

GUIA PARA LA PRÁCTICA CLINICA: Enfermedad de Parkinson y Síndrome extrapiramidal inducido por neurolépticos

La producción y diseño de la siguiente guía ha sido financiada por el Instituto Catalán de Farmacología, Organización Panamericana de Salud y el Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología, instituciones independientes de la industria farmacéutica nacional e internacional.

El uso excesivo del trihexifenidilo, en la Enfermedad de Parkinson y la prevención y tratamiento de los síntomas extrapiramidales fue una de las principales razones de la realización de esta guía. Este fármaco es un antagonista de receptores muscarínicos indicado en el parkinsonismo (posencefálico, aterosclerótico e idiopático); como coadyuvante en la terapia de estas formas de parkinsonismo asociado con levodopa; tratamiento de parkinsonismo inducido por fármacos como: benzodiazepinas, fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas. Dicho medicamento se encuentra entre las sustancias psicoestimulantes con peligro de adicción que modifican la personalidad, el comportamiento y el estado de ánimo de las personas, por lo que su empleo con este propósito ha generado en nuestro país dificultades en su prescripción. Esto determinó que a solicitud de los grupos nacionales de psiquiatría y de adicciones del Ministerio de Salud Pública (MINSAP), se diseñó una investigación donde se caracterizó el patrón de prescripción de trihexifenidilo en el país con el propósito de conocer las indicaciones para las cuales se prescribía, así como la pertinencia y el esquema terapéutico empleado. Los resultados de este estudio demostraron la mala prescripción de este fármaco con relación a la pertinencia y las pautas de tratamiento; incluso los criterios de uso profiláctico demostraron una gran variabilidad y dificultades. El uso de fármacos como fuente de adicción es un problema internacional y en nuestro país debido al control sobre las drogas ilegales, este grupo de sustancias las han desplazado como problema. Tras la ejecución de un taller multidisciplinario con prescriptores del medicamento en el que participaron especialistas del Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF), psiquiatras, médicos generales integrales, neurólogos y otros especialistas, se acordó la realización de una serie de intervenciones tanto educativas como regulatorias relacionadas con la

GPC -Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

prescripción del medicamento. La confección de una Guía para la Práctica Clínica sobre el manejo de la enfermedad de Parkinson y el síndrome extrapiramidal (SEP) inducido por neurolépticos se incluyó como una de las intervenciones educativas.

Para su confección se creó un grupo de trabajo multidisciplinario constituido por farmacólogos, clínicos, neurólogos, médicos generales integrales, psiquiatras, licenciados en farmacia, entre otros especialistas.

Coordinación de la guía: Dra. Dulce María Calvo Barbado, Especialista de II grado en Farmacología, profesora instructora, Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología.

Autores de la guía:

Msc. Miriam Cires Pujol, Especialista de II grado en Farmacología, profesora auxiliar, Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

Dra. Ibis Delgado Martínez, Especialista de II grado en Medicina interna, profesora auxiliar, Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

Msc. Isis Yera Alós, Especialista de II grado en Bioestadística, profesora instructora, Msc. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

Dr. Enrique Michel Esteban Hernández, Especialista de II grado en Neurología
Instituto Neurológico

Dr. Guillermo Barrientos de Llano, Especialista de II grado en Psiquiatría
GOSMA-MINSAP

Dra. Yenia Sotolongo García, Especialista de II grado en Psiquiatría

Hospital Clínico-Quirúrgico 10 de octubre

Dunia Araujo García, Lic. en Farmacia

GOSMA-MINSAP

Msc. Juan Antonio Furones Mourelles, Especialista Especialista de II grado en Farmacología, profesora auxiliar, Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

Msc. Julián Pérez Peña, Especialista en Administración de Salud

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

Dr. Félix Sansó Soberats, Especialista de II grado en MGI

Dr. Lázaro Silva Herrera, Especialista en MGI,

GPC -Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

Revisores externos:

Dr. Luis Calzadilla Fierro, Especialista de II grado en Psiquiatría

Centro comunitario salud mental Habana Vieja

Dr. Alberto Clavijo Portieles, Especialista de II grado en Psiquiatría

Hospital Psiquiátrico de Villa Clara

Dra. Adelaida Fernández de Juan, Especialista en Medicina interna

Municipio Plaza

Dr. Nestor Perez-Lache, Especialista de II grado en Neurología

CIREN

Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado ausencia de conflictos de interés.

