

La validez y la reproducibilidad de dos escalas para evaluar los síntomas extrapiramidales inducidos por neurolepticos*

Héctor A. Ortega-Soto**
Antonio Jasso***
Gilberto Ceceña****
Carlos A. Hernández Avila****

Summary

The evaluation of extrapyramidal symptoms (EPS) induced by neuroleptics (NLP) is relevant from the theoretical and the clinical perspectives. Many data suggest that the antidopaminergic property of NLP is related with their therapeutic activity. This has led to the dopaminergic hypothesis of psychosis. The same property is responsible for their capacity to induce EPS. So, it is mandatory the evaluation of EPS whenever a pharmacological treatment for psychosis is investigated. If an effective antipsychotic agent does not produce EPS, it will question the dopaminergic hypothesis. Besides, if a patient does not show EPS when under the treatment with NLP —without concomitant administration of an anticholinergic drug (as some NLP are)— non compliance should be suspected or, if it is discarded, low blood drug level must be evaluated.

Also, it is necessary to bear in mind that the presence of EPS is the principal cause of patients' non compliance with NLP treatment; additionally, EPS may resemble psychotic symptoms and can result in an increase in NLP dosages with the consequent augmentation of these side effects.

Although the undeniable relevance of EPS evaluation there are few clinimetric instruments that meet the requirements of measurement theory. The Simpson-Angus' Rating Scale for EPS (S-A) is one exception, its validity and reliability have been reported by the authors. This may explain the high frequency of its use in clinical psychopharmacologic research; however, it was utilized only in 23.5% of 85 papers reviewed for this work. The instrument evaluates, specially, parkinsonian symptoms, it has operational definitions of symptoms and of severity degrees.

The DiMascio Scale for EPS is a brief rating instrument, has operational definitions of symptoms and of severity degrees, and takes into account dystonia and subjective feelings of akathisia. Unfortunately its validity and reliability had not been evaluated.

This paper shows the results of a study performed in order to evaluate the validity and the interobserver reliability of the DiMascio and the S-A rating scales.

In the reliability study ten patients and eight raters were included, each patient was evaluated for at least six raters. The evaluations were performed blind to patients' diagnosis and treatment. All the ratings were independent and done before morning medication administration; both scales were applied to the patients by the same rater, the order of application was randomized.

The validity of the DiMascio Rating Scale was explored in a double blind study that compared the antipsychotic effects of haloperidol with those of carbamazepine. It was expected that CBZ treated patients show lower scores than HLP treated patients, and that in the first group the scores remain unchanged between baseline and final evaluation while in HLP receiving subjects EPS scores must increase.

The corrected intraclass correlation coefficient (ICC) for total scores were high for both scales, 0.7 for DiMascio and 0.86 for S-A. Only the items shoulder rigidity, neck rigidity and akinesia showed ICC lower than 0.5. Also Spearman-Brown's coefficients were high for the most of the items. The mean Pearson's correlation coefficient between total scores of both scales, including all pairs, was $r=0.6$ which can be explained by the inclusion in the DiMascio scales of dystonia and subjective feelings of akathisia.

As expected, the DiMascio scores increased in patients receiving HLP and remained low in CBZ treated patients. Final scores were significantly higher in HLP group compared with CBZ one, this indicates that the DiMascio Rating Scale evaluates EPS induced by neuroleptics.

In summary, the Spanish translated versions of both rating scales showed satisfactory validity and interobserver reliability; so, its use in clinical research can be recommended.

Resumen

La evaluación de los síntomas extrapiramidales (SEP) inducidos por neurolepticos, es relevante tanto desde la perspectiva teórica como en el terreno clínico. Sin embargo, se ha prestado poca atención al desarrollo de instrumentos que cumplan con los criterios deseables de validez y de reproducibilidad. El presente es un reporte acerca de la reproducibilidad interobservador y la validez concurrente y predictiva de dos escalas para evaluar SEP: la de DiMascio y la de Simpson-Angus (S-A).

