

# Mitos y tabús sobre dependencia a psicofármacos

Maria Paula González Rodríguez<sup>1</sup>  Karen Alejandra Montealegre Aponte<sup>2</sup>  Laura Victoria Sánchez Díaz<sup>3</sup>  María Fernanda Bernal Restrepo<sup>4</sup>  Sthefhany Abrajim Cañadas<sup>5</sup> 

1 Maria Paula González Rodríguez\*, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud, paulagonzalez114@gmail.com

2 Karen Alejandra Montealegre Aponte, Universidad del Tolima, kmkaleja@hotmail.com

3 Laura Victoria Sánchez Díaz, Universidad de Caldas, lauravictoria1004@gmail.com

4 María Fernanda Bernal Restrepo, Fundación Universitaria Juan N. Corpas, mafe.bernal.mb@gmail.com

5 Sthefhany Abrajim Cañadas, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, sabrajim@hotmail.com

## Historia del Artículo:

Recibido el 15 de septiembre de 2020

Aceptado el 09 de septiembre de 2021

On-line el 20 de enero de 2022

## Palabras Clave:

Psicofármacos, dependencia, abstinencia, recaída.

## Keywords:

Psychotropic drugs, dependence, withdrawal, relapse

## Resumen

El manejo de la terapia farmacológica siempre ha sido un reto para la psiquiatría; a pesar de la amplia evidencia disponible que soporta la eficacia y seguridad de los psicofármacos, existen factores sociales y culturales que a lo largo de la historia han demostrado conducen a mala adherencia al tratamiento y por tanto al fracaso terapéutico.

Se revisarán las indicaciones principales de tres grupos de psicofármacos: benzodiacepinas, antidepresivos y antipsicóticos y se tratarán de establecer indicaciones para uso racional de estos medicamentos que pueden impactar en la reducción de posibilidad de aparición de dependencia, así como estrategias para identificar síntomas asociados a ella que permitan al profesional de la salud realizar intervenciones oportunas.

## Abstract

The management of drug therapy has always been a challenge for psychiatry; despite the extensive evidence available supporting the efficacy and safety of psychotropic drugs, there are social and cultural factors that have been shown throughout history to have led to poor adherence to treatment and therefore to therapeutic failure.

The main indications of three groups of psychotropic drugs will be reviewed: benzodiazepines, antidepressants and antipsychotics, in an attempt to establish indications for rational use of these drugs that can impact on the reduction of the possibility of the appearance of dependence, as well as strategies to identify symptoms associated with it that allow the health professional to carry out timely interventions.

## \* Autor para correspondencia:

Maria Paula González Rodríguez, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud, e-mail: paulagonzalez114@gmail.com

## Cómo citar:

González et al. Mitos y tabús sobre dependencia a psicofármacos. S&EMJ. Año 2022; Vol. 2: 19-30.

## Introducción

El uso de psicofármacos para el manejo de patologías psiquiátricas suele ser motivo de controversia entre los pacientes debido a la alta presunción de riesgo de dependencia, término utilizado de manera indistinta para referirse a síntomas de recaída que puede definirse como aparición de síntomas que llevaron en un principio a iniciar el tratamiento; recurrencia de aparición más tardía considerada como un nuevo episodio de condición de base; rebote explicado como exacerbación de síntomas originales presentes antes del inicio del tratamiento, son reversibles y de corta duración generalmente <6 semanas, y finalmente, retirada también denominada como abstinencia, abarca reacciones psicológicas y fisiológicas (cefalea, náuseas, alteraciones en patrón de sueño, estados confusionales, síntomas similares al resfriado común) al suspender el tratamiento, inicia en un lapso de 36-96 horas y pueden extenderse hasta 6 semanas, los pacientes logran una recuperación completa; de aquí se desprenden también los trastornos persistentes posteriores a la abstinencia que pueden combinar síntomas de enfermedad de base con mayor intensidad asociados a síntomas nuevos de abstinencia o de otros desordenes que no habían sido diagnosticados previo al inicio del tratamiento, a diferencia de los anteriores este trastorno puede ser irreversible. En todos los casos anteriores no deben existir otras condiciones médicas que puedan explicar mejor los síntomas. (2,5,7,38,47).

