

## Farmacoterapia de la acatisia aguda inducida por neurolépticos

Pharmacological treatment of neuroleptic-induced akathisia

Franklin Escobar-Córdoba (1, 2), Carolina Álvarez-Vanegas (3), Laura Torres-Espinosa (3)

### RESUMEN

La acatisia aguda es un trastorno del movimiento bastante molesto, caracterizado por sensación subjetiva y signos objetivos de inquietud motora, que se presenta frecuentemente como efecto adverso de los neurolépticos; un tratamiento oportuno es necesario para garantizar una buena adherencia al manejo con antipsicóticos y prevenir recaídas.

Se describe el estado actual de los tratamientos disponibles para la acatisia aguda inducida por neurolépticos, valorando efectividad y tolerabilidad.

Se realizó una búsqueda electrónica en Pubmed, Science Alert, Springer link, SciELO, Ovid y Elsevier con criterios de selección específicos, obteniendo 87 estudios, de los cuales se escogieron 51 teniendo en cuenta relevancia clínica, nivel de evidencia y actualidad.

En este artículo se describen los resultados de la búsqueda. Las benzodiazepinas, los betabloqueadores lipofílicos de acción central y los anticolinérgicos son los fármacos más estudiados para el tratamiento de este trastorno del movimiento; los dos primeros han mostrado superioridad, sin embargo, se necesita aún bastante investigación al respecto.

**PALABRAS CLAVE:** Acatisia inducida por medicamentos, agitación psicomotora, antipsicóticos, efectos adversos, trastornos del movimiento, inducidos químicamente (DeCS).

### SUMMARY

Acute Akathisia is a movement disorder rather annoying; characterized by subjective feelings and objective signs of restlessness, which often presents as a side effect of neuroleptics, early treatment is necessary to ensure good adherence to treatment with antipsychotics and prevent relapses.

To describe the state of the art of available treatments for neuroleptic-induced acute akathisia, taking into account effectiveness and tolerability.

An electronic search in Pubmed, Science Alert, Springer link, SciELO, Ovid and Elsevier with specific eligibility criteria, obtaining 87 studies, of which were chosen 51 of them manually, according to their clinical relevance, topicality and level of evidence.

In this paper, we describe the results of the search.

The benzodiazepines, centrally acting lipophilic beta-blockers and anticholinergics, are the most studied drugs to treat this movement disorder, the first two have shown superiority; however, considerable research is still needed in this regard.

**KEY WORDS.** Akathisia, drug-induced, antipsychotic agents, adverse effects, movement disorders, chemically induced, psychomotor agitation (MeSH).

(1) Profesor Asociado de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

(2) Director científico, Fundación Sueño Vigilia Colombiana.

(3) Médico Residente de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

## INTRODUCCIÓN

Acatisia, literalmente traducido del griego, significa “no sentarse”. Asociada principalmente al uso de neurolépticos, fue descrita mucho tiempo antes del desarrollo de estos medicamentos. Las primeras descripciones sobre este trastorno datan de 1685. En 1861 Wittmaack la describió como *anxietas tibiærum* (1). En 1901 Haskovec fue el primero en usar el término “acatisia”; luego Bing, en 1923, asoció su origen a una desregulación extrapiramidal. Después de algunas publicaciones, Sigwald, en 1947, fue pionero en reconocer la acatisia asociada a medicamentos al usar prometazina, hallazgo frecuentemente reportado en las décadas de 1950 y 1960 asociado a neurolépticos.

La acatisia es un efecto adverso frecuente de los antipsicóticos y, al igual que otras manifestaciones extrapiramidales, es una causa común de poca adherencia al tratamiento. La incidencia de este trastorno en pacientes que reciben antipsicóticos a dosis usuales oscila entre 20-30% en los estudios en el ámbito mundial (1). En nuestro medio la incidencia estimada de acatisia está alrededor de 18,9% (N = 18,9/100), según una investigación realizada en población intrahospitalaria de Bogotá, en la que además se encontró que era el segundo trastorno motor inducido por antipsicóticos más frecuente, después del parkinsonismo (2).