En el estudio de reproducibilidad diez pacientes fueron evaluados por ocho observadores independientes. Los coeficientes de correlación intraclass corregidos para los puntajes totales de ambas escalas son satisfactorios (0.7 y 0.86 respectivamente). La mayor parte de los apartados de las escalas

* Parte de este trabajo se presentó en el X Congreso de la Asociación Psiquiátrica Mexicana en Guadalajara, Jal, en 1987 y en las V Jornadas Nacionales de Residentes en Psiquiatría, México, D.F., 1988.

** División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calz. México-Xochimilco 101, Col. San Lorenzo Huipulco, 14370 México, D.F.

*** Cuando se realizó la investigación, adscrito al Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez; actualmente en la práctica privada en León, Gto.

**** Residentes del Curso de Especialización en Psiquiatría del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, U.N.A.M.

mostraron un grado de reproducibilidad aceptable, solamente los apartados de rigidez del hombro, rigidez de nuca y aquinesia obtuvieron un CCI < 0.5.

La correlación entre los puntajes totales de ambas escalas fue de $r=0.6$, indicando que miden algunos rasgos en común. De hecho la Escala de S-A evalúa predominantemente el síndrome parkinsoniano, en tanto que la de DiMascio incluye, además de algunos síntomas parkinsonianos, el componente subjetivo de la acatisia y las distonias de torsión.

Cuando se aplicó la Escala de DiMascio a pacientes que recibían haloperidol y a pacientes que eran tratados con carbamazepina en un estudio doble ciego, los puntajes mayores correspondieron a los sujetos del primer grupo. Esto indica que la escala evalúa los síntomas motores concomitantes al tratamiento con haloperidol.

En suma, los resultados obtenidos permiten recomendar el uso de ambos instrumentos en la evaluación de los SEP.

Introducción

La evaluación de los síntomas extrapiramidales (SEP) inducidos por los neurolépticos (NLP), o antipsicóticos, es muy importante tanto en el aspecto clínico como en la perspectiva teórica. Una gran cantidad de información sugiere que el efecto antipsicótico de los NLP obedece a su capacidad antidopaminérgica y que esta misma característica se relaciona con la etiopatogenia de los SEP (7,10,14,15,20); por lo tanto, en el terreno teórico es indispensable evaluar estos síntomas cuando se propone un tratamiento farmacológico experimental para la psicosis. Si un antipsicótico careciera, efectivamente, de estos efectos cuestionaría no solamente la hipótesis acerca del mecanismo de acción de los NLP, sino también la hipótesis más sólida sobre la fisiopatología de las psicosis (7, 14,15,20). Esta propone una hiperactividad dopaminérgica como sustrato de la sintomatología psicótica.

En el terreno clínico es obvia la relevancia de una evaluación adecuada de la presencia y la severidad de los SEP. La ausencia de éstos en un paciente al que se le hayan prescrito dosis altas de un NLP, sugiere una falta de adhesión al tratamiento, o bien, una pobre biodisponibilidad del fármaco. Por otro lado, la presencia de SEP severos se asocia frecuentemente con abandonos prematuros del tratamiento (19) y, en ocasiones, estos efectos colaterales llegan a confundirse con la sintomatología mental (5,16,19). Además, es necesario contar con instrumentos adecuados de evaluación para efectuar ensayos clínicos, tanto con nuevos antipsicóticos como con las medidas propuestas para prevenir o aliviar los SEP.

Desde la aparición de los antipsicóticos en 1952 (7), se han utilizado una gran diversidad de técnicas para evaluar la presencia y la severidad de los SEP, desde la simple impresión global del clínico hasta el análisis detallado de los patrones electromiográficos (3). Una consecuencia lógica de tal diversidad de métodos es la amplia variación en la literatura respecto a los datos de incidencia y prevalencia de los SEP (10,15). Algunos autores conscientes del problema que esto representa han ideado escalas específicas para la evaluación de tales síntomas. Sin embargo, hasta el momento no se ha alcanzado un consenso acerca de cuál de estos instrumentos es el más adecuado para la evaluación de los SEP agudos, tal

como ha sucedido con la Escala de Movimientos Anormales Involuntarios (AIMS) para la evaluación de la disquinesia tardía (6) o, en otras instancias, la Escala de Hamilton para Depresión o la Escala Breve de Apreciación Psiquiátrica (BPRS) (4).

