

Acatisia inducida por antipsicóticos: recomendaciones para la práctica clínica.

Antipsychotic-induced akathisia: recommendations for clinical practice.

Gabriela Campos S¹., Nycol Ramírez C¹., Constanza Seguic F¹., Lilli Strube A¹., Marcela Abufhele M².

Resumen. La acatisia es uno de los eventos adversos inducidos por antipsicóticos más prevalentes y puede generar severa angustia en quien lo experimente. Se caracteriza por inquietud psicomotora objetiva y subjetiva. Pertenecer al gran paraguas de los “síntomas extrapiramidales”, sin embargo, tiene sus particularidades clínicas lo que representa un desafío clínico, tanto en su diagnóstico como en su manejo específico. La presente revisión sintetiza la información disponible a la fecha y ofrece al clínico recomendaciones para prevenir, reconocer y manejar esta complicación frecuente de una de las familias de psicofármacos de mayor prescripción clínica en la actualidad.

Palabras claves: Acatisia, antipsicóticos, neurolépticos, síntomas extrapiramidales.

Abstract. Akathisia is one of the most prevalent antipsychotic-induced adverse events and causes severe distress in those who experience it. It is characterized by objective and subjective psychomotor restlessness. Usually classified under the great umbrella of extrapyramidal symptoms; however, it has its own clinical peculiarities, which might represent a challenge for the clinician in diagnosis as well as specific management. This review synthesizes the information available to date on antipsychotic-induced akathisia and offers the clinician recommendations to prevent, recognize and treat this prevalent complication of one of the most widely prescribed psychotropic medications today.

Keywords: Akathisia, antipsychotics, neuroleptics, extrapyramidal signs.

INTRODUCCIÓN

La acatisia es un trastorno motor, que ha sido categorizada dentro del gran grupo de los síntomas extrapiramidales (SEP)¹. Es un síndrome neuropsiquiátrico común y angustioso que se presenta frecuentemente en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos.

Su nombre deriva del griego “imposibilidad para sentarse”¹ y se caracteriza por una experiencia subjetiva (malestar psíquico) y objetiva de inquietud psicomotora que produce una necesidad imperiosa de movimiento.

Tiene una frecuencia de presentación variable entre distintos antipsicóti-

1. Médico Residente de Psiquiatría Infantil y del Adolescente, Universidad de Santiago de Chile.

2. Psiquiatra Infantil y de la Adolescencia, Departamento Pediatría, Clínica Alemana de Santiago. Docente del programa de formación de especialistas, Universidad de Santiago de Chile.

cos, que va desde un 10 a 15% para fármacos como amisulpiride, olanzapina, quetiapina y risperidona, hasta un 25 a 28% para antipsicóticos de primera generación (neurolépticos; NLP), ziprasidona y aripiprazol². La acatisia, como efecto adverso, conlleva un gran desafío clínico, dado que la descripción clínica otorgada por los pacientes es usualmente confusa, vaga e inespecífica (nerviosismo, tensión, incomodidad, inquietud, picazón y/o imposibilidad de relajarse)¹. Como resultado, los síntomas son frecuentemente mal categorizados como ansiedad persistente y/o agitación, lo que puede llevar a un aumento de dosis del fármaco que lo está produciendo, o a un mal diagnóstico adicionando tratamientos inefectivos que complejizan aún más el cuadro clínico inicial^{1,2}. De aquí deriva la importancia de tenerlo presente, saber evaluarlo y desarrollar estrategias de manejo.

RESULTADOS

Epidemiología

La acatisia ha sido frecuentemente asociada a medicación antipsicótica, sin embargo, la evidencia muestra que no se limita exclusivamente a ésta. Otros psicofármacos, especialmente inhibidores selectivos de serotonina (ISRS), inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) y antidepresivos tricíclicos (ADTc) también se han asociado con acatisia¹. Incluso sustancias no psicotrópicas, tales como antibióticos, bloqueadores de calcio y drogas de abuso (cocaína, anfetamina, metanfetamina) pueden producir acatisia¹.