La acatisia aguda inducida por neurolépticos se define como un trastorno motor que aparece en las primeras cuatro semanas de haber iniciado o aumentado un tratamiento antipsicótico y se caracteriza por quejas subjetivas de inquietud motora, acompañadas de por lo menos uno de los siguientes signos objetivos: movimientos típicos de nerviosismo o balanceo de las piernas, balanceo de los pies al estar en pie, necesidad de caminar para aliviar la inquietud motora e incapacidad para permanecer sentado o quieto durante al menos unos minutos.

Se describe la ocurrencia en la literatura médica de acatisia aguda inducida por medicamentos hasta en el 50% de los casos en el primer mes y el 90% de los casos en los tres primeros meses (3). Como factores de riesgo para la aparición de este trastorno se describen: presencia de síntomas negativos, discapacidad cognitiva, deficiencia de hierro, parkinsonismo, trastornos afectivos y haber presentado previamente síntomas del trastorno, entre otros. Factores como la edad, el sexo o el diagnóstico psiquiátrico, no parecen tener efecto en el riesgo de desarrollar este trastorno del movimiento (4).

La prevalencia del trastorno varía de 12,5-75%, determinado principalmente a partir de datos obtenidos con los antipsicóticos de primera generación. Sachdev y Kruk reportaron una tasa de incidencia del 25% para acatisia aguda, mientras que Van Putten informó que el 45% de

sus pacientes la presentaban en algún momento durante el tratamiento. La mayoría de los comentarios mencionan una tasa de prevalencia de aproximadamente 20-30% (1).

El diagnóstico de la acatisia aguda puede ser difícil; se debe diferenciar de la agitación psicomotora, la ansiedad, síndromes de abstinencia a sustancias, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, entre otras (1). La acatisia tardía es un cuadro que aparece por lo menos tres meses después del inicio de un antipsicótico, sin que se haya dado incremento en la dosis o cambio de medicamento en las seis semanas previas, ni reducción o suspensión de la administración concomitante de algún fármaco en las dos semanas anteriores al inicio de los síntomas. Sin embargo, la distinción entre el inicio tardío de la acatisia y el desarrollo de otros trastornos del movimiento, particularmente la disquinesia tardía, puede ser un reto. Esta última se refiere a los movimientos involuntarios que se producen tardíamente durante el tratamiento, persistiendo a pesar de la suspensión del medicamento que la generó, puede continuar durante años y con poca respuesta ante los tratamientos convencionales para la acatisia aguda. La mayoría de los síntomas se dan en la región oral, pero puede ocurrir inquietud motora, aunque no esté asociada con sensación interna de ansiedad o malestar (1).

Debido a la dificultad de este diagnóstico diferencial, se han propuesto formas “atípicas” de disquinesia tardía. Dentro de ellas, destaca el término “pseudocacatisia” para definir movimientos involuntarios sin el aspecto subjetivo, como variante de la disquinesia tardía. Además, los pacientes que desarrollan acatisia aguda se consideran en riesgo para disquinesia y se ha propuesto que el síndrome represente un *continuum* de componentes subjetivos y objetivos a solo objetivos; es decir, el malestar subjetivo puede desaparecer y los movimientos se convierten en involuntarios (5).

Clínicamente, el diagnóstico de acatisia aguda consiste en dos componentes. Uno es subjetivo, se asocia a sensación de inquietud interna e incomodidad, la cual puede estar acompañada de alteraciones en la atención y perceptuales. Difiere de la ansiedad y se refiere más a las extremidades, produce una constante compulsión de estar en movimiento que generalmente no mejora el malestar. La segunda característica es objetiva, la presencia de inquietud motora observable por otros (1).

Para este parámetro se han descrito instrumentos de valoración como las escalas Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) y la Hillside Akathisia Scale, que evalúan la inquietud motora observable, y una combinación de la conciencia y angustia del paciente relacionadas con la inquietud (1).

En el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-5), la acatisia aguda inducida por neurolépticos aparece incluida en la

categoría de trastornos de los movimientos inducidos por medicamentos y otros efectos adversos de medicamentos (6). Se incluyen en la Tabla 1 los criterios diagnósticos de investigación para acatisia aguda inducida por neurolepticos propuestos por la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) (7).

