

GUIA PARA LA PRACTICA CLINICA: enfermedad de parkinson y síndrome extrapiramidal inducido por neurolepticos

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de parkinson (EP), es un trastorno neurodegenerativo y progresivo caracterizado por temblor, bradicinesia, rigidez e inestabilidad postural, determinada por una pérdida progresiva de las células dopaminérgicas de la sustancia nigra cerebral. La etiología es desconocida y probablemente multifactorial, se implican factores genéticos y ambientales. Su incidencia no está relacionada al sexo y la raza. Entre el 5 y 10 % la padecen antes de los 40 años. La edad media de inicio es de 65 años. Es incurable y origina una incapacidad progresiva. La terapéutica disponible reduce la sintomatología y enlentece el progreso de la enfermedad, pero raramente provoca un completo control de la misma. (1-5)

Clasificación [Hoehn y Yahr] (5,6):

Estadio 0 - no hay signos de enfermedad; estadio 1- enfermedad unilateral; estadio 2- enfermedad bilateral, sin alteración del equilibrio; estadio 3- enfermedad bilateral leve a moderada con inestabilidad postural, físicamente independiente; estadio 4- incapacidad grave, aún capaz de caminar o permanecer de pie sin ayuda; estadio 5- permanece en silla de ruedas o encamada si no tiene ayuda.

Objetivos del tratamiento: aliviar síntomas; retrasar la progresión de la enfermedad; mantener la autonomía e independencia del paciente el mayor tiempo posible; mejorar la calidad de vida; limitar o disminuir los efectos adversos del tratamiento.

Clasificación de las evidencias científicas y de las recomendaciones terapéuticas.

Las evidencias se clasifican en: **nivel I** (datos procedentes de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, metanálisis y revisiones sistemáticas); **nivel II** (resultados de estudios de cohortes o casos y controles) y **nivel III** (información basada en estudios no controlados o consenso de expertos). Las recomendaciones (**Rec.**) se clasifican en: **Buenas (Rec. A)**: basada en la categoría I de evidencia; **Regular (Rec.B)**: basada directamente en la categoría II de la evidencia o extrapolada de la categoría I; **Baja (Rec. C)**: basada directamente en la categoría III o extrapolado de las categorías II y III.

Tratamiento de la enfermedad de parkinson

- Evaluación inicial del paciente: se debe realizar en un centro especializado y requiere un abordaje multidisciplinario.

- Debe ser descartada una posible causa medicamentosa de la entidad.
- El tratamiento incluye medidas no farmacológicas y farmacológicas.
- La terapia de elección debe ser individualizada según el grado de incapacidad del paciente, la edad, el riesgo de fluctuaciones motoras, el perfil de efectos adversos y el costo de los medicamentos.
- El medicamento mas efectivo es la Levodopa, pero por la aparición de efectos adversos con su uso continuado, se recomienda iniciar terapia con otras alternativas (amantadina, anticolinérgicos y agonistas dopaminérgicos) y retrasar la incorporación de la Levodopa hasta que la sintomatología del paciente interfiera las actividades cotidianas.
- La terapia combinada de Levodopa y las otras alternativas de tratamiento tiene efectos **aditivos**.

Etapas inicial de la enfermedad, pacientes menores de 60 años y manifestaciones leves (estadio 1)

Tratamiento farmacológico: *Amantadina*: es la primera elección en pacientes con predominio de rigidez y bradicinesia. Su efecto es limitado sobre la sintomatología y produce menos reacciones adversas que el resto de los fármacos empleados. (Rec. B) 5-10. Dosis inicial: 100 mg/día durante una semana e incrementar a 200 mg 2 veces al día. Dosis de mantenimiento: 200 mg 3 veces al día.

Trihexifenidilo: fármaco de primera elección en paciente con predominio de temblor en el cuadro clínico. Limitado efecto sobre el resto de la sintomatología de la enfermedad. Frecuentes reacciones adversas. (Rec. B) 11. Dosis inicial: 1 o 2 mg, aumentar gradualmente. Dosis de mantenimiento de 5 a 15 mg/día en 3 ó 4 subdosis, hasta un máximo de 20 mg/día.