Para elaborar este trabajo se recopilieron más de 85 artículos (referencias disponibles por solicitud al autor) en los que se reporta una evaluación de la presencia y la severidad de SEP. El periodo dentro del cual aparecieron publicados dichos documentos abarca desde 1961 hasta el mes de septiembre de 1988. En el 32% de estos trabajos no se especifica que se hubiese utilizado un método sistematizado de evaluación de SEP, se confía en el juicio global del médico y/o la enfermera.

Otros autores (23.5%), diseñaron su propio método de evaluación; la mayor parte describe de manera sucinta su instrumento o técnica, pero pocos reportan parámetros de la validez y la reproducibilidad del mismo. Además, estos métodos no han sido utilizados por otros investigadores del área. En este grupo se encuentran procedimientos tan sofisticados como la evaluación electromiográfica (3).

Las escalas diseñadas para la evaluación de pacientes con Enfermedad de Parkinson, como la de Webster (21) o la de Hoehn-Yahr (11) fueron utilizadas en sólo el 3% de los reportes revisados.

Aproximadamente en el 5% de los trabajos se usó la Escala de Gerlach (9), que evalúa parkinsonismo y disquinesia tardía. Tampoco de este instrumento se ha reportado su reproducibilidad; además, carece de las definiciones operacionales de los síntomas y de los grados de severidad.

La escala ideada por DiMascio y cols. (8) fue usada en el 9% de los trabajos revisados. Esta es una escala sencilla que evalúa tanto el síndrome parkinsoniano como la acatisia y la distonía, característica de la que adolecen gran parte de los instrumentos anteriormente mencionados. Otra ventaja de la escala es que los grados de severidad de cada síntoma están definidos operacionalmente. Sin embargo, no se ha reportado su reproducibilidad.

En el resto de los trabajos, el 27.5% se usó la Escala de Simpson-Angus (S-A) (17) para la evaluación de los SEP. A diferencia de la gran mayoría de este tipo de instrumentos, en este caso sí se efectuó un estudio para determinar su validez y su reproducibilidad. La primera se evidenció mediante un estudio doble ciego en el que se compararon los promedios de los puntajes totales de tres grupos, uno que recibió placebo, otro haloperidol (HLP) a dosis bajas y, el último, HLP a dosis altas. Como se esperaba, el grupo con placebo obtuvo los puntajes más bajos, el de dosis altas los mayores y el de dosis bajas los intermedios. Además, se efectuó un análisis factorial que mostró la existencia de 4 factores: rigidez, salivación, reflejo glabellar y temblor. El primer factor explica el 34% de la varianza, el segundo el 15%, el tercero el 10% y el último el 9%. Los puntajes del factor "rigidez" se correlacionaron bastante bien con las puntuaciones totales, como era de esperarse; además, este factor discriminó adecuadamente la pertenencia de un paciente a cada uno de los grupos de tratamiento.

En cuanto a la reproducibilidad interobservador, los autores de la escala reportan los coeficientes de correlación de Pearson, calculados en base a la calificación de un mismo paciente por pares de evaluadores independientes. Para los puntajes totales los coeficientes fueron desde $r = 0.71$ hasta $r = 0.96$, con un promedio de $r = 0.87$. Por apartados, la correlación más baja se observó en el que evalúa la marcha ($r = 0.52$) y la más alta en el referente al reflejo glabellar ($r = 0.87$), el promedio de las correlaciones de todos los apartados fue de $r = 0.68$.