Dentro de la acatisia inducida por antipsicóticos, históricamente se ha aso-

ciado en forma específica a los NLP¹. Por ejemplo, los resultados de un metaanálisis realizado el año 2013 reportan que los antipsicóticos atípicos (AA; Antipsicóticos de segunda generación) usados en monoterapia tienen menor riesgo de acatisia en comparación con NLP en monoterapia³.

Aunque es cierto que una de las características diferenciadoras de los AA es su menor propensión para inducir SEP (tales como distonía aguda, parkinsonismo y disquinesias tardías), estudios comparativos entre NLP específicos (de moderada potencia) y ciertos AA (olanzapina, risperidona, ziprasidona) no muestran diferencias significativas en el riesgo de desarrollar acatisia^{4,6}. Específicamente, el antipsicótico aripiprazol ha reportado tasas relativamente altas de acatisia (15 a 25%), al punto de ser considerado uno de los efectos adversos más frecuentes y limitantes de dicho fármaco⁴. Al respecto, pareciera que los AA son dispares en la propensión a producir acatisia. Por ejemplo, risperidona, ziprasidona y aripiprazol tienen mayor riesgo que olanzapina, mientras que quetiapina y clozapina presentan el riesgo más bajo.

La evidencia indica que el riesgo de acatisia por antipsicóticos es mayor en pacientes que usan este tipo de fármacos por primera vez, realizan un aumento rápido de dosis y utilizan más de un fármaco de esta familia (polifarmacia)¹⁻³. Pacientes con esquizofrenia que usan más de un AA tienen 3 veces más riesgo de acatisia que los que usan AA en monoterapia (34,2% versus 10,9%)³. Además, los pacientes que utilizan combinación de AA tienen mayor riesgo de acatisia que aquellos que usan combinación de NLP y AA³.

Características Clínicas

La característica psicopatológica central de la acatisia es la experiencia subjetiva de malestar, inquietud y disforia derivada de una sensación de intranquilidad e inquietud que puede en ocasiones llevar a una conducta impulsiva². Cuando es grave, hay un impulso irresistible de mantenerse en movimiento. Las principales características observables son la incapacidad para permanecer sentado, de pie o quieto^{1,2}. Al permanecer sentado, las piernas suelen estar en constante movimiento, cruzándose alternadamente o moviéndose en balanceo adelante y atrás, siendo esto último lo que es más común de observar en niños y adolescentes². Al estar de pie, existe la tendencia a traspasar el peso de un pie al otro e incluso caminar constantemente por la habitación². De acuerdo con esto, la acatisia afecta predominantemente las extremidades inferiores, por lo tanto, la localización del movimiento anormal entre la cadera y los talones es útil como característica diferenciadora de otros SEP y efectos adversos inducidos por antipsicóticos¹.

La acatisia puede ser clasificada en cuanto al periodo de tiempo en que se desarrolla. Lo más habitual es la presentación aguda, es decir, durante los primeros días de inicio del tratamiento o aumento de dosis. También puede presentarse tras la reducción de dosis o el cese del tratamiento, apareciendo aproximadamente a las 2 semanas de la discontinuación o reducción de la dosis. Esta acatisia de discontinuación es autolimitada y suele resolverse dentro de las siguientes 6 semanas^{1,2}. Menos frecuentemente, cuando el síntoma persiste por más de 3 meses, se habla de acatisia crónica^{2,4}. Además,

se ha descrito una acatisia tardía (equivalente a la disquinesia tardía) que ocurre tardíamente en el curso del tratamiento y que puede ser provocada por la reducción de dosis o discontinuación brusca del antipsicótico, pero también hay reportes en ausencia de cambio de dosis o suspensión^{1,2}. Por último, el término “pseudo-acatisia” es utilizado por algunos autores en los casos en que hay signos objetivos de acatisia en ausencia del componente subjetivo de “inquietud interna”¹.