Progresión de la enfermedad: añadir *bromocriptina* a dosis de 10-30mg/día ó *levodopa* 50 mg (expresada en levodopa si levodopa/benseracida) 3 a 4 veces al día. Se producirá un incremento gradual de la dosis de levodopa, de 100 mg 1 o 2 veces a la semana de acuerdo a la respuesta del paciente. Las dosis de mantenimiento es de 400-800 mg/día.

Etapas inicial de la enfermedad, pacientes menores de 60 años y manifestaciones moderadas (estadios 2 y 3)

Tratamiento farmacológico: **Agonistas dopaminérgicos**: Útiles como monoterapia en el tratamiento de pacientes jóvenes con enfermedad temprana para retrasar la incorporación de la levodopa y con ello el inicio de las discinesias y fluctuaciones motoras(complicaciones a largo plazo de la terapia con levodopa). Sin embargo, la levodopa provee de beneficio superior en el control de la incapacidad y el deterioro motor. (Rec. A) 12-19.

Bromocriptina: agonista dopaminérgico con demostrada eficacia a corto plazo, sin embargo, a largo plazo (más de 6 meses) es limitada y menor que la levodopa en el control de la sintomatología. Perfil de efectos adversos (náusea, vómito, epigastralgia, cefalea, vértigo e hipotensión postural) mayor que con levodopa. (Rec. A) 16,17 Dosis inicial: 1.25 mg/día los primeros 3 días e incrementar lentamente a 10-30 mg/día. Se puede emplear dosis de 30-60 mg/día según la gravedad del cuadro del paciente.

Progresión de la enfermedad. En estos pacientes menores de 60 años que pertenecen al estadio 2 y 3, luego de 1 o 2 años de tratamiento puede ser necesario añadir levodopa, al no lograr un control completo de la sintomatología. (Rec. B) 1,5,12,13.

Etapa inicial de la enfermedad, pacientes mayores de 60 años ó en los que se desea obtener una mejoría sintomática en tiempo breve (estadios 1 y 2).

Levodopa: es el más efectivo para el control sintomático de los pacientes con EP. Los efectos adversos se incrementan en el transcurso de la enfermedad cuando aparecen las complicaciones motoras tardías de la terapia prolongada (discinesias y fluctuaciones motoras). (Rec. A) 5,6,12-20. La combinación de levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa periférica (levodopa y benseracida) disminuye los efectos adversos periféricos de la levodopa y su dosificación.. Dosis inicial de levodopa y benseracida: 50 mg 1 o 2 veces/día, incrementar la dosis 50 mg cada 3- 4 días según la respuesta, rara vez se requieren dosis mayores de 2 g/día (21,22).

Progresión de la enfermedad. Puede aumentarse la dosis de levodopa/benseracida a 100 mg 1 ó 2 veces/semana. Añadir bromocriptina a 10-30 mg/día.

Estadio avanzado de la enfermedad para pacientes de cualquier edad (estadios 4 y 5)

Tratamiento farmacológico: se usa la terapia combinada. Al tratamiento de levodopa a dosis de 300 a 800 mg/día, se le pueden añadir agonistas dopaminérgicos ó amantadina en cualquiera de las variantes que se relacionan a continuación según la complicación presente en el paciente:

Complicaciones motoras producidas por la levodopa:

1. Deterioro de fin de dosis (descenso regular y predecible en el efecto de la levodopa después de 2 a 4 horas de cada dosis con aparición del parkinsonismo antes de la siguiente dosis)
 - Incrementar dosis o frecuencia de administración de levodopa(5,6,20).
 - Añadir agonistas dopaminérgicos (bromocriptina), que disminuye tiempo de apagado(período de tiempo en

el que el tratamiento no es efectivo), mejora el deterioro motor, la actividad de la vida diaria y permite disminuir la dosis de levodopa, aunque se incrementan los efectos adversos dopaminérgicos. (Rec.A) 5,6,20,

22,23. Dosis iniciales bajas (10 mg/día), aumentar la dosis progresivamente hasta 30- 60 mg/día.