Se han descrito varios factores que pueden influir a la aparición de síndromes de abstinencia como género, edad, nivel educativo, situación laboral, estado civil, severidad de síntomas previos al inicio del tratamiento, comorbilidades, consumo de alcohol, tabaco, sustancias psicoactivas, acceso a servicios de salud y relación médico paciente (4,6,8,9,42,46).

## Objetivo

El objetivo de esta revisión de la literatura es tipificar nuevas pautas del uso y la adicción a psicofármacos en las patologías psiquiátricas más frecuentes que permitan hacer un uso racional de este grupo farmacológico.

## Método

Se realizaron búsquedas en bases de datos (PubMed, Science Direct, Lilacs, Google Scholar, Cochrane) desde diciembre de 2021 hasta la fecha en donde se encontraron 310 artículos de los cuales se seleccionaron 55 incluyendo revisiones sistemáticas, ensayos controlados aleatorizados y revisiones bibliográficas que

incluyen farmacocinética, farmacodinamia, riesgos de dependencia, abstinencia, recaída y el uso inadecuado de diferentes grupos de psicofármacos, así como factores que pueden influir en su desarrollo y el papel de los profesionales de la salud en la prevención de estos desenlaces.

## Introduction

*The use of psychotropic drugs for the management of psychiatric pathologies is usually a matter of controversy among patients due to the high presumption of risk of dependence, a term used interchangeably to refer to symptoms of relapse that can be defined as the appearance of symptoms that initially led to the initiation of treatment; recurrence of later onset considered as a new episode of underlying condition; rebound explained as exacerbation of original symptoms present before the start of treatment, are reversible and of short duration usually <6 weeks, and finally, withdrawal also called withdrawal, includes psychological and physiological reactions (headache, nausea, alterations in sleep pattern, confusional states, symptoms similar to the common cold) when stopping treatment, begins in a period of 36-96 hours and can extend up to 6 weeks, patients achieve a full recovery; hence also the persistent disorders after withdrawal that can combine symptoms of underlying disease with greater intensity associated with new withdrawal symptoms or other disorders that had not been diagnosed prior to the start of treatment, unlike the previous ones this disorder can be irreversible. In all of the above cases there should be no other medical conditions that can better explain the symptoms. (2,5,7,38,47).*

*Several factors have been described that may influence the appearance of withdrawal syndromes such as gender, age, educational level, employment status, marital status, severity of symptoms prior to the start of treatment, comorbidities, consumption of alcohol, tobacco, psychoactive substances, access to health services and doctor-patient relationship (4,6,8,9,42,46).*

## Objective

*The objective of this review of the literature is to typify new patterns of the use and addiction to psychotropic drugs in the most frequent psychiatric pathologies that allow a rational use of this pharmacological group.*

## Method

*We searched databases (PubMed, Science Direct, Lilacs, Google Scholar, Cochrane) from December 2021 to date where we found 300 articles from which 55 were selected including systematic reviews, randomised controlled trials and literature reviews*

including pharmacokinetics, pharmacodynamics, risks of dependence, abstinence, relapse and inappropriate use of different groups of psychotropic drugs, as well as factors that can influence their development and the role of health professionals in preventing these outcomes.

## Imprescindibles farmacológicos

**A) Benzodiacepinas:** tienen efecto ansiolítico hipnótico, sedante, anticonvulsivante y miorrelajante; dependiendo de su potencia, vida media y duración de acción están indicadas en tratamiento de trastornos de ansiedad, síndromes depresivos, dependencia a alcohol, dolor crónico, como coadyuvantes en manejo de trastornos convulsivos, trastornos del sueño y del movimiento, deshabitación de drogas de abuso e inducción anestésica. (48)

Actúan mediante la unión al centro regulador del receptor GABA para favorecer entrada de cloro; el