Es de resaltar que la acatisia aguda inducida por neurolepticos es una urgencia psiquiátrica que requiere tratamiento oportuno a fin de evitar consecuencias graves como inadherencia al tratamiento farmacológico y, en casos no infrecuentes, el suicidio.

El fin de esta revisión no sistemática de la literatura médica fue describir el tratamiento farmacológico disponible para los pacientes con acatisia aguda inducida por medicamentos.

## MÉTODO

Para responder al objetivo se realizó un búsqueda bibliográfica en Pubmed, Science Alert, SciELO, Ovid y Elsevier con combinaciones de los siguientes términos: (acute) akathisia, drug induced/drug therapy, induced movement disorders, neuroleptic treatment, side effects, antipsychotic agents, adrenergic beta-antagonists, benzodiazepines y cholinergic antagonists. Se incluyeron ensayos clínicos, artículos de revisión y metaanálisis publicados entre 1980 y septiembre de 2014; no se tuvieron en cuenta género, raza, enfermedad psiquiátrica ni criterios para diagnosticar este trastorno del movimiento. Se escogieron aquellos artículos

centrados en el tratamiento de la acatisia aguda inducida por neurolepticos. De los estudios obtenidos, se revisaron los resúmenes y se eligieron aquellos con mayor relevancia, teniendo en cuenta nivel de evidencia, aplicabilidad clínica de los resultados en nuestro medio y actualidad. También se tuvieron en cuenta las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados. Al final se encontraron 87 estudios y se seleccionaron 51 artículos.

## RESULTADOS Y CONCLUSIONES

### Prevención

Teniendo presentes los factores más importantes que influyen en la aparición de la acatisia aguda, la primera medida de acción ante este trastorno debe ser la prevención, prefiriendo el uso de antipsicóticos atípicos como tratamiento de primera línea y dejando como segunda opción los típicos, especialmente los de alta potencia, por su mayor riesgo de producir este efecto adverso. Asimismo, es importante usar las dosis efectivas más bajas posibles y procurar un aumento gradual de las mismas al inicio del tratamiento, sobre todo en pacientes que reciben antipsicóticos por primera vez (8).

### Tratamiento

El tratamiento de la acatisia aguda inducida por neurolepticos incluye, en primera instancia, suspender el agente causal de ser posible, disminuir la dosis, o cambiar a un

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de Investigación para acatisia aguda inducida por neurolepticos**

<b>Acatisia aguda inducida por neurolepticos</b>	
A.	Síntomas de inquietud motora tras la toma de medicamentos neurolepticos
B.	Presencia de por lo menos uno de los siguientes síntomas: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Movimientos típicos de nerviosismo o balanceo de las piernas.</li> <li>2. Balanceo de los pies al estar en pie.</li> <li>3. Necesidad de caminar para aliviar la inquietud motora.</li> <li>4. Incapacidad para permanecer quieto o sentado durante al menos unos minutos.</li> </ol>
C.	El inicio de los síntomas de los criterios A y B tiene lugar en las primeras cuatro semanas de haber iniciado o aumentado un tratamiento neuroleptico, o bien, de haber reducido la medicación encaminada a tratar o prevenir síntomas extrapiramidales agudos.
D.	Los síntomas del criterio A no se explican mejor por la presencia de un trastorno mental. Entre las pruebas que confirman trastorno mental se incluyen: los síntomas preceden a la exposición al fármaco neuroleptico, la inquietud motora no muestra empeoramiento al aumentar la dosis del neuroleptico y no hay relación temporal con las intervenciones farmacológicas.
E.	Los síntomas del criterio A no se deben a medicamentos no neurolepticos o a una enfermedad médica o neurológica.

Tomado de: American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM). 4.a ed. Washington: APA; 1995. Apéndice B: Criterios y ejes propuestos para estudios posteriores. Trastornos motores inducidos por medicamentos.

antipsicótico de baja potencia. Las opciones terapéuticas farmacológicas actuales las constituyen las benzodiazepinas, el propranolol, los anticolinérgicos y otros medicamentos con menor evidencia que respaldan su uso, con tiempos descritos como cortos (días a semanas), pero inconsistentes a lo largo de la literatura (9-12).