La dosis de levodopa se ha de mantener hasta que se produzca una respuesta a la bromocriptina, disminuyendo posteriormente la dosis de la levodopa.

1. Fenómeno "on-off" o de encendido-apagado (descenso impredecible y repentino del efecto de la levodopa, con aparición y desaparición del parkinsonismo, no relacionada con intervalo de administración)
 - Ajustar la dosis de levodopa (5,6,20)
 - Añadir agonistas dopaminérgicos (bromocriptina). Dosis similar a la utilizada en el fenómeno de deterioro de fin de dosis (5,6,20).
1. Discinesias "on" o de pico de dosis (movimientos involuntarios que aparecen conjuntamente con el máximo efecto de la levodopa)
 - Disminuir dosis de levodopa
 - Añadir bromocriptina o aumentar la dosis si esta se había indicado antes. Dosis similar a la utilizada en el fenómeno de deterioro de fin de dosis. (Rec. A) 23,24.
 - Añadir amantadina. Dosis: 100 mg 3 veces al día. (Rec.B) 25.

Tratamiento no farmacológico: Util en todos los estadios de la enfermedad

Tipo de Tratamiento	Objetivos	Características del tratamiento
Fisioterapia (Rec. C) 3, 5- 7	Mejorar flexibilidad y fuerza	Ejercicios aeróbicos hasta alcanzar 20 minutos, 3 veces por semana. Ejercicios de estiramiento y fuerza (Sólo en etapa inicial). Técnicas de conservación de la energía. (Sólo en el estadio avanzado)
Dieta balanceada (Rec. C) 3, 5-8	Reducir la constipación Prevenir pérdida de masa ósea	Consumir fibra dietética, líquido abundante. Suministro de calcio y vitamina D
Psicoterapia (Rec. C) 5 – 9	Brindar soporte psicosocial al paciente y sus familiares	Grupos de apoyo con individuos del mismo estadio evolutivo del paciente Terapia familiar , Terapia psicoeducacional

SÍNDROME EXTRAPIRAMIDAL INDUCIDO POR NEUROLÉPTICOS(SEP)

- Los neurolépticos y otros fármacos son capaces de producir síndrome extrapiramidal.
- El síndrome extrapiramidal agrupa a las siguientes manifestaciones clínicas: parkinsonismo, acatisia, distonías agudas, discinesias tardías y síndrome neuroléptico maligno.
- El trihexifenidilo sólo es eficaz en el tratamiento del parkinsonismo, la acatisia asociada a parkinsonismo y las distonías agudas.
- Los antihistamínicos y/o las benzodiazepinas se recomiendan como primera elección en la profilaxis y el tratamiento de las distonías agudas.
- Los betabloqueadores y/o las benzodiazepinas tienen utilidad en la terapéutica de la acatisia.
- La profilaxis del SEP no debe ser rutinaria, se recomienda su uso en pacientes jóvenes con altas dosis de antipsicóticos potentes.

Parkinsonismo inducido por neurolépticos

Factores predisponentes: utilización de neurolépticos de alta potencia en altas dosis o aumento no gradual de las dosis, pacientes del sexo femenino y adulto mayor. Su aparición se produce en los primeros 10 a 30 días de iniciado el tratamiento con estos fármacos o de producir un incremento no gradual de la dosis (26-29)*.

Algoritmo de tratamiento:

1. Su aparición no requiere necesariamente la aplicación de una intervención farmacológica (26)*.
2. Evaluar la terapéutica antipsicótica indicada (valorar dosis, ritmo de incremento de la dosis) y cambiar a un agente menos potente si la situación clínica del paciente lo permite (26)*.
3. Añadir trihexifenidilo si el cuadro clínico es importante y las modificaciones del régimen antipsicótico no resuelven el mismo. Dosis inicial individualizada de 1 mg, aumentar según requerimientos y tolerancia del paciente o hasta un rango máximo de 15 mg/d (1-5 mg 3v/d). Mantener el anticolinérgico durante 2 o 3 meses, de acuerdo al régimen antipsicótico prescrito.
4. Después de los 3 meses disminución gradual de la dosis del trihexifenidilo y valorar su posible retirada. La asociación de neuroléptico y anticolinérgico no se justifica a largo plazo; si se requiere se deberá hacer un seguimiento cuidadoso del paciente (26-29)*.