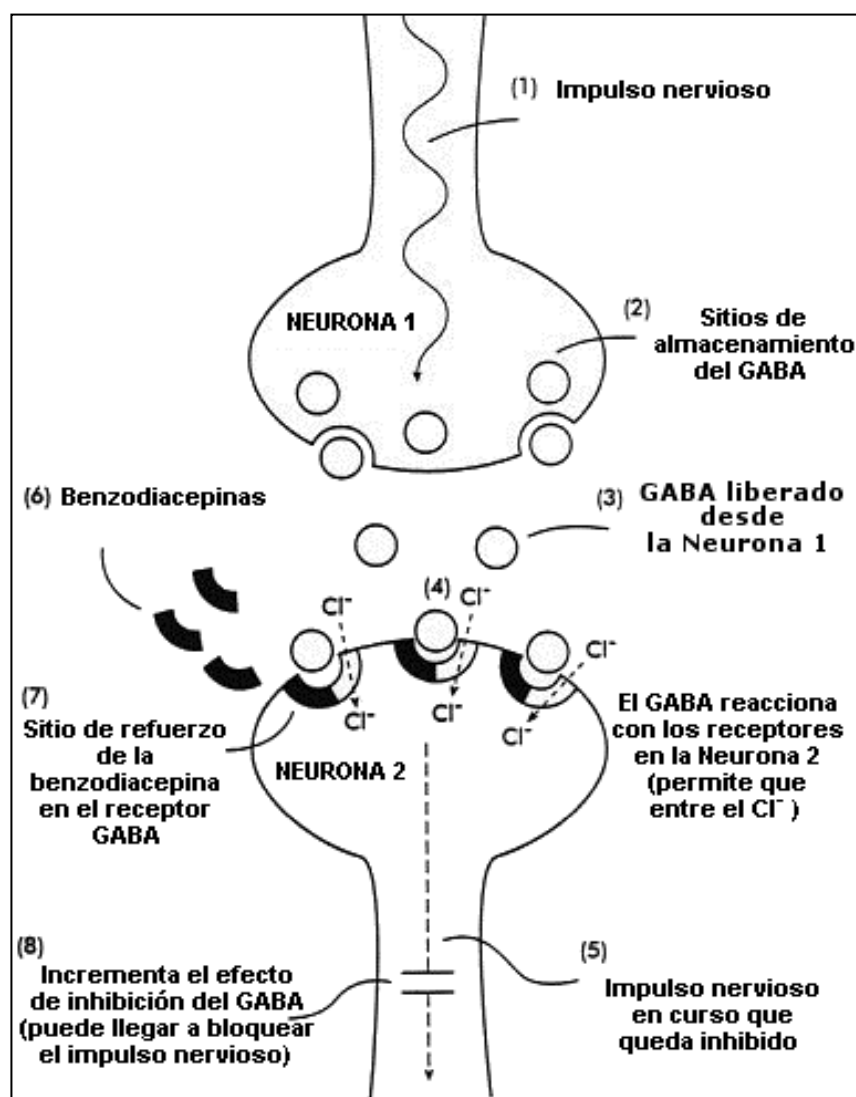
efecto se da de acuerdo a la afinidad que tenga el fármaco sobre las subunidades del receptor.

En todos los casos debe considerarse su administración por el menor tiempo posible evitando llegar a uso crónico definido como periodo mayor o igual a 3 meses ininterrumpido debido a que esto aumenta el riesgo de aparición de síntomas asociados a abstinencia. (48)

Las Benzodiacepinas: Cuál es su mecanismo de acción y cómo suspender la ingestión (El Manual Ashton) [Internet]. Ed. revisada en agosto de 2002

Los síntomas más frecuentes asociados a abstinencia a benzodiacepinas (Tabla 2) suelen ser leves y de corta duración asociados con mayor frecuencia a BZD de vida media de eliminación corta como el Lorazepam (2) y diazepam (10); el insomnio y la ansiedad como parte de los síntomas de rebote suelen extenderse por 3 semanas.

