



Revista Chilena de Neuropsiquiatría

ISSN: 0034-7388

directorio@sonepsyn.cl

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y  
Neurocirugía de Chile  
Chile

Venegas F., Pablo; Sinning O., Mariana; Millán A., María; Miranda C., Marcelo; Robles G., Ignacio;  
Astudillo A., Priscilla; Peña, Sofía

Piridoxina en el manejo de Disquinesias Tardías. Un estudio placebo controlado, randomizado, doble  
ciego y cruzado

Revista Chilena de Neuropsiquiatría, vol. 44, núm. 1, enero-marzo, 2006, pp. 9-14  
Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile  
Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331527699002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica  
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Piridoxina en el manejo de Disquinesias Tardías. Un estudio placebo controlado, randomizado, doble ciego y cruzado

## Pyridoxine for drug induced dyskinesia.

## A placebo-controlled randomized cross-over trial

Pablo Venegas F.<sup>1</sup>, Mariana Sinning O.<sup>1</sup>, María Millán A.<sup>2</sup>, Marcelo Miranda C.<sup>1</sup>,  
Ignacio Robles G.<sup>1</sup>, Priscilla Astudillo A.<sup>1</sup> y Sofía Peña<sup>1</sup>

*Tardive Dyskinesia is a common and disabling adverse effect of drugs acting on Dopaminergic pathways. An important proportion of patients does not respond to the conventional treatment. In this study 28 severe and refractory patients from a Psychiatric Hospital were randomized in a cross over design to placebo and high doses (500 mg per day) of Pyridoxine for 4 weeks each one. The patients were evaluated using the Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) at 2 and 4 weeks of each cycle. Pyridoxine was well tolerated, and no adverse effect occurred during the study. No statistical differences between Pyridoxine and Placebo were found. Surprisingly, in both groups equally good responses were found.*

**Key words:** Drug Induced Dyskinesia, Pyridoxine, Drug therapy, randomized controlled trial, placebo.

*Rev Chil Neuro-Psiquiat 2006; 44(1): 9-14*

## Introducción

La Disquinesia Tardía (DT) es una temida complicación del uso crónico de fármacos que interfieren directa o indirectamente en la transmisión dopaminérgica. Usualmente se presenta con el uso de antipsicóticos, sin embargo, puede aparecer también con el uso de bloqueadores de canales de calcio, algunos antidepresivos, antiepilépticos, proquinéticos intestinales, litio y otros<sup>(1,2)</sup>.

La DT a diferencia de las complicaciones motoras agudas o subagudas que aparecen con el uso de ciertos fármacos puede persistir después de la suspensión del fármaco en cuestión. Así en un seguimiento de una gran cohorte de pacientes un 40% de ellos persistió con el cuadro 2 años después de haber suspendido el fármaco que originó la patología<sup>(3)</sup>. En este caso la DT puede considerarse más una secuela que un efecto adverso.

Hay muchos tipos clínicos de DT, desde una disquinesia bucolingual hasta una distonía gene-

Recibido: 2 de Junio 2005

Aceptado: 30 de Noviembre 2005

<sup>1</sup> Departamento de Neurología Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.

<sup>2</sup> Instituto Psiquiátrico de Santiago. Chile.

Los autores no refieren posibles conflictos de interés.

ralizada, teniendo cada una su propio pronóstico. Las disquinesias bucolinguales son las más frecuentes, presentándose en mujeres mayores y con un buen pronóstico. En el otro extremo, formas distónicas son más frecuentes en hombres jóvenes, teniendo un mal pronóstico de recuperación.

Una vez instalada, el primer paso en el tratamiento de una DT es suspender el fármaco responsable del cuadro. Existe un larga lista de fármacos que se han utilizado como tratamiento específico DT, la mayoría con pobre respuesta<sup>(4-8)</sup>. Recién en Diciembre del 2001, Lerner y colaboradores reportaron el primer estudio placebo controlado, usando Piridoxina en pacientes esquizofrénicos<sup>(9)</sup>. Este estudio, aunque con un reducido número de pacientes demostró utilidad de Piridoxina en casos leves a moderados a una dosis de 400 mg al día.