Acatisia aguda

Afecta entre el 20 y el 40 % de los pacientes tratados con neurolépticos, y sólo alrededor del 20 % requiere una intervención farmacológica. Factores predisponentes: Pacientes en el inicio del tratamiento con fármacos antipsicóticos, aumento no gradual de la dosis, ancianos, terapéutica con neuroléptico potentes, dosis altas, y la administración por vía parenteral. Su aparición es generalmente del 3er al 5to día de inicio del tratamiento hasta el primer mes(26-30)*.

Algoritmo de tratamiento:

1. Su aparición no requiere necesariamente la aplicación de una intervención farmacológica.(26)*
2. Evaluación del régimen del antipsicótico convencional (dosis, ritmo de incremento de la dosis, posibilidad de introducir uno de menor potencia).(26)*
3. Fármaco de primera elección: Propranolol a dosis de 10-20 mg 4v/d con dosis máxima de 120 mg/día (aún cuando no existen evidencia concluyentes). (Rec.B) 28.
4. Otras alternativas: Benzodiazepinas (5 -10 mg por vía oral) solas o asociadas a los betabloqueadores Trihexifenidilo en parkinsonismo asociado a la acatisia en dosis individualizadas.(Rec.B) 29,30.

Distonías agudas

Constituye una urgencia psiquiátrica Su inicio se produce al 4to o 5to día de tratamiento. Factores predisponentes: antipsicótico de alta potencia, altas dosis, vía intramuscular de administración, aumentos no graduales de la dosis, individuos con historia previa o familiar de distonía aguda, pacientes que inician tratamiento con antipsicóticos, adolescentes o adulto joven del sexo masculino (3,21,22,26,27,31)*.

Algoritmo de tratamiento:

1. Evaluación de la pauta terapéutica de antipsicótico prescrita a cada paciente
2. Primer episodio de distonía aguda: Antihistamínicos como la difenhidramina, dosis 12.5-50 mg 3 v/d o 4 v/d, por vía oral o intramuscular, si el episodio es severo (laringoespasma, dificultad respiratoria) la dosis de difenhidramina debe ser de 25 – 50 mg, por vía intravenosa y luego continuar con igual pauta por vía oral o

Benzodiacepinas como el diacepam a 5-10 mg vía oral o IV(26,27,31)*.

3. Segundo episodio de distonía aguda: Trihexifenidilo a dosis individualizadas, iniciando con 1 mg, aumentar según requerimientos y tolerancia del paciente o hasta un máximo de 15 mg/d (5 mg 3v/d), durante 7 días (lo que se justifica porque los antipsicóticos orales alcanzan su concentración pico a los 4 a 7 días de administrado) (21,22,26,27,31)*.

4. Si episodio de intensidad moderada a grave puede ser utilizada 1 ampollita de cafeína (1 ml) por vía IM y repetir si no se controla con la primera administración.

PREVENCIÓN DEL SÍNDROME EXTRAPIRAMIDAL INDUCIDO POR NEUROLÉPTICOS:

El uso profiláctico del trihexifenidilo no debe ser una práctica rutinaria e ilimitada en el tiempo. Se recomienda iniciar la profilaxis en pacientes jóvenes tratados con neurolépticos de alta potencia y a altas dosis.(20-22,27,31)*.