METODOLOGÍA DE LA GUÍA

La confección y adaptación de esta guía según las recomendaciones AGREE, es producto de un esfuerzo del Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología para acompañar al profesional sanitario de nuestro país en la toma de decisiones clínicas.

Los objetivos que persigue de la guía son:

- 1) Asegurar el tratamiento adecuado de la Enfermedad de Parkinson y el Síndrome extrapiramidal (SEP).
- 2) Proveer de recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible para el manejo de estas entidades
- 3) Mejorar el tratamiento de los efectos indeseables inducidos por los neurolépticos
- 4) Disminuir el costo social del tratamiento en estas entidades

En la guía se describe el abordaje terapéutico (farmacológico y no farmacológico) de la enfermedad de Parkinson en sus diferentes estadios; además de las alternativas de tratamiento disponibles para el manejo y prevención de las manifestaciones que caracterizan el síndrome extrapiramidal.

GPC -Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

Esta GPC incluye pacientes adultos de cualquier estadio, edad y sexo con Enfermedad de parkinson. Además de los pacientes adultos que requieran prescripción de neurolépticos y en los que se produzca síndrome extrapiramidal inducido por neurolépticos del tipo de parkinsonismo, acatisia y distonías agudas. No se abordan el tratamiento del síndrome neuroléptico maligno y las discinesias tardías.

Los destinatarios de la guía son todos los profesionales sanitarios que manejan estas entidades: psiquiatras de atención primaria de salud, clínicos de los grupos básicos de trabajo, médicos generales integrales, neurólogos que brindan servicio en el nivel primario, licenciados en farmacia y médicos que se desempeñan como farmacoepidemiólogos.

No se tuvo en cuenta los criterios de los pacientes para su elaboración.

Para la realización de la guía se llevó a cabo una revisión sistemática de la bibliografía mediante una estrategia definida por especialistas o metodólogos de la búsqueda y análisis de la información, la cual fue asumida por los diferentes redactores de la guía. Las búsquedas se llevaron a cabo en la base de datos MEDLINE, Cochrane library, Clinical trials. Para la primera se utilizaron los filtros metodológicos y limitando la búsqueda a ensayos clínicos controlados, metanálisis y revisiones sistemáticas los resultados limitados, sobretudo para el tratamiento del SEP, determinaron el uso de materiales de revisión de revistas de calidad como British Medical Journal, The Lancet y NEJM, entre otras. Las palabras claves empleadas o términos de búsqueda fueron Parkinson disease, extrapiramidal symptoms, neuroleptic induced movement disorders, treatment, anticholinergics and trihephenydil. Se revisaron guías de la práctica clínica relacionada con el tema a través del directorio de GPS en el portal de Fisterra. Se efectuaron búsquedas en publicaciones secundarias como Bandolier, Clinical evidence. Todos los redactores aportaron información sobre las correspondientes entidades, al igual que los revisores externos, pero esta finalmente fue evaluada y seleccionada por el grupo de metodólogos seleccionados para esta guía en la valoración crítica de la literatura científica. Las evidencias seleccionadas para el abordaje terapéutico de la enfermedad de Parkinson se tuvo en cuenta que provinieran de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos en cualquier idioma; para el SEP se recopiló información disponible de estudios observacionales, revisiones pues la ausencia de ensayos y revisiones sistemáticas, además de la pobre

GPC -Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

calidad de la información disponible determinaron que las recomendaciones emitidas son de regular a baja calidad.

Los niveles de evidencia establecidos y los correspondientes grados de recomendación se enuncian a continuación:

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)

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.

Las recomendaciones terapéuticas formuladas a partir de las evidencias seleccionadas se realizaron mediante un método de consenso formal por votación entre los miembros del grupo de metodólogos de evaluación de la información; se acordó la aprobación o rechazo cuando el 75% o más de los miembros estuvieron de acuerdo o no en cada una de las cuestiones evaluadas.

La validación externa de la guía fue realizada por expertos de nuestro sistema nacional de salud pertenecientes a los grupos nacionales de Psiquiatría, Neurología y Medicina general integral.

Antes de la confección del formato final de la guía, la versión preliminar en forma de Orientaciones para la prescripción del trihexifenidilo, se diseminó en el nivel primario de atención, detectándose dificultades para su ejecución relacionadas con la estimulación del empleo de alternativas terapéuticas con características especiales de prescripción según nuestro programa nacional de medicamentos, para lo cual estas barreras organizativas tuvieron que ser tenidas en cuenta para la emisión de recomendaciones. Las

GPC -Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

recomendaciones enunciadas requieren modificaciones de resoluciones vigentes sobre el nivel de prescripción de alternativas como el trihexifenidilo, cuya prescripción requerirá la reevaluación trimestral del paciente por parte del psiquiatra que será el único autorizado a prescribirlo, mantenerlo o retirarlo. Además para las recomendaciones que incluyen a la amantadina deberá preverse el incremento del consumo de este fármaco, que tenía una limitada utilización como antiviral.