Bases Neurobiológicas

El mecanismo fisiopatológico exacto de la acatisia es aún desconocido. Sin embargo, se ha relacionado a disfunción del circuito estriatal de los ganglios basales, tal como otros trastornos motores inducidos por antipsicóticos¹.

Los principales neurotransmisores ligados a la acatisia son el ácido gamma-aminobutírico (GABA), la serotonina y la dopamina. El neurotransmisor GABA ejercería su influencia inhibitoria sobre la señalización dependiente de dopamina y serotonina regulando la función motora en el sistema nigro-estriatal¹.

Existen múltiples hipótesis intentando explicar los mecanismos subyacentes a la acatisia, entre los que cuentan con mayor evidencia se incluyen: (1) el desbalance entre los sistemas de neurotransmisión dopaminérgico y serotoninérgico/noradrenérgico; (2) la sobreestimulación del locus coeruleus que llevaría a la desincronización del nucleus accumbens; (3) la ocupación de los receptores dopaminérgicos D2 y D3 en el núcleo estriado ventral; (4) la neuroinflamación, daño a barrera hematoencefálica y alteración secundaria de la neurogénesis; y (5) una susceptibili-

dad genética al desarrollo y expresión de SEP^{1,2,4}.

Instrumentos de Evaluación

Existen instrumentos diseñados para evaluar tanto SEP como acatisia en particular. El instrumento más utilizado con estos fines es la Escala de Acatisia de Barnes (Barnes Akathisia Rating Scale, ver anexo 1)⁷. Esta herramienta incluye ítems de signos objetivos y síntomas subjetivos, junto con una evaluación clínica global de acatisia. Los puntajes varían de 0 (ausente) a 3 (acatisia grave). Es un instrumento fácil de aplicar, con confiabilidad y utilidad clínica establecida⁷. Existe una versión traducida, pero no validada, al español, por lo cual si bien se puede utilizar clínicamente, no hay claridad que el lenguaje de cuenta de la misma experiencia subjetiva con similar sensibilidad y especificidad documentada para la escala original.

Se recomienda siempre evaluar la presencia de SEP y acatisia basal previo al inicio de terapia antipsicótica.

Guía Práctica de Manejo Acatisia Inducida por Antipsicóticos

El tratamiento de la acatisia inducida por antipsicóticos debe ser individualizado considerando factores vinculados al neurodesarrollo, diagnóstico y evolución de la patología de base que amerita el uso de antipsicóticos, el esquema farmacológico escogido y su respuesta clínica, la magnitud de la acatisia y de otros efectos adversos asociados.

Tradicionalmente existen dos estrategias centrales para el manejo de la acatisia inducida por antipsicóticos, el

cambio en el esquema de medicación antipsicótica y el uso de medicación adyuvante con efecto anti-acatisia^{1,2,4}.

Cambio del esquema de medicación antipsicótica:

1. Evitar la titulación rápida de antipsicóticos, usando esquemas de titulación y aumento de dosis recomendados.
2. Considerar (según el cuadro de base) la reducción de dosis antipsicótica en casos de acatisia persistente con dosis estable.
3. Evitar la polifarmacia antipsicótica, teniendo en consideración la eficacia clínica. Considerar reintentar monoterapia, suspendiendo uno de los antipsicóticos o cambiando el antipsicótico único.
4. Cambio de medicación antipsicótica a uno con menor riesgo de acatisia (como clozapina, olanzapina y quetiapina).

Utilizar medicación adyuvante con efecto anti-acatisia^{1,2,4}.