**Imagen 1:** Mecanismo de acción benzodiacepinas.



**Fuente:** Adaptado con fines académicos de C Ashton.

**Tabla 1:** Principales representantes de las benzodiacepinas.

| MEDICAMENTO       | INDICACIÓN                                        | VIDA MEDIA | POTENCIA | INICIO DE ACCIÓN | DOSIS                                                                                                                                                 |
|-------------------|---------------------------------------------------|------------|----------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alprazolam</b> | Ansiolítico<br>Antidepresivo                      | Intermedia | +++      | Intermedio       | Dosis inicial: 0.25-1mg/8h<br>Mantenimiento: 4-8mg día<br>Dmax 10mg día                                                                               |
| <b>Clonazepam</b> | Anticonvulsivante<br>Ansiolítico<br>Antimaniaco   | Larga      | ++       | Intermedio       | 0.5mg cada 8 horas<br>Dmax 20mg día                                                                                                                   |
| <b>Clobazam</b>   | Ansiolítico                                       | Larga      | +        | Intermedio       | 20mg/ día 2-3 tomas<br>Dmax 80mg día                                                                                                                  |
| <b>Diazepam</b>   | Anticonvulsivante<br>Ansiolítico<br>Miorrelajante | Larga      | +        | Rápido           | 2-10mg cada 6-12h<br>Dmax 3mg/Kg/día                                                                                                                  |
| <b>Lorazepam</b>  | Ansiolítico<br>Hipnótico                          | Intermedia | +++      | Intermedio       | 0.5-10mg día cada 8-12h                                                                                                                               |
| <b>Midazolam</b>  | Hipnótico<br>Anestésico                           | Corta      | +++      | Intermedio       | Sedación consciente: DI<br>2-2.5mg IV Dosis total media<br>3.5-7.5mg ancianos <3.5mg<br>Premedicación: 0.07-0.1mg/kg<br>IM, 1-2mg IV<br>Dmax 7.5-15mg |

**Fuente:** Adaptado con fines académicos de Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JØ, Lindschou J, Gluud C, Glenthøj BY. *Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users*. Cochrane Libr. [Internet]. 2018;2018(3).

**Tabla 2:** Síntomas asociados a abstinencia a benzodiacepinas.

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Generales</b>                    | Sudoración, síntomas similares al resfriado, cefalea, flushing, fatiga, debilidad, dolor, malestar general, prurito, rash                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Cardiovasculares</b>             | Taquicardia, mareo, dolor torácico, hipotensión postural                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Gastrointestinales</b>           | Nauseas, vomito, anorexia, pérdida de peso, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, boca seca                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Genitourinario</b>               | Polaquiuria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Órganos de los sentidos</b>      | Tinnitus, visión borrosa, sabor metálico, disgeusia                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Neuromuscular</b>                | Parestesias, mioclonías, alteraciones en coordinación, mialgias, ataxia, espasmos musculares, fasciculaciones, calambres, rigidez                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Neurológicas y psiquiátricas</b> | Convulsiones, confusión, amnesia, alteraciones en concentración, letargo, ansiedad, agitación, depresión, irritabilidad, pánico, desrealización, despersonalización, disforia, agorafobia, terror, sensación de muerte inminente, alucinaciones, delirium, paranoia, dismorfia, psicosis, inquietud, agresividad, insomnio, pesadillas |

**Fuente:** Adaptado con fines académicos de Cosci F, Chouinard G. *Acute and persistent withdrawal syndromes following discontinuation of psychotropic medications*. *Psychother Psychosom* [Internet]. 2020;89(5):283-306.

Se han estudiado posibles mecanismos a través de los cuales las benzodiacepinas pueden generar dependencia asociados a los receptores GABAA gracias a la activación de neuronas dopaminérgicas del tegmento ventral mediante la modulación positiva de los receptores, característica que comparten con las drogas de abuso (12,14); también se han realizado estudios electrofisiológicos sobre alfa amino 3 hidroxí 5 metil 4 isoxazol propionato (AMPA) y sus receptores (AMPA), la modificación de la función sináptica glutaminérgica puede jugar un papel importante en los efectos a largo plazo de algunas drogas incluyendo dependencia y abstinencia (11)

## B) Antidepresivos

La depresión es una condición de alta prevalencia en Colombia; 4.3% de la población adulta padece trastorno depresivo mayor especialmente en mujeres, tiende a ser una entidad crónica, recurrente que puede generar disfunción en el paciente que la padece (51).