La implantación y diseminación de la Guía se asumió de la siguiente manera: presentación del formato definitivo en diversos centros comunitarios de salud mental, publicación de esta guía en diversos formatos (boletín impreso, publicación en formato de folleto compilatorio de la OPS sobre adicciones, versión electrónica disponible en la página web del CDF).

Para auditar su cumplimiento se planea la realización de una investigación que evalúe la ejecución de sus recomendaciones con diseño similar a la que motivo esta guía. Se emplearán los siguientes indicadores de medida de adherencia a dichas recomendaciones:

- Pacientes con Enfermedad de Parkinson tratados con la primera alternativa en correspondencia con su estadio, edad y presencia de efectos adversos.
- Pacientes con Enfermedad de Parkinson tratados con alternativas que reduzcan el deterioro e incapacidad de la enfermedad.
- Pacientes tratados con las alternativas recomendadas según tipo de manifestaciones extrapiramidales para corregir este tipo de efectos adversos inducidos por los neurolépticos.
- Profilaxis del SEP justificada según factores predisponentes de los pacientes.

Se planifica que en correspondencia con el comportamiento del problema que originó la necesidad de elaborar esta GPC se evaluará la actualización de la misma.

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES:

Pacientes en cualquier estadio de Enfermedad de Parkinson

No	RECOMENDACION	GRADO
1	Evaluación inicial del paciente: se debe realizar en un centro especializado y requiere un abordaje multidisciplinario.	C
2	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.	B
3	Las medidas no farmacológicas podrían ser de utilidad.	C
4	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.	A
5	Pacientes <de 60 años y manifestaciones leves, la amantadina y el trihexifenidilo son de 1era elección.	B
6	Amantadina de elección n la EP con predominio de rigidez y bradicinesia	B
7	Trihexifenidilo de elección en pacientes con predominio de temblor.	B
8	Pacientes <de 60 años y manifestaciones moderadas, los agonistas dopaminérgicos son de utilidad sin ser superior a la levodopa.	A
9	Estadios avanzados de la enfermedad la terapia combinada de Levodopa y las otras alternativas de tratamiento tiene efectos aditivos.	A

Pacientes con Síndrome extrapiramidal inducido por neurolépticos

No	RECOMENDACION	GRADO
1	El trihexifenidilo sólo es eficaz en el tratamiento del parkinsonismo, la acatisia asociada a parkinsonismo y las distonías agudas.	C
2	Los antihistamínicos y/o las benzodiacepinas se recomiendan como primera	C

GPC -Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

	elección en la profilaxis y el tratamiento de las distonías agudas	
³	Los betabloqueadores y/o las benzodiazepinas tienen utilidad en la terapéutica de la acatisia	^B
⁴	La profilaxis del SEP no debe ser rutinaria, se recomienda su uso en pacientes jóvenes con altas dosis de antipsicóticos potentes.	^C

INTERVENCIÓNES

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.

Se clasifica según 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.

Tratamiento de la enfermedad de parkinson

GPC -Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

Antes de disponerse al tratamiento de esta entidad es necesario considerar su múltiples causes, entre ellas las de tipo medicamentosa.

Su abordaje incluye medidas no farmacológicas y farmacológicas.

Tratamiento no farmacológico: Útil 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

Etapla 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 empleados¹⁰. (Rec. B)

Dosis inicial: 100 mg/día durante una semana e incrementar a 100 mg 2 veces al día. Dosis de mantenimiento: 100 mg 3 veces al día.

Trihexifenidilo: fármaco de primera elección en paciente con predominio de temblor en el cuadro clínico; posee limitado efecto sobre el resto de la sintomatología de la enfermedad y se reportan frecuentes reacciones adversas¹¹ (Rec. B). Dosis inicial: 1 o 2 mg, aumentar

GPC -Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

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 motor¹²⁻¹⁹ (Rec. A).

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^{16,17}. (Rec. A) 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^{1,5,12,13}(Rec. B).

Etapas 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-decarboxilasa periférica (levodopa y benseracida) disminuye los efectos adversos periféricos de la levodopa y su dosificación.. Dosis inicial de levodopa y benseracida: 50

GPC -Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

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^{5,6,20,23,24} (Rec.A). 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.