1. Primera opción: propranolol y otros betabloqueadores. Son los fármacos que cuentan con mejor nivel de evidencia, existen al menos 7 estudios publicados que comparan propranolol con placebo para el tratamiento de la acatisia¹. A pesar de que no ha sido confirmada su eficacia en estudios de gran escala, se considera el gold standard para tratamiento de acatisia. Para su uso, se deben descartar las contraindicaciones, iniciarse en dosis baja (10mg) e ir titulando gradualmente hasta una dosis que puede fluctuar entre 40mg y 80mg en función de la respuesta clínica, controlando presión arterial y frecuencia cardiaca para evaluar posibles efec-

- tos adversos^{1,4}.
2. Cuando el propranolol está contraindicado, es ineficaz o no es bien tolerado, se sugiere el uso de fármacos antagonistas del receptor 5HT_{2A}, específicamente mirtazapina (dosis 15 mg/día)^{1,2,4,8}, avalado por 2 estudios randomizados y controlados con placebo, siendo uno de ellos el estudio clínico de acatisia mejor diseñado a la fecha⁸⁻⁹; utilizó adicionalmente propranolol como control interno (el estudio no tenía la potencia estadística para comparar ambos fármacos entre sí). Ambos medicamentos activos mostraron beneficios similares en la sintomatología a los 7 días⁸.
 3. Como tercera opción, puede considerarse el uso de benzodiazepinas, iniciando con dosis bajas y ajustando lentamente según la respuesta, por el tiempo más corto posible para evitar tolerancia, riesgo de dependencia y efectos secundarios cognitivos.
 4. En los pacientes que no responden a los tratamientos anteriormente descritos, se puede considerar el uso de vitamina B6 a corto plazo, sin embargo, la evidencia es limitada y existe el riesgo de desarrollo de neuropatía periférica irreversible cuando se usa a largo plazo².
 5. Los agentes anticolinérgicos tendrían clara indicación¹ en los casos de acatisia asociada a parkinsonismo. Sin embargo, no se recomiendan en otras circunstancias debido a las limitaciones en la evidencia y el riesgo de efectos adversos.
 6. Se han evaluado otros fármacos potenciales para el tratamiento de la acatisia inducida por antipsicóticos con algunos resultados prometedores (amantadina, apomorfina, zolmitriptán, clonidina, gabapenti-

na y pregabalina), sin embargo, la evidencia actual disponible es insuficiente para sugerir recomendaciones⁴.

Se propone un algoritmo de evaluación y manejo (Anexo-2).

CONCLUSIONES

La acatisia continúa siendo un efecto adverso frecuente, secundario al uso de antipsicóticos, tanto de primera como segunda generación. Su detección y tratamiento temprano son esenciales, ya que permite prevenir por un lado la falta de adherencia y abandono de farmacoterapia, con el consiguiente riesgo de exacerbación psicótica¹; y por otro, también evita complicaciones derivadas de la mala interpretación de síntomas acatísicos (como agitación o ansiedad) lo que termina por aumentar la dosis del antipsicótico o agregar otro fármaco, contribuyendo a la polifarmacia y al empeoramiento del cuadro^{1,2-4}.

Quienes indican antipsicóticos deben esforzarse por recetarlos con prudencia y permanecer alerta en el seguimiento de los posibles efectos adversos de dicha prescripción. En caso de presentarse, el tratamiento debe ser individualizado y considerar las recomendaciones existentes en la literatura.

Es importante señalar que la mayor evidencia de acatisia inducida por antipsicóticos disponible y expuesta en la presente revisión, proviene de estudios en adultos con diagnósticos de esquizofrenia y trastorno bipolar. Son necesarios más estudios para entender la presentación y características particulares de la acatisia en población pediátrica y en el cerebro en desarrollo, don-