A pesar de que esta última escala se ha sujetado a una evaluación satisfactoria y su comportamiento es adecuado, carece de apartados que evalúen la aquinesia, la acatisia y las distonías de torsión; es decir, solamente permite medir la severidad de algunos síntomas del síndrome parkinsoniano. Por lo tanto, varios autores han agregado a la escala original, reactivos referentes a las áreas señaladas, sin embargo, éstos no se han sujetado a un proceso de evaluación semejante al de los apartados originales.

En conclusión, la evaluación sistematizada de los SEP todavía no alcanza un nivel satisfactorio, ni desde el punto de vista teórico-práctico, ni desde el punto de vista de la teoría de la medición (13). En este momento pudiera decirse que las mejores opciones son la Escala de DiMascio y la de S-A. La primera porque permite evaluar todos los SEP de manera rápida y relativamente sencilla puesto que, como se ha mencionado, cuenta con definiciones operativas de los grados de severidad de los síntomas. La segunda parece adecuada para evaluar, principalmente, el síndrome parkinsoniano pues tiene una reproducibilidad aceptable, se conoce su validez y es la más utilizada.

En este trabajo se explora la reproducibilidad interobservador de las Escalas de DiMascio y la de S-A en una versión traducida al español. Además, se analiza la validez predictiva de la Escala de DiMascio y, a partir de ésta, se examina la validez concurrente de la Escala de S-A.

Material y método

Ambas escalas fueron traducidas del inglés al español, por uno de los autores (HAOS) agregando a la de S-A dos apartados, uno para evaluar aquinesia y otro para evaluar acatisia. Esta versión fue revisada y corregida considerando comentarios de dos psiquiatras experimentados; sin embargo, no se efectuó un análisis de equivalencia lingüística ya que la mayor parte del texto es de carácter técnico. Posteriormente, los autores realizaron algunas aplicaciones para afinar las instrucciones que estuvieran poco claras (las escalas e instructivos pueden obtenerse del primer autor a petición expresa).

El estudio de reproducibilidad interobservador se realizó con 8 evaluadores y 10 pacientes que estaban internados en el tercer piso del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez; los evaluadores ignoraban el diagnóstico y el tratamiento farmacológico de los pacientes. Las evaluaciones siempre se efectuaron por las mañanas y de manera independiente. Los autores

evaluaron a todos los pacientes, cada paciente fue evaluado por 4, 5 ó 6 observadores diferentes y con ambas escalas. El orden de aplicación de éstas se determinó al azar, en 5 pacientes se aplicó en primer término la Escala de DiMascio y en otros 5 la Escala de S-A.

Todos los evaluadores tuvieron acceso a los instructivos y a las escalas desde varias semanas antes de que se iniciara el estudio; sin embargo, no se realizó un entrenamiento formal para la aplicación, excepto con los autores (HAOS y JAJ).

El análisis estadístico se hizo de acuerdo a las recomendaciones de Bartko y cols. (2). Se calcularon los coeficientes de correlación intraclase corregidos (CCI) de los puntajes totales de cada escala y de cada síntoma evaluado, para estimar la reproducibilidad global y por apartados. En base al CCI se calculó el coeficiente de reproducibilidad de Spearman-Brown (S-B). Además, se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson entre cada par de observadores y entre las puntuaciones totales de ambas escalas en todas las observaciones. También, se calculó el porcentaje máximo de acuerdo (%MA) en los puntajes de severidad entre todos los evaluadores en cada uno de los apartados de ambas escalas.

La validez de la Escala de DiMascio se evaluó en un estudio doble ciego, en el que se comparó el efecto antipsicótico de la carbamazepina (CBZ) —un anticonvulsivante que no produce SEP y que parece ser útil en el tratamiento de algunas psicosis (12)— vs. el del HLP, un NLP con una gran potencia para provocar SEP. Se contrastaron los puntajes totales iniciales y finales de ambos grupos de tratamiento en la Escala de DiMascio mediante un análisis de varianza para medidas repetidas. Veinte pacientes recibieron HLP (21.3 +/- 8.9 mg/día, v.o.) y 19 CBZ (863.2 +/- 283.3 mg/día, v.o.). En este estudio todos los pacientes fueron evaluados por dos observadores independientes y se utilizó el promedio de ambos para todos los cálculos.