2. 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}

§ Discinesias “on” o de pico de dosis (movimientos involuntarios que aparecen conjuntamente con el máximo efecto de la levodopa)

§ Disminuir dosis de levodopa

GPC -Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

§ 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^{23,24} (Rec. A).

§ Añadir amantadina. Dosis: 100 mg 3 veces al día ²⁵.(Rec.B).

Síndrome extrapiramidal inducido por neurolépticos (SEP)

Los neurolépticos y otros fármacos son capaces de producir síndrome extrapiramidal. Este agrupa a las siguientes manifestaciones clínicas: parkinsonismo, distonías aguda, discinesias tardías y síndrome neuroléptico maligno.

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 (Rec. C).
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 (Rec. C).
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 (Rec. C).

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

GPC -Centro para el Desarrollo de la Farmacoe epidemiología

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 mes²⁶⁻³⁰ (Rec. C).

Algoritmo de tratamiento:

1. Su aparición no requiere necesariamente la aplicación de una intervención farmacológica²⁶ (Rec. C).
2. Evaluación del régimen del antipsicótico convencional con relación a la dosis, ritmo de incremento de la dosis, posibilidad de introducir uno de menor potencia²⁶ (Rec. C).
3. Fármaco de primera elección: Propranolol a dosis de 10-20 mg 4v/d con dosis máxima de 120 mg/día²⁸ (Rec.B).
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^{29,30} (Rec.B).

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 difenhindramina, 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 difenhindramina debe ser de 25 – 50 mg, por vía intravenosa y luego continuar con igual pauta por vía oral • Benzodiacepinas como el diacepam a 5-10 mg vía oral o IV^{26,27,31} (REc. C).

GPC -Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

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, esto se justifica porque los antipsicóticos orales alcanzan su concentración pico a los 4 a 7 días de administrado^{21,22,26,27,31}. (Rec. C).

4. Si episodio de intensidad moderada a grave puede ser utilizada 1 ampolleta 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} (Rec. C).

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 días²⁶ (Rec. C).

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 alcanzada las dosis de mantenimiento de los antipsicóticos²⁶ (Rec. C).

3. Cuando se emplea antipsicóticos de depósito como el decanoato de flufenacina, el trihexifenidilo debe administrarse durante las primeras 72 horas, este es el período en el que se espera una mayor incidencia de efectos adversos extrapiramidales. En pacientes con tratamiento crónico en ocasiones no resulta necesario.

Bibliografía

1. Clarke C E, Moore P. Parkinson's disease. En: BMJ publishing group. Clinical Evidence 2001; 6:1019- 23 .
2. 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.

GPC -Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

3. 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.
4. 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.
5. 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].
6. 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].
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Crosby N, Deane KHO, Clarke CE. Amantadine in Parkinson's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2 2003. Oxford: Update Software.
11. 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
12. 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