Revisión de Temas

de, además, las principales causas de indicación de antipsicóticos es el TEA y desregulación emocional e impulsiva de diverso origen.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salem H, Nagpal C, Pigott T and Teixeira AL.(2017). Revisiting Antipsychotic-induced Akathisia: Prospective Challenges. *Current Neuropharmacology*. 15(5), 789-798
2. Pringsheim, T., Gardner, D., Addington, D., Martino, D., Morgante, F., Ricciardi, L., Barnes, T. R. E. (2018). The Assessment and Treatment of Antipsychotic-Induced Akathisia. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 63(11), 719-729. <https://doi.org/10.1177/0706743718760288>
3. Zhang, J.P.; Gallego, J.A.; Robinson, D.G.; Malhotra, A.K.; Kane, J.M.; Correll, C.U. (2013) Efficacy and safety of individual second generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2013, 16(6), 1205-1218. [<http://dx.doi.org/10.1017/S1461145712001277>] [PMID: 23199972]
4. Poyurovsky, M. (2010). Acute antipsychotic-induced akathisia revisited. *British Journal of Psychiatry*, 196(2), 89-91. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.070540>.
5. Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, et al. Doubleblind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1420–31.
6. Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, Gajwani P, Xia G, Calabrese JR. Antipsychotic induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 203–9.
7. Barnes, T. R. E. (1989). A Rating Scale for Drug-Induced Akathisia. *British Journal of Psychiatry*, 154(5), 672-676. <https://doi.org/10.1192/bjp.154.5.672>
8. Poyurovsky M, Pashinian A, Weizman R, Fuchs C, Weizman A. Low-dose mirtazapine: a new option in the treatment of antipsychotic-induced akathisia. A randomized, double-blind, placebo- and propranolol-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1071-7
9. Poyurovsky M, Epshtein S, Fuchs C, et al. Efficacy of low-dose mirtazapine in neuroleptic-induced akathisia: a double-blind randomized placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2003; 23(3): 305-308.

ANEXO 1.

BARNES Akathisia Rating Scale (BARS).

Patients should be observed while they are seated, and then standing while engaged in neutral conversation (for a minimum of two minutes in each position). Subsequently, the subjective phenomena should be elicited by direct questioning.

Objective

1. Normal, occasional fidgety movements of the limbs.
2. Presence of characteristic restless movements: shuffling or tramping movements of the legs/feet, or swinging of one leg, while sitting, and/or rocking from foot to foot or "walking on the spot" when standing, but movements present for less than half the time observed.
3. Observed phenomena, as described in (1) above, which are present for at least half the observation period.
4. The patient is constantly engaged in characteristic restless movements, and/or has the inability to remain seated or standing without walking or pacing, during the time observed.

Subjective**Awareness of restlessness**

1. Absence of inner restlessness.
2. Non-specific sense of inner restlessness.
3. The patient is aware of an inability to keep the legs still, or a desire to move the legs, and/or complains of inner restlessness aggravated specifically by being required to stand still.
4. Awareness of an intense compulsion to move most of the time and/or reports a strong desire to walk or

pace most of the time.

Distress related to restlessness

1. No distress
2. Mild
3. Moderate
4. Severe

Global clinical assessment of akathisia

1. Absent: no evidence of awareness of restlessness. Observation of characteristic movements of akathisia in the absence of a subjective report of inner restlessness or compulsive desire to move the legs should be classified as pseudoakathisia.
2. Questionable: non-specific inner tension and fidgety movements.
3. Mild akathisia: awareness of restlessness in the legs and/or inner restlessness worse when required to stand still. Fidgety movements present, but characteristic restless movements of akathisia not necessarily observed. Condition causes little or no distress.
4. Moderate akathisia: awareness of restlessness as described for mild akathisia above, combined with characteristic restless movements such as rocking from foot to foot when standing. Patient finds the condition distressing.
5. Marked akathisia: subjective experience of restlessness includes a compulsive desire to walk or pace. However, the patient is able to remain seated for at least five minutes. The condition is obviously distressing.
6. Severe akathisia: the patient reports a strong compulsion to pace up and down most of the time. Unable to sit or lie down for more than a few minutes. Constant restlessness which is associated with intense distress and insomnia.

Anexo 2. Esquema de manejo de acatisia inducida por antipsicóticos