Resultados

En la Tabla 1 se muestran el %MA, el CCI y el S-B de cada uno de los apartados y de los puntajes totales de las escalas estudiadas. Como puede observarse, para la Escala de DiMascio, el apartado con el %MA superior fue la distonía y el que obtuvo el menor fue el que evalúa la expresión facial (88% y 67%, respectivamente). En general, las 6 variables que incluye esta escala tuvieron un alto grado de acuerdo. En contraste, para los apartados de la Escala de S-A el %MA osciló entre 53% (rueda dentada) y 80% (temblor).

Los CCI fueron relativamente altos (> 0.7) y significativos ($p < 0.05$) para la mayor parte de los síntomas evaluados en ambas escalas, excepto para expresión facial en la Escala de DiMascio, y rigidez del hombro, balanceo de la pierna, rigidez de la nuca y aquinesia en la Escala de S-A. Sin embargo, el S-B alcanza niveles aceptables (> 0.7) en todos los apartados de la Escala de DiMascio y en 9 de los 12 apartados de la de S-A; sólo

TABLA 1
Reproducibilidad interobservador de escalas
para síntomas extrapiramidales

	Variable	% MA	CCI*	S-B**
DiMascio	Expresión facial	67	0.50	0.70
	Temblor	77	0.52	0.70
	Aquinesia	75	0.79	0.89
	Rigidez	75	0.78	0.88
	Acatisia	72	0.71	0.83
	Distonía	88	0.75	0.86
	Puntaje total	—	0.70	0.86
S-A	Marcha	72	0.85	0.92
	Caída del brazo	63	0.81	0.89
	Rigidez del hombro	60	0.41	0.58
	Rigidez del codo	70	0.70	0.82
	Rigidez de la muñeca	60	0.72	0.83
	Rueda dentada	53	0.85	0.92
	Balanceo de la pierna	60	0.61	0.75
	Rigidez de la nuca	63	0.24	0.38
	Temblor	80	0.84	0.91
	Acatisia	68	0.81	0.90
	Salivación	73	0.82	0.90
	Aquinesia	63	0.47	0.64
		Puntaje total	—	0.86

* Coeficiente de correlación intraclase

** Coeficiente de Spearman-Brown; %MA: % máximo acuerdo

la aquinesia, la rigidez del hombro y la de la nuca siguen mostrando coeficientes bajos de reproducibilidad.

Para los puntajes totales, los coeficientes de reproducibilidad fueron bastante altos en las dos escalas (Tabla 1). Los coeficientes de correlación de Pearson fueron más altos entre los evaluadores con mayor experiencia (HAOS y JAJ), $r=0.80$ en la Escala de DiMascio y $r=0.90$ en la de S-A. El promedio (\pm de) de los coeficientes de correlación de Pearson entre todos los pares posibles de evaluadores fue de $r=0.70 \pm 0.32$ en la de DiMascio.

La correlación entre los puntajes totales de la Escala de DiMascio y la de S-A, incluyendo a todos los evaluadores y pacientes, fue de $r = 0.6$. En el estudio doble ciego la evaluación de SEP con la Escala de DiMascio se comportó conforme a lo esperado, el ANOVA mostró un efecto significativo del grupo de tratamiento ($F[1,74] = 15.4$ $p = 0.0004$), del tiempo ($F[1,74] = 25.2$ $p < 0.0001$) y de la interacción ($F[1,74] = 15.6$ $p = 0.0004$). En la evaluación basal no existieron diferencias significativas entre los puntajes de los pacientes que recibieron HLP ($\bar{x} \pm$ de; 0.5 ± 0.9) y los del grupo que fue tratado con CBZ (0.5 ± 1.0). Al final del estudio, los pacientes que estuvieron expuestos a HLP tuvieron SEP de mayor severidad que los que recibieron CBZ (4.0 ± 2.4 vs. 0.8 ± 1.3 ; $t[37] = 4.4$ $p = 0.0001$). La interacción fue significativa porque, en tanto que los puntajes de los pacientes tratados con HLP aumentaron significativamente ($t[19] = 5.2$ $p = 0.0001$) los del grupo de CBZ permanecieron bajos ($t[18] < 1$ $p = ns$).