Dentro de los aspectos neurobiológicos de los trastornos depresivos se ha descrito una hiperactividad en el eje hipotálamo - hipófisis con un incremento en el número de neuronas que contienen

**Tabla 3.** Clasificación antidepresivos.

| ANTIDEPRESIVOS                                             | MECANISMO DE ACCION                                                                                                              | INDICACIÓN                                                                                                                                                                     | PRINCIPALES REPRESENTANTES                                                                           | DOSIS                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tricíclicos y tetracíclicos</b>                         | Inhibe captación de norepinefrina y serotonina, bloquea receptores postsinápticos alfa adrenérgicos, histamina H1 y muscarínicos | Trastorno depresivo mayor<br>Trastorno de pánico<br>Enuresis en niños >6 años<br>Coadyuvantes en dolor crónico<br>Trastorno de ansiedad generalizada                           | Amitriptilina<br><br>Imipramina                                                                      | 25 mg cada 12 horas Dmax 150mg día<br><br>25mg cada 8-24 horas                                                                                                         |
| <b>Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina</b> | Aumento de actividad de los receptores de serotonina 5HT1A 2A 2C por mayor concentración de serotonina en brecha sináptica       | Trastorno depresivo mayor<br>Trastorno obsesivo compulsivo<br>Trastornos de pánico<br>ansiedad<br>Trastorno de estrés postraumático<br>Trastorno de conducta alimentaria       | Fluoxetina<br><br>Sertralina<br><br>Escitalopram<br><br>Paroxetina<br><br>Fluvoxamina                | 20 mg día Dmax 60mg día<br><br>50 mg día<br>Dmax 200mg día<br><br>10mg día<br>Dmax 20mg día<br><br>20mg día<br>Dmax 60mg día<br><br>50-100mg día<br><br>Dmax 300mg día |
| <b>Inhibidores monoamino oxidasa</b>                       | Inhibe la deaminación de aminas endógenas como norepinefrina, dopamina y epinefrina                                              | Fobia social<br>Depresión atípica                                                                                                                                              | Selegilina                                                                                           | 2,5-5mg día<br>Dmax 10mg día                                                                                                                                           |
| <b>Atípicos</b>                                            | Inhibe transportadores de norepinefrina, dopamina, serotonina,                                                                   | Depresión<br>Trastorno de ansiedad generalizada<br>Trastorno de pánico<br>Trastorno de estrés postraumático<br>Dolor crónico<br>Insomnio<br>Coadyuvante tratamiento tabaquismo | Venlafaxina<br>Desvenlafaxina<br>Duloxetina<br>Trazodona<br>Mirtazapina<br>Vortioxetina<br>Bupropion | 75mg – 375mg día<br>50-200mg día<br>60-120mg día<br>100-300mg día<br>15-45 mg día<br>10-20 mg día<br>150-300 mg día                                                    |

**Fuente:** Adaptado con fines académicos de Nierenberg AA, Ostacher MJ, Huffman JC, Ametrano RM, Fava M, Perlis RH. A brief review of antidepressant efficacy, effectiveness, indications, and usage for major depressive disorder. *J Occup Environ Med* [Internet]. 2008;50(4):428–36.

hormona liberadora de corticotropina en el núcleo paraventricular aumentado así su secreción a nivel hipotalámico lo que conduce a elevación de cortisol.

Los antidepresivos se clasifican en 4 grandes grupos dependiendo de su estructura química: antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la monoamino oxidasa y antidepresivos atípicos (Tabla 3).

Los síntomas asociados a discontinuación de antidepresivos (Tabla 4) se presentan con mayor frecuencia cuando se retira de manera abrupta en pacientes con tratamientos a largo plazo siendo especialmente asociado a el uso de inhibidores selectivos de recaptación de serotonina que con noradrenalina; el pico de síntomas inicia entre 36h a 10 días posteriores al ajuste del tratamiento y al igual que en el caso de las benzodiazepinas puede extenderse hasta 6 semanas siendo en la mayoría de casos reversibles (2,3,4,18) sin embargo en estudios

que abordan la perspectiva de los pacientes la situación parece ser diferente; a lo largo de los años nuevos estudios han reportado que estos síndromes no son tan infrecuentes y autolimitados como se consideraba hace unas décadas teniendo en cuenta que aun a hoy en los profesionales de la salud existen variaciones en conceptos que definen claramente estas entidades lo que conduce a un subdiagnóstico.