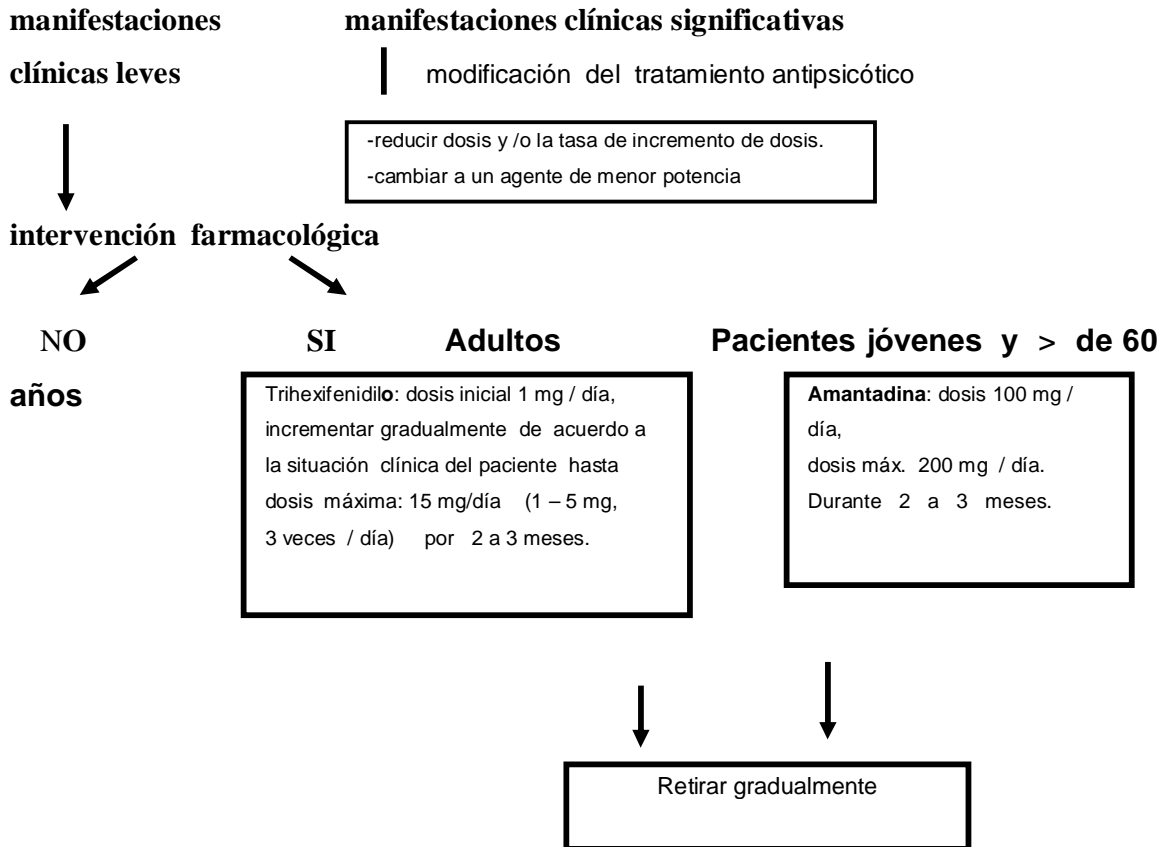
GPC -Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

13. 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.
14. 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.
15. Parkinson Study Group. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease. A randomized dose-ranging study; *JAMA* 1997;278:125-130.
16. 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. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
17. Ramaker C, Hilten JJ van. Bromocriptine versus levodopa in early Parkinson's disease. *Parkinson Related Disord* 1999;5(suppl):83.
18. 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.
19. 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
20. Guttman M, Kish SJ, Furukawa Y. Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's disease. *ECMAJ* 2003;168(3): 293-300.
21. Parfitt K. Martindale. The complete drug reference. 32 th. Ed. England: Pharmaceutical press; 1999.p. 457.
22. Drug Evaluations Annual 1994. United States of America: American Medical Association; 1994.p.383-409.
23. Clarke C E, Speller J M. Pergolide for levodopa-induced complications in Parkinson's disease (Cochrane Review).). En: *The Cochrane Library*, Oxford: Update Software[en línea] 1999 [fecha de acceso 28 agosto 2002]. URL disponible en: <http://www.update-software.com>.

