irreversible syndrome of abnormal movements following phenothiazine medication. *Proc Roy Soc Med* 1964; 57: 758-62.
25. Kazamatsury H et al: Treatment of tardive dyskinesia with dopamina bloking agents. V Congreso Mundial de Psiquiatria, México, 1971.
26. Kilpatrick R & Whyte J H S: Side efects of phenothiazine drugs. *Brit Med J* 1965; 1:316.

27. Klawans H L JR: A pharmacologic analysis of Huntington's chorea. *Eur Neurol* 1970; 4:148-153.
28. Klawans H L JR & Mackendall R: Observations on the effect of L-dopa on tardive lingual-facial-buccal dyskinesia. *J Neuro Sci* 1971; 14:189-192.
29. Klawans L H: The pharmacology of tardive dyskinesia. *Am J Psychiat* 1973; 130: 82-86.
30. Kline S N: On the rarity of "irreversible" oral dyskinesias following phenothiazines. *Am J Psychiat* 1968; 124: 45-48.
31. Masson A S & Granacher R P: *Clinical Handbook of antipsychotic drug therapy*. Bruner Mazel Publishers. New York, 1980.
32. Mettler F A & Grandell A: Neurologic disorders in psychiatric institutions. *J Nerv Ment Disl* 1959; 128: 148-159.
33. Ohye C et al: Spontaneous activity of the putamen after chronic interruption of the dopaminergic pathway: Effect of L-dopa. *J Pharmacol Expt Ther* 1970; 175: 700-708.
34. Rodová A & Náhunek K: Persistující dyskinezy po fenothizinech. *Chesk Psychiat* 1964; 60: 250-254.
35. Rosin A J & Exton S: Persistent oral dyskinesia in treatment with phenothiazine derivatives. *Lancet* 1965; 1:651.
36. Sandyk R: Tardive dyskinesia in bipolar disorders: possible role of pineal melatonin. *Int J Neurosci* 1990; 52: 233-238.
37. Sandyk R & Pardeshi R: Pyridoxine improves drug-induced parkinsonism and psychosis in a schizophrenic patient. *Int J Neurosci* 1990; 52: 225-232.
38. Sandyk R: The relationship of pineal calcification to subtypes of tardive dyskinesia in bipolar patients. *Int J Neurosci* 1990; 54: 307-313.
39. Sandyk R: Pineal calcification and subtypes of tardive dyskinesia. *Int J Neurosci* 1990; 53: 223-229.
40. Sandyk R: Tardive dyskinesia associated with depression in a bipolar patient: possible role of melatonin. *Int J Neurosci* 1990; 52: 79-83.
41. Sigwald J, et al: Les accidents neurologiques des medicaments neuroleptiques. *Rev Neurol* 1959; 100: 553-595.
42. Sigwald J et al: Quatre cas de dyskinesis faciobucco-lunguo-masticatrice a evolution prolonguee secondaire par les neuroleptiques. *Rev Neurol* 1959; 100: 753-755.
43. Soksloff P et al: Molecular cloning and characterisation of annual dophamina recytor (D3) as a target of neulytics. *Nature* 1990; 347: 146-151.
44. Shrigui C L, Bradwein J, & Jones B D: Tardive dyskinesia: legal and preventive aspects. *Can J Psychiatry* 1990; 35: 576-580.
45. Schmidt W R, Jorcho L W: Persistent dyskinesia following phenothiamine therapy. *Arch Neurol* 1966; 14: 369-377.
46. Shönecker M: Ein eirgentumliches syndrom in oralen bereich bei megaphen application. *Nerrvnearzt* 1957; 28: 35.
47. Tarsy D, Gramacher R & Brolawer M: Tardive dyskinesia in young adults. *Am J Psychiat* 1977; 134: 1032-1034.
48. Tegeler J et al: Safety of long-term neuroleptanxiolysis with fluspirilene 1.5 mg per week. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23: 259-264.
49. Torres L et al: Dyskinesia tardía: revisión y estudio de 8 casos. *Bol Soc Peruana Neurología* 1992; 3 (7): 9.
50. Uhrbrand L & Faurbye A: Reversible and irreversible dyskinesia anter treatment with perphenazine, chlopromazine, reserpine and electroconvulsive therapy. *Psychopharmacologia* 1960; 1: 408-418.
51. Van Rossum J M: The significance of dopamina receptor blockade for the accion of neuroleptic drugs. In *Neuropsychopharmacology International Congress, series No. 129*. Edited by Brill H Amsterdam. *Excerpta Medica* 1966; 96-99.
52. Villeneuve A & Baszormenyi Z: Treatment of drug induced dyskinesias. *Lancet* 1970; 1: 353-354.

53. Waddington J L et al: *Cognitive dysfunction in schizophrenia followed up over 5 years, and its longitudinal relationship to the emergence of tardive dyskinesia.* *Psychol-Med* 1990; 20: 835-842.
54. Wertheimer J: *Syndrome extra-pyramidaux permanents consécutifs a l'administration prolongée de neuroleptiques.* *Schweiz Arch Neurol Psychiat* 1965; 1: 120-173.
55. York C H: *Possible dopaminergic pathway from substantia nigra to putamen.* *Brain Res* 1970; 20: 233-249.

---

**VISITANTE DISTINGUIDO:**

En junio de 1991, tuvimos la visita del **Dr. Dennis W. Fitzpatrick**, Jefe del Departamento de Alimentos y Nutrición de la Universidad de Manitoba y destacado científico en el área de toxicología de alimentos, donde ha realizado numerosas contribuciones que han sido publicadas en las más importantes revistas de la especialidad.

Actualmente es el Director del Proyecto Alimentos Andinos, que se ejecuta conjuntamente en su laboratorio en Canadá y el laboratorio de Bioquímica del Departamento de Ciencias Fisiológicas de la Facultad de Medicina de la UNSA. El objeto de este proyecto es la determinación de glicoalcaloides y saponinas en los alimentos andinos, el diseño de métodos simplificados para ser usados en el campo y el estudio de los efectos metabólicos de estos tóxicos en el hombre y en los animales. Las investigaciones que se realizan en nuestra Facultad son dirigidas por el Dr. Benjamín Paz y tiene el financiamiento del IDRC del Canadá.

En esa oportunidad, la Universidad Nacional de San Agustín nominó al Dr. Dennis W. Fitzpatrick, Profesor Honorario en razón a su reconocido prestigio científico y por el apoyo que brinda a nuestra Facultad.



*Momento en que el Dr. Juan Manuel Guillén Benavides, Rector de la UNSA, y el Dr. José S. Bedoya, Decano de la Facultad de Medicina, felicitan al Dr. Dennis W. Fitzpatrick, luego de haber recibido el Diploma y la Medalla que lo acreditan como Profesor Honorario.*