Discusión

Las dos escalas estudiadas se comportaron de manera satisfactoria. La mayor parte de los apartados

de cada una de ellas, así como los puntajes totales, mostraron valores altos en los indicadores de reproducibilidad interobservador. El CCI es el índice de confiabilidad más recomendable cuando, en la investigación, no todos los pacientes son evaluados por todos los observadores y el nivel de medición es, al menos, ordinal (1,2). Puesto que el cálculo de este coeficiente toma en cuenta la magnitud de las diferencias entre los observadores, resulta inferior que el %MA.

El porcentaje de la varianza explicado por la falta de acuerdo en los puntajes totales entre los observadores ($1-CCI \times 100$) fue del 30% para la Escala de DiMascio y del 14% para la de S-A; es decir, solamente una pequeña fracción de la variabilidad entre los puntajes observados obedece al desacuerdo entre los evaluadores. Estos parámetros son bastante satisfactorios para escalas que involucran la subjetividad y el grado de entrenamiento de los evaluadores.

Los promedios y los rangos de variación de los coeficientes de correlación de Pearson entre los pares de evaluadores en la Escala de S-A (no se muestran los datos), son muy semejantes a los reportados por los autores de la escala (17), excepto para el apartado reflejo glabellar que fue excluido en la versión utilizada en el presente estudio; pues la correlación resultó perfecta, igual que el %MA, ya que estuvo ausente en todos los pacientes evaluados.

Además, los coeficientes de reproducibilidad de las escalas utilizadas en esta investigación son similares, y en algunos apartados resultan superiores a los de otras escalas de aparición reciente (18).

Dado que en este estudio se evaluó un número reducido de pacientes, la probabilidad de que los coeficientes de reproducibilidad resultaran altos y significativos, en particular el CCI, era menor que si la población evaluada hubiese sido más grande (1). En otras palabras, el hecho de que con este reducido número de pacientes los coeficientes de reproducibilidad resulten elevados y significativos, proporciona una cierta seguridad acerca de su utilidad. Si la población hubiera sido más grande, es probable que la magnitud del coeficiente fuese similar, aunque aumentaría la significancia estadística.

La clara diferencia entre los puntajes finales de los pacientes que recibieron HLP, un antipsicótico con un alto potencial para producir SEP, y aquellos de los pacientes que recibieron CBZ, que teóricamente no producen SEP, corrobora la validez de la Escala de DiMascio. La correlación entre los puntajes obtenidos en esta escala y aquellos obtenidos en la de S-A, aunque no muy alta, indica que evalúan variables semejantes. Es relativamente fácil de entender la magnitud del coeficiente de correlación ($r = 0.6$) si se recuerda que la Escala de S-A valora, principalmente, síntomas parkinsonianos en tanto que la de DiMascio hace énfasis en la evaluación de las distonías de torsión y en los componentes subjetivos de la acatisia.

La magnitud de los coeficientes de reproducibilidad observados permite recomendar el uso de las versiones utilizadas en este estudio para investigadores que contemplen, entre sus objetivos, la determinación de la presencia y la severidad de los SEP.

La Escala de DiMascio es recomendable para aque-

llos casos en los que interesa una evaluación global de todos los SEP agudos, por su brevedad, facilidad de aplicación e inclusión de apartados, que evalúan las distonías de torsión y la acatisia.