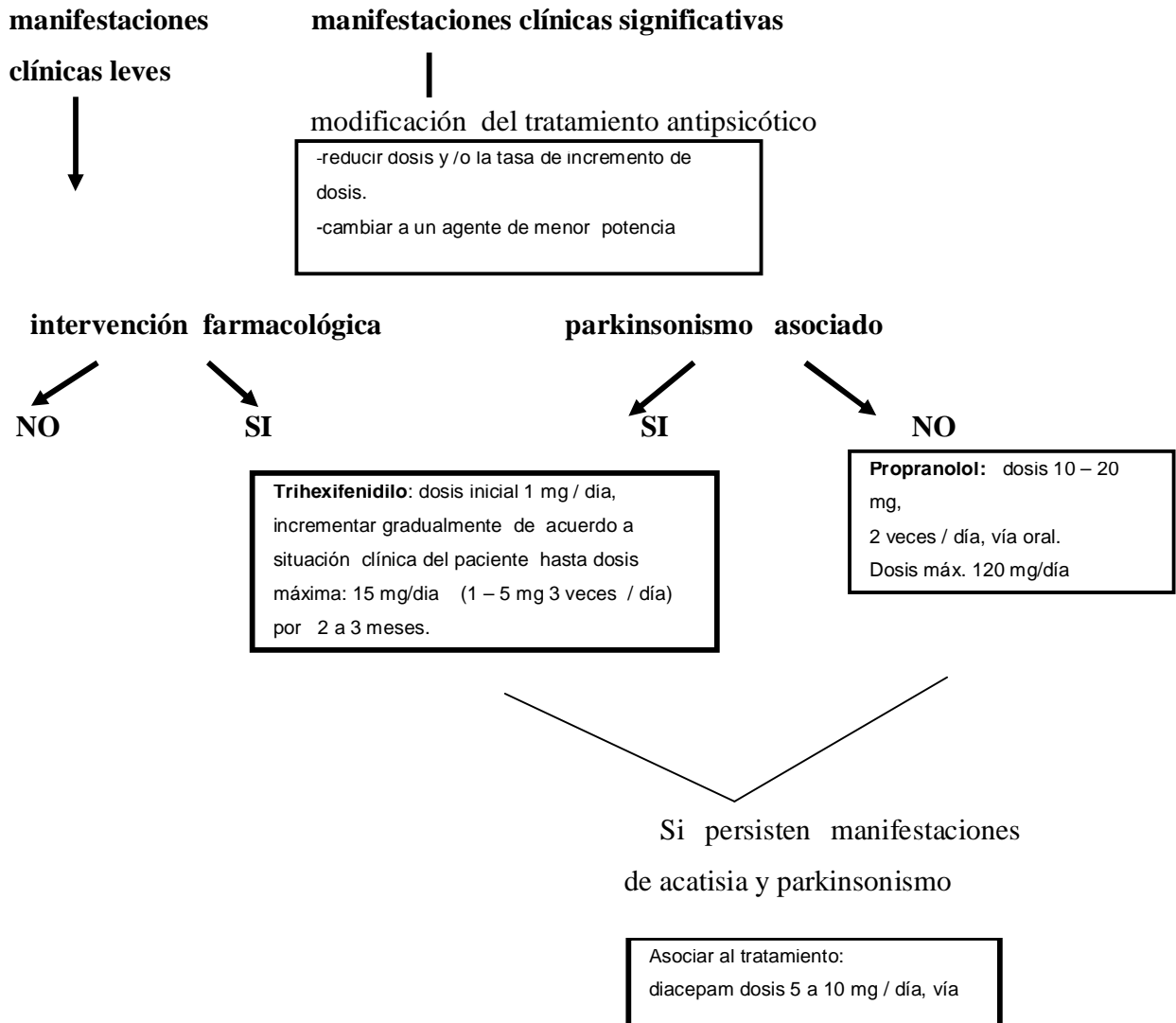
GPC -Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

24. Hilten JJ van, Ramaker C, Beek WJT van de, Finken MJJ. Bromocriptine for levodopa-induced motor complications in Parkinson's disease (Cochrane Review).). En: The Cochrane Library, Oxford: Update Software[en línea] 1999 [fecha de acceso 28 agosto 2002]. URL disponible en: <http://www.update-software.com>.
25. Crosby N J, K H O Deane, C E Clarke. Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease (Cochrane Review).). En: The Cochrane Library, Oxford: Update Software[en línea] 1999 [fecha de acceso 28 agosto 2002]. URL disponible en: <http://www.update-software.com>.
26. Cunningham DG. A guide to the extrapyramidal side-effects of antipsychotic drugs. Cambridge university press: United Kingdom; 1999.
27. British national formulary. Drugs used in psychoses and related disorders[en línea] 2002 March [fecha de acceso 28 agosto 2002]; 43. URL disponible:<http://www.bnf.vhn.net/bnf/documents/bnf.807.html>.
28. 28. Cheine M, Ahonen J, Wahlbeck K. Beta-blocker supplementation of standard drug treatment for schizophrenia (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Oxford: Update Software[en línea] 1999 [fecha de acceso 28 agosto 2002]. URL disponible en: <http://www.update-software.com>.
29. Lima AR, Soares-Weiser K, Bacaltchuk J, Barnes TRE. Benzodiazepines for neuroleptic-induced acute akathisia (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, 30. Oxford: Update Software[en línea] 1999 [fecha de acceso 28 agosto 2002]. URL disponible en: <http://www.update-software.com>.
31. Lima AR, Weiser KVS, Bacaltchuk J, Barnes TRE. Anticholinergics for neuroleptic-induced acute akathisia (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Oxford: Update Software[en línea] 1999 [fecha de acceso 28 agosto 2002]. URL disponible en: <http://www.update-software.com>.
32. Van harten PN, Hock HW, Kahn RS. Disonía aguda inducida por drogas. BMJ[en línea] 1999 [fecha de acceso 28 agosto 2002].URL disponible:<http://www.bmj.com>.

Algoritmo 1. Tratamiento del parkinsonismo inducido por neurolépticos.



Algoritmo 2 . Tratamiento de la acatisia aguda.



Algoritmo 3. Tratamiento de las distonías agudas.