Basándonos en esto y en nuestra práctica clínica diaria en donde hemos obtenido resultados positivos con el uso de Piridoxina en casos seleccionados de DT, hemos diseñado este estudio para evaluar efectividad y seguridad de Piridoxina en el tratamiento de formas severas y refractarias a tratamiento habitual de DT.

## Métodos

Se realizó una evaluación neurológica a pacientes del Instituto Psiquiátrico Dr. José Horwitz Barak reclutándose aquellos que presentaban DT. La mayoría de los seleccionados permanecían internados por años, debido a causas sociales, en el pabellón de larga estadía.

El diagnóstico psiquiátrico más frecuente fue esquizofrenia. Los hallazgos clínicos de los pacientes se detallan en la Tabla 1. En la Tabla 2 se detallan los fármacos utilizados por los pacientes, con la dosis promedio que cada uno recibió. El estudio fue aprobado por Comité de Ética de del Instituto Psiquiátrico y los pacientes o sus tutores fueron informados sobre el propósito del estudio firmando consentimiento informado para dar su aprobación.

Los pacientes fueron divididos en 2 grupos

(grupo A y grupo B) siendo randomizados a recibir placebo o piridoxina utilizando el software EPI INFO® 4.0.

Los pacientes recibieron Piridoxina 500 mg al día en 5 tabletas (2 en la mañana, 1 después de almuerzo y 2 después de la cena) o placebo (con la misma distribución de tabletas). Las tabletas de Piridoxina y placebo fueron idénticas en apariencia, sabor y olor, siendo suministradas por Laboratorios Silesia, Santiago de Chile.

El estudio fue realizado en 2 etapas. En una primera instancia los pacientes recibieron placebo o Piridoxina por 28 días, tras los cuales y tras un periodo de lavado de 7 días, se realizó el cruce de ambos grupos, recibiendo otro periodo de tratamiento de 28 días. Registros videográficos y evaluaciones clínica, fueron obtenidas al inicio y transcurridos 14 y 28 días de tratamiento en cada fase del estudio y en cada paciente. Ver esquema 1.

**Tabla 1. Características basales de los pacientes**

<b>Número de Pacientes</b>	<b>28</b>
<b>Hombres / Mujeres</b>	<b>9/19</b>
<b>Edad promedio (años)</b>	<b>68,95</b>
<b>Tipo de Disquinesia Tardía:</b>	
Disquinesia Bucolingual	16
Temblor tardío	6
Acatisia tardía	4
Corea tardío	2
<b>Años evolución DT (años)</b>	<b>6,2</b>
<b>Diagnóstico Psiquiátrico:</b>	
Esquizofrenia	22
Psicosis inespecífica	1
Oligofenia	4
Trastorno ánimo	1
<b>Otros diagnósticos:</b>	
Demencia	7
Diabetes Mellitus	1
Hipertensión arterial	2
Epilepsia	2
Neuro - sífilis	1

**Tabla 2. Promedio de dosis acumulada en cada paciente**

Fármaco	Dosis acumulada promedio por paciente (mg)
Haloperidol	8.646
Clonazepam	2.487
Tioridazina	97.533
Acido Valproico	208.478
Clozapina	79.826
Risperidona	172
Buspirona	783
Clorpromazina	760.630
Lorazepam	230
Trihexifenidilo	2.343
Periciazina	1.878
Pipotiazina	2.511
Carbamazepina	118.435
Sulpiride	50.087
Flufenazina	1.174
Funitrazepam	428
Imipramina	1.304
Diazepam	12.665
Trazodona	2.739
Alprazolam	43
Litio	147.522
Zopiclona	29

La intensidad de DT se graduó con la escala Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) a los 14 y 28 días de cada etapa del estudio. Todas las evaluaciones clínicas fueron realizadas por investigadores ciegos (PVF y MMA). Preferimos

no incluir en el análisis de los resultados impresión de los médicos tratantes sobre el tratamiento, debido a que en la dinámica de funcionamiento de los pabellones de larga estadía, por el largo tiempo que los pacientes permanecen internados más por razones sociales que médicas, las evaluaciones de los médicos tratantes es de una periodicidad variable.