### **Benzodiazepinas**

La razón para el uso de benzodiazepinas en el tratamiento de la acatisia aguda inducida por neurolepticos se fundamenta en tres observaciones: el nivel de ansiedad del paciente influye en la manifestación de la acatisia, el componente subjetivo de la acatisia aguda se asemeja a la ansiedad, y el síndrome de piernas inquietas, que se parece fenomenológicamente a la acatisia, responde al tratamiento con benzodiazepinas (12).

En una revisión sistemática de la literatura publicada en Cochrane (2002) acerca de la efectividad de las benzodiazepinas para la acatisia aguda inducida por neurolepticos, en la cual solo dos ensayos controlados aleatorios pequeños cumplieron los criterios de inclusión, se concluyó que el uso de benzodiazepinas durante un período de seguimiento corto puede reducir los síntomas de acatisia inducida por antipsicóticos. Sin embargo, en este estudio se enfatiza la necesidad de realizar más ensayos clínicos bien diseñados para abordar las afirmaciones hechas por estudios abiertos (13). Lo anterior cobra importancia debido a que de forma no infrecuente, por el alto nivel de ansiedad e inquietud se hace necesario recurrir a procedimientos de restricción química, y en este tipo de pacientes las benzodiazepinas se convierten en la primera elección (14).

Hasta la fecha existen publicados algunos estudios que comparan la efectividad de las benzodiazepinas respecto al placebo y otros que los comparan con medicamentos anticolinérgicos; estos estudios incluyen al lorazepam, clonazepam, diazepam y midazolam; algunos son doble ciego, otros son estudios abiertos, y se caracterizan por un corto tiempo de tratamiento, de seguimiento, y por una muestra pequeña de pacientes. La mayoría de esos estudios coinciden en demostrar la efectividad de este tipo de fármacos. En general, se considera que el clonazepam y el lorazepam pueden ser preferibles sobre otras benzodiazepinas debido a su vida media larga (15-18).

### **Betabloqueadores**

Algunos autores han considerado a los betabloqueadores como el tratamiento más consistente para la acatisia aguda inducida por antipsicóticos (11). Los betabloqueadores que se utilicen para este trastorno deben tener las siguientes propiedades especiales a la hora de ejercer sus efectos anti-

acatisicos: ser lipofílicos y capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y bloquear los receptores del subtipo  $\beta_2$  (11). Hasta ahora el propranolol es el betabloqueador cuya eficacia tiene mayor evidencia. Varios estudios demuestran su eficacia frente al placebo y otros betabloqueadores.

Por otra parte, la mayoría de ensayos existentes al respecto tienen desventajas en cuanto a su metodología. En una revisión publicada por la colaboración Cochrane en el año 2010 se concluye que no hay evidencia que soporte la utilidad de los betabloqueadores de acción central para manejo de acatisia aguda inducida por neurolepticos (19). Otros ensayos refieren una eficacia del betaxolol similar a la del propranolol, mientras que el nadolol y el atenolol no han mostrado diferencia frente al placebo. El metoprolol parece tener eficacia similar al propranolol, pero el requerimiento de dosis bastante altas con los subsecuentes cambios en pulso y tensión arterial limita su uso en este efecto extrapiramidal (20-24).

En el año 2004 se publicó una revisión sistemática en Cochrane en la que se incluyeron todos los ensayos clínicos controlados, con asignación aleatoria, sobre betabloqueadores versus placebo para personas con acatisia aguda inducida por neurolepticos. Solo tres ensayos pequeños cumplieron los criterios de selección y se concluye que la información disponible es insuficiente para recomendar los fármacos betabloqueantes en el manejo de la acatisia aguda, señalan que dichos fármacos son experimentales para este problema y destacan la necesidad de realizar más estudios (19).

En síntesis, con base en la actual literatura disponible y a pesar de la falta de un mayor número de estudios, el propranolol se destaca entre los fármacos de primera línea para el tratamiento de la acatisia aguda inducida por neurolepticos (25-27). Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas, por ejemplo, 10 mg cada ocho horas y según necesidad aumentar cada dos días hasta un máximo de 90 a 120 mg/día, siempre a consideración del criterio médico (12).