1. Uso profiláctico de corta duración: Utilizar el trihexifenidilo en pacientes tras un primer episodio de SEP no resuelto con las alternativas de antihistamínicos y benzodiacepinas. Usar a dosis bajas con un aumento gradual, esta dosificación debe estar en el rango entre 1 y 15mg y de corta duración, aproximadamente 7 días(26)*.
2. Uso profiláctico a largo plazo: En pacientes que recurran tras la profilaxis corta anteriormente expuesta y debe ser por **4 a 6 semanas**, durante el período de estabilización de los antipsicóticos. Ha de procederse a la reducción gradual de la dosis de trihexifenidilo una vez alcanzadas las dosis de mantenimiento de los antipsicóticos(26)*.
3. Cuando se emplea antipsicóticos de depósito como el decanoato de flufenacina, el trihexifenidilo debe administrarse durante las primeras 72 horas, (en pacientes con tratamiento crónico en ocasiones no resulta

necesario) período en el que se espera una mayor incidencia de efectos adversos extrapiramidales.

*En el tratamiento del SEP las recomendaciones encontradas son tipo C con las excepciones señaladas.

Bibliografía

1. Clarke C E, Moore P. Parkinson's disease. En: BMJ publishing group. Clinical Evidence 2001;6:1019- 23 .

1. Young AB, Standaert DG. Tratamiento de los trastornos degenerativos del sistema nervioso central En: Goodman Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9na ed. México, D.F. : Mc Graw-Hill Interamericana; 1996. p.539-557.
2. Aminoff JB. Parkinson's disease and other extrapyramidal disorders. En: Fauci AS, Braunwald E, Iselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB,

Kasper DL, Hauser SL. Harrison's Principles of internal medicine 14 th. Edition. United States of America: Mc Graw-Hill Companies,

Inc; 1998.p.2356-2363.

3. Guttman M, Slaughter PM, Theriault ME, DeBoer DP, Naylor CD. Parkinsonism in Ontario: increased mortality compared to controls in a large cohort study. *Neurology* 2001;57:2278-82.
4. Enfermedad de Parkinson. Guía Terapéutica de la Sociedad Catalana de Neurología;1999 [en línea]. [fecha de acceso 28 agosto 2002]. URL disponible en: [www.scn.es/sp/form/guias/park/Parkinson.htm].
5. Costa Ribas, Carmen; Castiñeira Pérez, M^a del Carmen. Guía de Manejo de la Enfermedad de Parkinson. [en línea] [fecha de acceso 28 agosto 2002]. URL disponible en: [www.fisterra.com/guias2/demencias.htm].
6. Deane K H O, Jones D, Ellis-Hill C, Clarke C E, Playford E D, Ben-Shlomo Y. Physiotherapy for Parkinson's disease: a comparison of techniques (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2 2003. Oxford: Update Software.
7. Sato Y, Manabe S, Kuno H, Oizumi K. Amelioration of osteopenia and hypovitaminosis D by 1-alpha-hydroxyvitamin D3 in elderly patients with Parkinson's disease. *J neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:64-68.
8. Deane K H O, Ellis-Hill C, Playford E D, Ben-Shlomo Y, Clarke C E. Occupational therapy for Parkinson's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2 2003. Oxford: Update Software.
9. Crosby N, Deane KHO, Clarke CE. Amantadine in Parkinson's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2 2003. Oxford: Update Software.
10. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2 2003. Oxford: Update Software