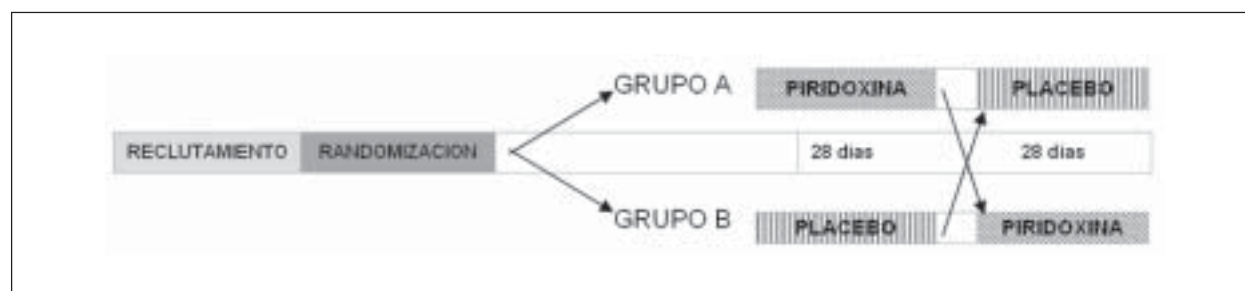
El análisis de los resultados se realizó comparando los valores de AIMS, con análisis de varianza, utilizando el software EPI INFO® 4.0.

## Resultados

Se reclutó a 28 pacientes portadores de DT de los cuales 25 completaron el estudio. En aquellos 3 que no lo hicieron, ésto se debió a cambio de domicilio en 2 casos y retiro de consentimiento en el restante. La mayoría de los pacientes fueron mujeres con formas de disquinesia bucolingual. En la Tabla 1 se detalla las características de los pacientes.

Tanto Piridoxina a dosis de 500 miligramos al día como placebo fueron seguros durante todo el estudio, sin que se observaran efectos adversos. Especial cuidado se tuvo en la búsqueda de síntomas sensitivos y gastrointestinales, sin que estos fueran detectados.

Piridoxina mejoró de manera considerable todas las formas de DT, disminuyendo de manera significativa el puntaje de AIMS después de 28 días de tratamiento, sin embargo, el placebo también lo hizo. Al comparar el cambio inducido tanto por Piridoxina como por placebo, no se

**Esquema 1.** Fases del estudio.

**Tabla 3. Análisis entre la sumatoria de los grupos piridoxina y placebo**

Grupo	Valor AIMS promedio PRE - TTO	Valor AIMS promedio POST - TTO	Desviación Standard POST - TTO	Varianza POST - TTO	P value
Piridoxina	16,25	11	5,57	32,41	0,481
Placebo	18,18	9,84	5,79	34,93	

**Tabla 4. Se detallan puntajes de escala AIMS en situación basal, y transcurridos 28 días de cada etapa de tratamiento**

	Basal		Grupo A Piridoxina 28 días	Grupo B Placebo 28 días	Grupo A Placebo 28 días	Grupo B Piridoxina 28 días
	Grupo A	Grupo B				
Numero pacientes	11,00	14,00	11,00	14,00	11,00	14,00
AIMS promedio	16,25	18,18	9,36	9,53	10,27	12,28
Desviación standard	5,03	6,05	5,17	4,88	6,82	5,54

encontraron diferencias estadísticamente significativas. En la Tabla 3 se describen los puntajes de la escala AIMS de ambos grupos, esto es la sumatoria de los puntajes al recibir placebo y la sumatoria de los puntajes al recibir piridoxina. Como se trató de un estudio cruzado el número de pacientes fue el mismo, 25, para cada grupo. En la tabla 4 se describen los puntajes de la escala AIMS obtenidos a los 28 días de tratamiento en la fase de piridoxina y placebo para cada grupo.