Muchos pacientes reportan que no recibieron información suficiente sobre potenciales efectos adversos a antidepresivos ni tampoco conocían los riesgos asociados a discontinuación de la medicación; en otros casos cuando los pacientes identificaron los síntomas aproximadamente el 35% no lo reportó a su médico tratante, cuando informaban acerca de los síntomas en la mayoría de casos se hizo cambio de medicamento, se añadió un segundo fármaco, se ajustó la dosis inicial y aproximadamente en 21% se descartó que los síntomas fuesen secundarios al tratamiento lo que llevo al diagnóstico de otras patologías.(6,9,16,31,33,40,41,42,43,44,46)

### C) Antipsicóticos

Los antipsicóticos se dividen en dos grupos principales: típicos de primera generación bloquean los receptores de dopamina especialmente D2-D4 en la zona meso córtico límbica y mesoestriatal, receptores de acetilcolina muscarínicos M1- M2, 5HT2 de serotonina, alfa de epinefrina y H1 de histamina, son de absorción lenta y vida media larga (Tabla 5) (52,53).

Los antipsicóticos atípicos o de segunda generación (tabla 5) bloquean los receptores D2, 5HT1 y 5HT2 modulando la actividad dopaminérgica y serotoninérgica sobre receptor NMDA. (53) ambos están indicados en el tratamiento de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, agitación con conductas autoagresivas o heteroagresivas con contexto de trastornos psicóticos, trastornos del estado de ánimo, delirium y demencia. (52,53)

Se han descrito dos principales síntomas asociados a deshabitación de antipsicóticos: discinesia tardía (especialmente con antipsicóticos de primera generación) y psicosis por hipersensibilidad dopaminérgica documentadas con mayor frecuencia en pacientes en tratamiento con quetiapina y clozapina (2,30,35). Generalmente síntomas inician en las primeras 36-96 horas posteriores a ajuste de la medicación (Tabla 6), suelen ser reversibles y pueden extenderse hasta por 6 semanas (2,45).

En pacientes con demencia en manejo con antipsicóticos hubo mayor mortalidad a largo plazo que en pacientes con placebo sin embargo no hay asociación clara que demuestre que el uso de antipsicóticos aumente el riesgo de muerte en adultos mayores con demencia para control de síntomas neuropsiquiátricos sin embargo se recomienda uso racional de estos medicamentos para evitar uso prolongado e innecesario (35,45).

La disminución progresiva de la medicación cuando haya indicación clínica puede reducir la severidad de los síntomas sin embargo no impacta en reducción de riesgo de aparición de síntomas por lo

**Tabla 4.** Síntomas asociados a abstinencia a antidepresivos.

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Generales</b>                    | Sudoración, síntomas similares al resfriado, cefalea, flushing, fatiga, debilidad, dolor, malestar general, letargo, epifora, mareo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Cardiovasculares</b>             | Taquicardia, mareo, dolor torácico, hipertensión, hipotensión postural, vértigo, síncope, disnea, arritmia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Gastrointestinales</b>           | Nauseas, vomito, anorexia, hiporexia, diarrea, dolor abdominal, distensión, heces blandas, esofagitis, meteorismo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Órganos de los sentidos</b>      | Tinnitus, visión borrosa, sensación de choque eléctrico, hiperestesia, disgeusia, zumbidos, prurito                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Neuromuscular</b>                | Parestesias, mioclonías, tremor, alteraciones en coordinación, mialgias, ataxia, espasmos musculares, rigidez, neuralgia, artralgias, calambres, hemiplejía, distonía                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Sexual</b>                       | Eyacuación precoz, hipersensibilidad genital                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Neurológicas y psiquiátricas</b> | Convulsiones, acatisia, parkinsonismo, síntomas similares a evento cerebrovascular, confusión, amnesia, alteraciones en concentración, letargo, ansiedad, agitación, depresión, irritabilidad, pánico, desrealización, despersonalización, disforia, cambios de humor, ideación suicida, hipomanía, euforia, miedo, manía, nerviosismo, agresividad, alucinaciones visuales o auditivas, delirium, catatonía, inquietud, impulsividad, paranoia, llanto fácil, insomnio, pesadillas, sueños vívidos, hipersomnia |

**Fuente:** Adaptado con fines académicos de Cosci F, Chouinard G. *Acute and persistent withdrawal syndromes following discontinuation of psychotropic medications.* *Psychother Psychosom* [Internet]. 2020;89(5):283-306.