### **Anticolinérgicos**

Según varias revisiones sistemáticas publicadas, en las cuales no se hallaron en la literatura ensayos controlados aleatorios pertinentes, hasta el momento no hay pruebas fiables que apoyen o rechacen el uso de anticolinérgicos para personas que padecen de acatisia aguda inducida por neurolepticos (3, 28, 29). Un ensayo clínico realizado en 2007, doble ciego, randomizado, no encontró diferencias entre la aplicación de biperideno intramuscular y el placebo para el tratamiento de este trastorno (30). En otro ensayo se compararon la difenhidramina y el midazolam para el tratamiento de la acatisia aguda inducida por metoclopramida, encontrándose que el midazolam fue más efectivo en reducir la sintomatología en los primeros cinco minutos (15). Se ha

usado también la benzotropina y el trihexifenidilo en manejo de trastornos del movimiento inducidos por neurolépticos con resultados contradictorios (31, 32).

### Otras opciones terapéuticas

La clonidina, agonista alfa 2 de acción central, ha sido usado en estudios abiertos, pequeños, para tratamiento de este trastorno, con resultados favorables; tiene efecto antiacatisico debido a la activación de autorreceptores presinápticos adrenérgicos, lo que disminuye la liberación de norepinefrina y disminuye la activación de receptores alfa y betaadrenérgicos (33). Sin embargo, el aumento de la dosis estuvo relacionado con efectos adversos como hipotensión y sedación (33). La amantadina también ha sido reportada como eficaz en algunos estudios que concluyen la necesidad de más ensayos para justificar su uso (34). En un estudio pequeño randomizado, doble ciego, publicado en 2004, la vitamina B6 a dosis de 600 mg/día mostró superioridad respecto al placebo (35).

En los últimos años se ha dirigido la atención hacia los agentes antiserotoninérgicos como posible tratamiento de la acatisia aguda inducida por neurolépticos. En este sentido se han publicado escasos artículos que sugieren efectividad de antidepresivos como el trazodone, y la mirtazapina, que tiene efecto antagonista sobre los receptores 5HTA2/2C, también ha sido eficaz, con respuesta entre el 43-54% (36-40), así como de otros antagonistas del receptor 5HT2 de serotonina (ritanserina y ciproheptadina), sobre los cuales también hace falta mayor evidencia (41-45). Otros que se mencionan en la literatura actual son el piracetam a dosis de 24 g al día, ácidos grasos omega 3, vitamina E y C, y el uso de parches de nicotina, aunque requieren más estudios (1).

De la pimavaserina, un agonista inverso selectivo del receptor 5HTA2, se ha reportado que al ser administrado junto a la risperidona a dosis subefectivas (2 mg) disminuye sus efectos adversos, incluida la acatisia. Al ser administrada con haloperidol (2 mg) no se encontró potenciación de su acción, pero también se ha asociado a menor porcentaje de acatisia aguda (46).

Los antagonistas del receptor A2A de adenosina han demostrado ser efectivos en el bloqueo de síntomas extrapiramidales producidos por antipsicóticos en primates no humanos. El antagonista selectivo del receptor A2A SCH 412348 a dosis de 10-30 mg/kg demostró de forma efectiva disminución e incluso reversión de los comportamientos acatisia like inducidos por medicamentos. Esto provee una herramienta clínica a futuro para el empleo de antagonistas del receptor A2A en el manejo de desórdenes del movimiento inducidos por medicamentos, para lo cual se requieren estudios adicionales (47).

Existe además alguna evidencia disponible a favor del uso de ISRS fluvoxamina en el manejo de acatisia aguda inducida por neurolépticos, pero debido a las muestras insuficientes y la calidad de los estudios se requiere más investigación al respecto (48).

El hipnótico no benzodiacepínico zolpidem al parecer puede recuperar la influencia gabaérgica de los ganglios basales al tálamo y corteza motora, disminuyendo la acatisia aguda, aunque su mecanismo exacto aún se desconoce (49). Se describen reportes de casos en los cuales zolpidem mejoró significativamente síntomas de acatisia asociada o no a disquinesia tardía. Sin embargo, se requieren estudios posteriores comparados con placebo.