## Discusión

A pesar de las variadas alternativas utilizadas en DT, sólo existen escasos ensayos clínicos controlados. La Vitamina E fue útil en un estudio, pero no en otro<sup>(10,11)</sup>, Melatonina y aminoácidos de cadena han demostrado utilidad en estudios placebo controlados, al ser utilizados en grupos específicos de DT y sólo en determinadas poblaciones de pacientes<sup>(12,13)</sup>.

La Piridoxina ha sido utilizada desde 1978 para tratar DT<sup>(14)</sup>, reportándose casos anecdóticos con buenos resultados, aunque sólo en el año 2001

se realizó el primer ensayo clínico controlado con ella, como ya se había mencionado antes<sup>(9)</sup>. El mecanismo de acción de Piridoxina así como la fisiopatología de la DT no es del todo conocida, sin embargo, existe evidencia de que el bloqueo crónico de receptores dopaminérgicos D2 induce en una primera etapa cambios funcionales en los circuitos de ganglios basales y luego de mantenerse el bloqueo se producen cambios morfológicos en ocasiones incluso definitivos<sup>(15,16)</sup>. La Piridoxina es un cofactor de varias enzimas que participan en el metabolismo de la Dopamina, como lo es la decarboxilasa de aminoácidos aromáticos. Esta enzima transforma Levodopa en Dopamina y 5 Hidroxitriptofano fosforilado en Serotonina. En suma la Piridoxina está relacionada en el metabolismo de Catecolaminas y por esta vía tendría un rol terapéutico en DT<sup>(1)</sup>.

En nuestro estudio los resultados no corroboraron los descritos previamente, esto es efectividad superior de Piridoxina por sobre placebo en DT. De manera sorprendente el efecto placebo que observamos fue mucho mayor al esperado; la población de pacientes estudiados tenía un alta

proporción de demencia o patología psiquiátrica crónica, lo que hacía poco probable encontrar un efecto placebo significativo. Por lo tanto la primera conclusión que obtuvimos es que cualquier tratamiento en DT tiene un importante efecto placebo, incluso en pacientes dementes o con patología psiquiátrica crónica.

Probablemente no se obtuvo una respuesta superior a placebo debido a que la población en la que el estudio se llevó a cabo tenía múltiples factores de mal pronóstico para DT. La evolución de DT en la mayoría de los casos era muy pro-

longada, refractaria a otras terapias, incluidos antipsicóticos atípicos como clozapina y muchos eran dementes o tenían patología neurológica asociada.

Por lo tanto, según este estudio Piridoxina no es superior a placebo en casos de DT severa.

Finalmente, consideramos que se requiere un estudio placebo controlado, para demostrar utilidad de piridoxina en formas acatísicas de DT y en pacientes sin tratamiento previo, en los cuales sólo existen reportes de casos aislados en donde esta terapia sería beneficiosa<sup>(17)</sup>.

## Resumen

*Las Disquinesias tardías son reacciones adversas frecuentes e invalidantes de aquellos fármacos relacionados con la transmisión dopaminérgica. Una proporción importante de pacientes que la padecen no responden a las terapias actualmente vigentes. En este estudio se randomizó a 28 pacientes portadores de Disquinesias tardías severas y refractarias a tratamiento habitual, provenientes del Instituto Psiquiátrico de Santiago, en dos grupos que recibieron Piridoxina (500 mg al día) o placebo por 4 semanas, siguiendo un periodo de lavado de 7 días tras los cuales ambos grupos se cruzaron, manteniendo tratamiento por 4 semanas adicionales. Se utilizó la escala AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale) para evaluar a cada paciente en la semana 2 y 4 de cada etapa del estudio. La Piridoxina fue bien tolerada y no hubo efectos adversos en el periodo de estudio, no encontrándose diferencias significativas en la mejoría de Disquinesias Tardía entre los grupos que recibieron Piridoxina o Placebo.*