En contraste, la Escala de S-A se ocupa detalladamente del síndrome parkinsoniano, únicamente presta atención a los datos objetivos de la acatisia e ignora a las distonías de torsión. Estas características la hacen propia para aquellas investigaciones en las que el principal foco de atención sea el síndrome parkinsoniano medicamentoso.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los doctores Guadalupe Aguilar, Benjamín Becerra, Mercedes López, Marciano Vargas, Felipe Ortega y Eduardo Echaide; así como a las psicólogas Cecilia Hasfura y Angélica Pulido su colaboración en la realización de las evaluaciones y procesamiento de la información. Además, expresan su gratitud al doctor Rafael J. Salín-Pascual y a la Licenciada en Psicología María del Carmen Gavito por sus valiosos comentarios en la revisión del manuscrito.

REFERENCIAS

1. BARTKO JJ: On some reliability coefficients. *Psychol Bull*, 83:762-765, 1976.
2. BARTKO JJ, CARPENTER WT: On the methods and theory of reliability. *J Nerv Ment Dis*, 163:307-317, 1976.
3. BATHIEN N, KOUTLIDIS RM, RONDOT P: EMG patterns in abnormal involuntary movements induced by neuroleptics. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 47:1002-1008, 1984.
4. BECH P, KASTRUP M, RAFAELSEN OJ: Mini-compendium of rating scales of anxiety, depression, mania and schizophrenia with corresponding DSM-III syndromes. *Acta Psychiatr Scand*, 73 (suppl 326):7-37, 1986.
5. COMATY JE: Propranolol treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Psychiat Annals*, 17:150-155, 1987.
6. CUMMINGS JL, WIRSHING WC: Recognition and differential diagnosis of tardive dyskinesia. *Intl J Psychiat Med*, 19:133-144, 1989.
7. DENIKER P: From chlorpromazine to tardive dyskinesia (brief history of the neuroleptics). *Psychiatr J Univ Ottawa*, 14:253-259, 1989.
8. DIMASCIO A, BERNARDO DL, GREENBLATT DJ, MARDER JE: A controlled trial of amantadine in drug-induced extrapyramidal disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 33:599-602, 1976.
9. GERLACH J, THORSEN K, FOG R: Extrapyramidal reactions and amine metabolites in cerebrospinal fluid during haloperidol and clozapine treatment of schizophrenic patients. *Psychopharmacol*, 40:341-350, 1975.
10. GOETZ CG, KLAWANS HL: Drug induced extrapyramidal disorders - a neuropsychiatric interphase. *J Clin Psychopharmacol*, 1:297-303, 1981.
11. HOEHN MM, YARH MD: Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurol*, 17:427-442, 1967.
12. KLEIN E, BENTAL E, LERER B y cols: Combination of carbamazepine and haloperidol versus placebo and haloperidol in excited psychosis: A controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 41:165-170, 1984.
13. MAGNUSSON D: *Teoría de los Tests*. Editorial Trillas, México DF, 1975.
14. ORTEGA-SOTO HA: Mecanismo de acción de los neurolepticos. *Psiquiatría*, 2:150-160, 1986.
15. ORTEGA-SOTO HA: El síndrome extrapiramidal con el uso de psicofármacos. *Psiquiatría*, 1:141-150, 1985.
16. PROSSER ES, CSERNANSKY JG, KAPLAN J, THIE-MANN S, BECKER TJ, HOLLISTER LE: Depression, parkinsonian symptoms, and negative symptoms treated with neuroleptics. *J Nerv Ment Dis*, 175:100-105, 1987.
17. SIMPSON GM, ANGUS JWS: A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatrica Scand*, (Suppl) 212:11-19, 1970.
18. SMITH RC, ALLEN R, GORDON J, WOLFF J: A rating scale for tardive dyskinesia and parkinsonian symptoms. *Psychopharmacol Bull*, 19:266-276, 1983.
19. VANPUTTEN T: Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Arch Gen Psychiatry*, 31:67-72, 1974.
20. WADDINGTON JL: Sight and insight: brain dopamine receptor occupancy by neuroleptics visualised in living schizophrenic patients by positron emission tomography. *Brit J Psychiatry*, 154:433-436, 1989.
21. WEBSTER DD: Clinical analysis of the disability in Parkinson's Disease. *Modern Treat*, 5:257-282, 1968.