En un estudio se comparó el agonista selectivo 5HT1D zolmitriptán a dosis de 7,5 mg/día vs. propranolol a dosis de 120 mg/día para el manejo de la acatisia aguda. Se aplicó la escala BARS los días tercero y séptimo de tratamiento. Se encontró que el zolmitriptán resulta tan efectivo como placebo en disminución de síntomas de acatisia, lo cual lo plantea como alternativa de manejo, si bien se requieren estudios posteriores comparados con placebo (50).

Existen escasos reportes sobre programas estructurados de relajación como alternativa no farmacológica para el manejo de la acatisia aguda inducida por neurolépticos. El mecanismo de acción no es claro, pero se plantea disminución de la ansiedad como parte de la respuesta terapéutica. A este respecto se requieren más estudios y mejor diseñados, pues se plantean las terapias de relajación como una alternativa de manejo para la acatisia resistente al manejo farmacológico (51).

En la atención psiquiátrica hospitalaria es frecuente la aparición de casos de acatisia aguda, y aunque la frecuencia de este trastorno ha disminuido con el mayor empleo de antipsicóticos atípicos, se sigue presentando con una frecuencia nada despreciable. Ante la necesidad de procurar un tratamiento efectivo, se ha usado empíricamente durante la última década y de manera usual la disminución de la dosis del neuroléptico usado sin presencia de reactivación sintomática y la adición de lorazepam a dosis entre 2-6 mg diarios, biperideno 2-4 mg diarios y ocasionalmente propranolol a dosis hasta de 120 mg diarios. Con frecuencia se hace necesario cambiar el antipsicótico por un atípico. En general, el tratamiento referido ha brindado resultados aceptables en la mayoría de los casos.

### CONCLUSIONES

En la actualidad se necesita más investigación respecto al tratamiento farmacológico de la acatisia aguda inducida por neurolépticos. Según la literatura médica disponible hasta el momento, los betabloqueadores lipofílicos de acción central

y las benzodiazepinas pueden considerarse como fármacos de primera elección para el tratamiento de este trastorno del movimiento.

Existen diversas alternativas farmacológicas en estudio que podrían permitir en el futuro ampliar las opciones de prevención y manejo de este trastorno, lo que permitiría