**Palabras clave:** Disquinesias, piridoxina, farmacoterapia, ensayo clínico randomizado, placebo.

## Referencias

1. Venegas P, Millán M, Miranda M. Disquinesia Tardía. Rev Chil Neuro-Psiquiat 2003; 41: 131-138.
2. Najib J. Tardive dyskinesia: a review and current treatment options. Am J Ther 1999; 6: 51-60.
3. Glazer WM. Review of incidence studies of tardive dyskinesia associated with typical antipsychotics. J Clin Psychiatry 2000; 61 Suppl 4: 15-20.
4. Larach VW, Zamboni RT, Mancini HR, Mancini RR, Gallardo RT, Walters VL, Tognolini RZ, Rueda HM, Rueda RM, Torres RG. New strategies for old problems: tardive dyskinesia (TD). Review and report on severe TD cases treated with clozapine, with 12, 8 and 5 years of video follow-up. Schizophr Res 1997 19; 28: 231-246.
5. Emsley R, Turner HJ, Schronen J, Botha K, Smit R, Oosthuizen PP. A single-blind, randomized trial comparing quetiapine and haloperidol in the treatment of tardive dyskinesia. J Clin Psychiatry

- 2004; 65: 696-701.
6. Bai YM, Yu SC, Lin CC. Risperidone for severe tardive dyskinesia: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1342-1348.
7. Sacchetti E, Valsecchi P. Quetiapine, clozapine, and olanzapine in the treatment of tardive dyskinesia induced by first-generation antipsychotics: a 124-week case report. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 357-359.
8. Gupta S, Mosnik D, Black DW, Berry S, Masand PS. Tardive dyskinesia: review of treatments past, present, and future. *Ann Clin Psychiatry* 1999; 11: 257-266.
9. Lerner V, Miodownik C, Kaptsan A, Cohen H, Matar M, Loewenthal U, Kotler M. Vitamin B(6) in the treatment of tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (9): 1511-1514.
10. Lohr JB, Caligiuri MP. A double-blind placebo-controlled study of vitamin E treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 167-173.
11. Adler LA, Rotrosen J, Edson R, Lavori P, Lohr J, Hitzemann R, Raisch D, Caligiuri M, Tracy K. Vitamin E treatment for tardive dyskinesia. *Veterans Affairs Cooperative Study #394 Study Group. Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 836-841.
12. Shamir E, Barak Y, Shalman I, Laudon M, Zisapel N, Tarrasch R, Elizur A, Weizman R. Melatonin treatment for tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 1049-1052.
13. Richardson MA, Bevans ML, Read LL, Chao HM, Clelland JD, Suckow RF, Maher TJ, Citrome L. Efficacy of the branched-chain amino acids in the treatment of tardive dyskinesia in men. *Am J Psychiatry* 2003 160: 1117-1124.
14. DeVeugh-Geiss J, Manion L. High-dose pyridoxine in tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 1978; 39: 573-575.
15. Casey DE. Tardive dyskinesia: pathophysiology and animal models. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 4: 5-9.
16. Swartz JR, Burgoyne K, Smith M, Gadasally R, Ananth J, Ananth K. Tardive dyskinesia and ethnicity: review of the literature. *Ann Clin Psychiatry*. 1997; 9: 53-59.
17. Venegas FP, Millan AME, Miranda CM, Díaz V, Balboran SJP. Pyridoxine in the management of tardive dyskinesia. *Rev Neurol* 2003; 15: 36-100.

---

**Correspondencia:**

Dr. Pablo Venegas Francke  
 Profesor Asistente Neurología,  
 Unidad de Trastornos del Movimiento,  
 Hospital Clínico Universidad de Chile.  
 Dirección Postal: Los Laureles 7042, La Reina,  
 Santiago, Chile.  
 Teléfono: 56-2-6788260  
 Fax: 56-2-7378546  
 Correo electrónico: pablovf@mi.cl