11. Lees AJ, Katzenschlager R, Head J, Ben-Shlomo Y. Ten year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. *Neurology* 2001;57(9):1687-9
12. Miyasaki JM, Martin WRW, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence based review. *Neurology* 2002;58:11-7.
13. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology*. 2001;56(suppl 5): 1-88.
14. **Parkinson** Study Group. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease. A randomized dose-ranging study; *JAMA* 1997;278:125-130.
15. Ramaker C, Hilten JJ van. Bromocriptine/levodopa combined versus levodopa alone for early Parkinson's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2 2003. Oxford: Update Software.
16. Ramaker C, Hilten JJ van. Bromocriptine versus levodopa in early Parkinson's disease. *Parkinson Related Disord* 1999;5(suppl):83.
17. Rascol O, Brooks D J, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang A E. A Five-Year Study of the Incidence of Dyskinesia in Patients with Early Parkinson's Disease Who Were Treated with Ropinirole or Levodopa. *N Engl J Med* 2000; 342(20):1484-149.
18. Weiner WJ, Factor SA, Sanchez-Ramos JR, *et al.* Early combination therapy (bromocriptine and levodopa) does not prevent motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:21-27
19. Guttman M, Kish SJ, Furukawa Y. Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's disease. *ECMAJ* 2003;168(3): 293-300.
20. Parfitt K. Martindale. The complete drug reference. 32 th. Ed. England: Pharmaceutical press; 1999.p. 457.
21. Drug Evaluations Annual 1994. United States of America: American Medical Association; 1994.p.383-409.
22. Clarke C E, Speller J M. Pergolide for levodopa-induced complications in Parkinson's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2 2003. Oxford: Update Software.
23. Hilten JJ van, Ramaker C, Beek WJT van de, Finken MJJ. Bromocriptine for levodopa-induced motor complications in Parkinson's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2 2003. Oxford: Update Software.
24. Crosby N J, K H O Deane, C E Clarke. Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2 2003. Oxford: Update Software.
25. Cunningham DG. A guide to the extrapyramidal side-effects of antipsychotic drugs. Cambridge university press: United Kingdom; 1999.
26. British national formulary. Drugs used in psychoses and related disorders[en linea] 2002 March [fecha de acceso 28 agosto 2002] ; 43. URL disponible:<http://www.bnf.vhn.net/bnf/documents/bnf.807.html>
27. Cheine M, Ahonen J, Wahlbeck K. Beta-blocker supplementation of standard drug treatment for schizophrenia (Cochrane Review). En:

The Cochrane Library, Issue 1 2003. Oxford: Update Software.

29. Lima AR, Soares-Weiser K, Bacaltchuk J, Barnes TRE. Benzodiazepines for neuroleptic-induced acute akathisia (Cochrane Review).

En: The Cochrane Library, Issue 1 2003. Oxford: Update Software.

30. Lima AR, Weiser KVS, Bacaltchuk J, Barnes TRE. Anticholinergics for neuroleptic-induced acute akathisia (Cochrane Review). En: The

Cochrane ibrary, Issue 1 2003. Oxford: Update Software.

31. Van harten PN, Hock HW, Kahn RS. Distonía aguda inducida por drogas. BMJ[en linea] 1999 [fecha de acceso 28 agosto 2002] .URL

disponible:<http://www.bmj.com>

Autores de la guía: Dra. Dulce Ma. Calvo Barbado, Especialista en Farmacología- Dra. Miriam Cires Pujol Especialista en Farmacología, Dra. Ibis Dlgado Martinez, Especialista en Medicina interna-Dra. Isis Yera Alós, Especialista en Bioestadística- Dr. Enrique Michel Esteban Hernández, Especialista en Neurología- Dr. Guillermo Barrientos de Llano, Especialista en Psiquiatría-Dra. Yenia Sotolongo Garcia, Especialista en Psiquiatría- Lic. en Farmacia Dunia Araujo Garcia. **Revisores externos:** Dr. Calzadilla Fierro, Luis Especialista en Psiquiatría. Dr. Clavijo Portieles, Alberto Especialista en Psiquiatría Dra. Fernández de Juan, Adelaida Especialista en Medicina interna. Dr. Perez-Lache, Nestor Especialista en Neurología. **Coordinador del boletín:** Dr. Eduardo Vergara Fabián.**Comité de redacción:** Dra. Cires Pujol, Miriam Especialista en Farmacología.- Dr. Furones Mourelles, Juan Antonio Especialista en Farmacología.-Dr. Pérez Peña, Julián Especialista en Administración de Salud. Dr. Sansó Soberats, Félix Especialista en MGI - Dr. Silva Herrera, Lázaro Especialista en MGI.- Dr. Vergara Fabián, Eduardo Especialista en MGI.

El Comité de redacción acepta colaboraciones y agradecerá cualquier sugerencia para futuras publicaciones, pudiendo enviar: **Correspondencia a:** Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología Calle 44 No. 502 esquina. 5ta. Ave. Playa. CP 11300 . Ciudad de la Habana, Cuba. **Correo electrónico a:** cdf@infomed.sld.cu .

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

(CDF)