mejorar la condición clínica y la adherencia de los pacientes al tratamiento.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. ADVOKAT C. A brief overview of iatrogenic akathisia. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2010;3(4):226-36.
2. MANTILLA C, SÁNCHEZ R. Incidencia y factores de riesgo para movimientos anormales inducidos por antipsicóticos. *Acta Neurol Colomb.* 2000;16(2):98-104.
3. CAROFF SN, HURFORDI, LYBRAND J, CAMPBELL EC. Movement disorders induced by antipsychotic drugs: implications of the Catie schizophrenia trial. *Neurologic clinics* 2011;29(1):127-48.
4. MILLER CH, HUMMER M, OBERBAUER H, KURZTHALER I, DE COL C, FLEISCHHACKER WW. Risk factors for the development of neuroleptic induced akathisia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7(1):51-5.
5. SACHDEV P. The epidemiology of drug-induced akathisia: Part I. Acute akathisia. *Schizophr Bull* 1995;21(3):431-49.
6. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. DSM - 5. Arlington, VA; 2013. p. 709-14.
7. ASOCIACIÓN AMERICANA DE PSIQUIATRÍA. DSM-IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales. 4.a ed., texto revisado. Barcelona: Masson; 2002.
8. SACHDEV P. The identification and management of drug induced akathisia. *CNS Drugs* 1989;4:28-46.
9. BLAISDELL GD. Akathisia: a comprehensive review and treatment summary. *Pharmacopsychiatry* 1994;27(4):139-46.
10. KUMAR R, SACHDEV PS. Akathisia and second-generation antipsychotic drugs. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22(3):293-9.
11. IQBAL N, LAMBERT T, MASAND P. Akathisia: problem of history or concern of today. *CNS Spectr.* 2007;12(9 Suppl 14):1-13.
12. MILLER CH, FLEISCHHACKER WW. Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia. *Drug Saf.* 2000;22(1):73-81.
13. LIMA AR, SOARES-WEISER K, BACALCCHUK J, BARNES TR. Benzodiazepines for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(1):CD001950.
14. GUEVARA C, ESCOBAR F, FONTECHA J. Restricción en pacientes agitados atendidos en unidades de cuidado médico primario. *Rev. Fac. Med.* 2004;52(3):199-211.
15. PARLAK I, ERDUR B, PARLAK M, ERGIN A, AYRIK C, TOMRUK O, ET AL. Midazolam vs. diphenhydramine for the treatment of metoclopramide-induced akathisia: a randomized controlled trial. *Acad Emerg Med.* 2007;14(8):715-21.
16. PUJALTE D, BOTTAI T, HUE B, ALRIC R, POUGET R, BLAYAC JP, ET AL. A double-blind comparison of clonazepam and placebo in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Clin Neuropharmacol.* 1994;17(3):236-42.
17. BARTELS M, HEIDE K, MANN K, SCHIED HW. Treatment of akathisia with lorazepam. An open clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 1987;20(2):51-3.
18. KUTCHER S, WILLIAMSON P, MACKENZIE S, MARTON P, EHRLICH M. Successful clonazepam treatment of neuroleptic-induced akathisia in older adolescents and young adults: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 1989;9(6):403-6.
19. LIMA AR, BACALCCHUK J, BARNES TR, SOARES-WEISER K. Central action beta-blockers versus placebo for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(4):CD001946.
20. DUMON JP, CATTEAU J, LANVIN F, DUPUIS BA. Randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled comparison of propranolol and betaxolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Am J Psychiatry* 1992;149(5):647-50.
21. DOREVITCH A, DURST R, GINATH Y. Propranolol in the treatment of akathisia caused by antipsychotic drugs. *South Med J.* 1991;84(12):1505-6.
22. WELLS BG, COLD JA, MARKEN PA, BROWN CS, CHU CC, JOHNSON RP, ET AL. A placebo-controlled trial of nadolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychiatry* 1991;52(6):255-60.
23. KRAMER MS, GORKIN RA, DIJOHNSON C, SHEVES P. Propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia (NIA) in schizophrenics: a double-blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 1988;24(7):823-7.
24. ZUBENKO GS, LIPINSKI JF, COHEN BM, BARREIRA PJ. Comparison of metoprolol and propranolol in the treatment of akathisia. *Psychiatry Res.* 1984;11(2):143-9.
25. IRWIN M, SULLIVAN G, VAN PUTTEN T. Propranolol as a primary treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Hillside J Clin Psychiatry* 1988;10(2):244-50.
26. DUPUIS B, CATTEAU J, DUMON JP, LIBERT C, PETIT H. Comparison of propranolol, sotalol, and betaxolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Am J Psychiatry* 1987;144(6):802-5.
27. ADLER L, ANGRIST B, PESELOW E, CORWIN J, MASLANSKY R, ROTROSEN J. A controlled assessment of propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1986;149:42-5.
28. LIMA AR, WEISER KV, BACALCCHUK J, BARNES TR. Anticholinergics for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(1):CD003727.
29. RATHBONE J, SOARES-WEISER K. Anticholinergics for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):CD003727.

30. BASKAK B, ATBASOGLU EC, OZGUVEN HD, SAKA MC, GOGUS AK. The effectiveness of intramuscular biperiden in acute akathisia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(3):289-94.
31. POYUROVSKY M. Acute antipsychotic-induced akathisia revisited. *Br J Psychiatry* 2010;196(2):89-91.
32. SCHERLE CE, TERROBA CJ, MAROT M. Utilidad del trihexifenidilo en la prevención de trastornos del movimiento inducidos por neurolépticos clásicos. *Rev Mex Neuroci.* 2014;15(3):147-51.
33. ZUBENKO GS, COHEN BM, LIPINSKI JF Jr, JONAS JM. Use of clonidine in treating neuroleptic-induced akathisia. *Psychiatry Res.* 1984;13(3):253-9.
34. ZUBENKO GS, BARREIRA P, LIPINSKI JF Jr. Development of tolerance to the therapeutic effect of amantadine on akathisia. *J Clin Psychopharmacol.* 1984;4(4):218-20.
35. LERNER V, BERGMAN J, STATSENKO N, MIODOWNIK C. Vitamin B6 treatment in acute neuroleptic-induced akathisia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2004;65(11):1550-4.
36. STRYJER R, STROUS RD, BAR F, POYUROVSKY M, WEIZMAN A, KOTLER M. Treatment of neuroleptic-induced akathisia with the 5-HT<sub>2A</sub> antagonist trazodone. *Clin Neuropharmacol.* 2003;26(3):137-41.
37. RIBOSA-NOGUE R, PAGONHARRAGA J, KULISEVSKY J. Efficacy of trazodone in antipsychotic-induced akathisia resistant to conventional treatment. *Parkinsonism and Related Disorders* 2012;18:902-3.
38. POYUROVSKY M, PASHINIAN A, WEIZMAN R, FUCHS C, WEIZMAN A. Low-dose mirtazapine: a new option in the treatment of antipsychotic-induced akathisia. A randomized, double-blind, placebo and propranolol-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2006;59(11):1071-7.
39. HIEBER R, DELLENBAUGH T, NELSON LA. Role of mirtazapine in the treatment of antipsychotic-induced akathisia. *Ann Pharmacother.* 2008;42(6):841-6.
40. POYUROVSKY M, BERGMAN J, PASHINIAN A, WEIZMAN A. Beneficial effect of low-dose mirtazapine in acute aripiprazole-induced akathisia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014;29(5):296-8.
41. POYUROVSKY M, WEIZMAN A. Serotonin-based pharmacotherapy for acute neuroleptic-induced akathisia: a new approach to an old problem. *Br J Psychiatry* 2001;179:4-8.
42. POYUROVSKY M, WEIZMAN A. Serotonergic agents in the treatment of acute neuroleptic-induced akathisia: open-label study of buspirone and mianserin. *Int Clin Psychopharmacol.* 1997;12(5):263-8.
43. POYUROVSKY M, SHARDORODSKY M, FUCHS C, SCHNEIDMAN M, WEIZMAN A. Treatment of neuroleptic-induced akathisia with the 5-HT<sub>2</sub> antagonist mianserin. Double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1999;174:238-42.
44. FISCHER T, HERMESH H, AIZENBERG D, ZEMISHLANY Z, MUNITZ H, BENJAMINI Y, ET AL. Cyproheptadine versus propranolol for the treatment of acute neuroleptic-induced akathisia: a comparative double-blind study. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21(6):612-5.
45. WEISS D, AIZENBERG D, HERMESH H, ZEMISHLANY Z, MUNITZ H, RADWAN M, ET AL. Cyproheptadine treatment in neuroleptic-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1995;167(4):483-6.
46. MELTZER H, ELKIS H, VANOVER K, WEINER D, VAN KAMMEN D, PETERS P, HACKSELL U. Pimavanserin, a selective serotonin (5-HT)<sub>2A</sub>-inverse agonist, enhances the efficacy and safety of risperidone, 2 mg/day, but does not enhance efficacy of haloperidol, 2 mg/day: comparison with reference dose risperidone, 6 mg/day. *Schizophrenia Research* 2012;141:144-52.
47. BLEICKARDT C, KAZDOBA T, JONES N, HUNTER J, HODGSON R. Antagonism of the adenosine A<sub>2A</sub> receptor attenuates akathisia-like behavior induced with MP-10 or aripiprazole in a novel non-human primate model. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2014;118:36-45.
48. FURUSE T, HASHIMOTO K. Fluvoxamine for aripiprazole-associated akathisia in patients with schizophrenia: a potential role of sigma-1 receptors. *Annals of General Psychiatry* 2010;9:11.
49. WALN O, JANKOVIC J. Zolpidem Improves Tardive Dyskinesia and Akathisia. *Mov Disorders* 2013;28(12):1748-9.
50. AVITAL A, GROSS-ISSEROFF R, STRYJER R, HERMESHA H, WEIZMAN A, SHILOH R. Zolmitriptan compared to propranolol in the treatment of acute neuroleptic-induced akathisia: A comparative double-blind study. *European Neuropsychopharmacology* 2009;19:476-82.
51. HANSEN LK, L'ALLEMAND T, THIRY F, BALDWIN DS. Structured relaxation in the treatment of akathisia: case series. *Neuropsychiatric Dist Treat.* 2010;6:269-71.