**Tabla 5.** Clasificación antipsicóticos, vida media y posología.

| CLASIFICACIÓN   | PRINCIPALES REPRESENTANTES | VIDA MEDIA                                         | DOSIS                                                    |
|-----------------|----------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Típicos</b>  | Levomepromazina            | 15-30 horas                                        | 90-600mg día<br>Dmax 900 mg día                          |
|                 | Haloperidol                | 15-30 horas (oral)                                 | 5-20mg día<br>Dmax 30mg día<br>50-100mg IM cada mes      |
|                 | Sulpirida                  | 6-8 horas                                          | 150-300mg día<br>Dmax 800mg día                          |
|                 | Palmitato de pipotiazina   |                                                    | 50-100mg IM cada mes<br>Dmax 200mg cada mes              |
| <b>Atípicos</b> | Amisulprida                | 12 horas                                           | 500-800mg día<br>Dmax 1200mg día                         |
|                 | Aripiprazol                | 75-94 horas (oral)<br>75-146 horas (intramuscular) | 10-30mg día<br>Dmax 30mg día                             |
|                 | Clozapina                  | 12 horas                                           | 100-400mg día<br>Dmax 900mg día                          |
|                 | Olanzapina                 | 30 horas                                           | 5-20mg día<br>Dmax 30 mg día                             |
|                 | Paliperidona               | 23 horas (oral)<br>25-49 días (Intramuscular)      | 6-12 mg día<br>Dmax 12mg día<br>25-150mg IM cada mes     |
|                 | Quetiapina                 | 7 horas                                            | 100-400 mg día<br>800 mg día                             |
|                 | Risperidona                | 24 horas (oral)                                    | 1-6 mg día<br>Dmax 9 mg día<br>25-50mg IM cada 2 semanas |

**Fuente:** Adaptado con fines académicos de Curry SH. *Pharmacokinetics Of Antipsychotic Drugs*. En: *Antipsychotic Drugs and their Side-Effects*. Elsevier; 1993. p. 127-44.

**Tabla 6:** Síntomas asociados a abstinencia a antipsicóticos.

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Generales</b>                    | Sudoración, síntomas similares al resfriado, cefalea, escalofríos, hipotermia                                                                                                                                                                 |
| <b>Cardiovasculares</b>             | Taquicardia, mareo, dolor torácico, hipertensión, presincope, angina pectoris, riesgo de injuria miocárdica                                                                                                                                   |
| <b>Gastrointestinales</b>           | Nauseas, vomito, anorexia, diarrea, dolor abdominal, heces blandas, sialorrea                                                                                                                                                                 |
| <b>Órganos de los sentidos</b>      | Sensación de choques eléctricos                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Neuromuscular</b>                | Parestesias, clonus, tremor, alteraciones en coordinación, mialgias, rigidez hiperreflexia, miosis                                                                                                                                            |
| <b>Sexual</b>                       | Eyacuación precoz, hipersensibilidad genital                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Neurológicas y psiquiátricas</b> | Convulsiones tónico clónicas, coma, parkinsonismo, acatisia, confusión, amnesia, desorientación, alteraciones en concentración, letargo, ansiedad, agitación, depresión, irritabilidad, disforia, catatonia, inquietud, agresividad, insomnio |

**Fuente:** Adaptado con fines académicos de Cosci F, Chouinard G. *Acute and persistent withdrawal syndromes following discontinuation of psychotropic medications*. *Psychother Psychosom* [Internet]. 2020;89(5):283-306.

que se recomienda uso de antipsicóticos de segunda generación de vida media larga concomitante con anticonvulsivantes para manejo de síntomas psicóticos por hipersensibilidad; es importante tener en cuenta factores que pueden afectar dosis como edad (niños, adolescentes y adultos mayores requieren dosis menores que adultos jóvenes), comorbilidades especialmente patologías cardíacas, daño renal o hepático requieren reducción de 10-45% de dosis que pacientes del mismo grupo etario sin patologías de base, sexo, índice de masa corporal

<18.5kg/m<sup>2</sup> requiere reducción de aproximadamente 20% de dosis estándar, no se recomienda ajuste de dosis en pacientes con antecedente de trastorno de ansiedad o abuso de sustancias (1,30,45).

## Conclusión

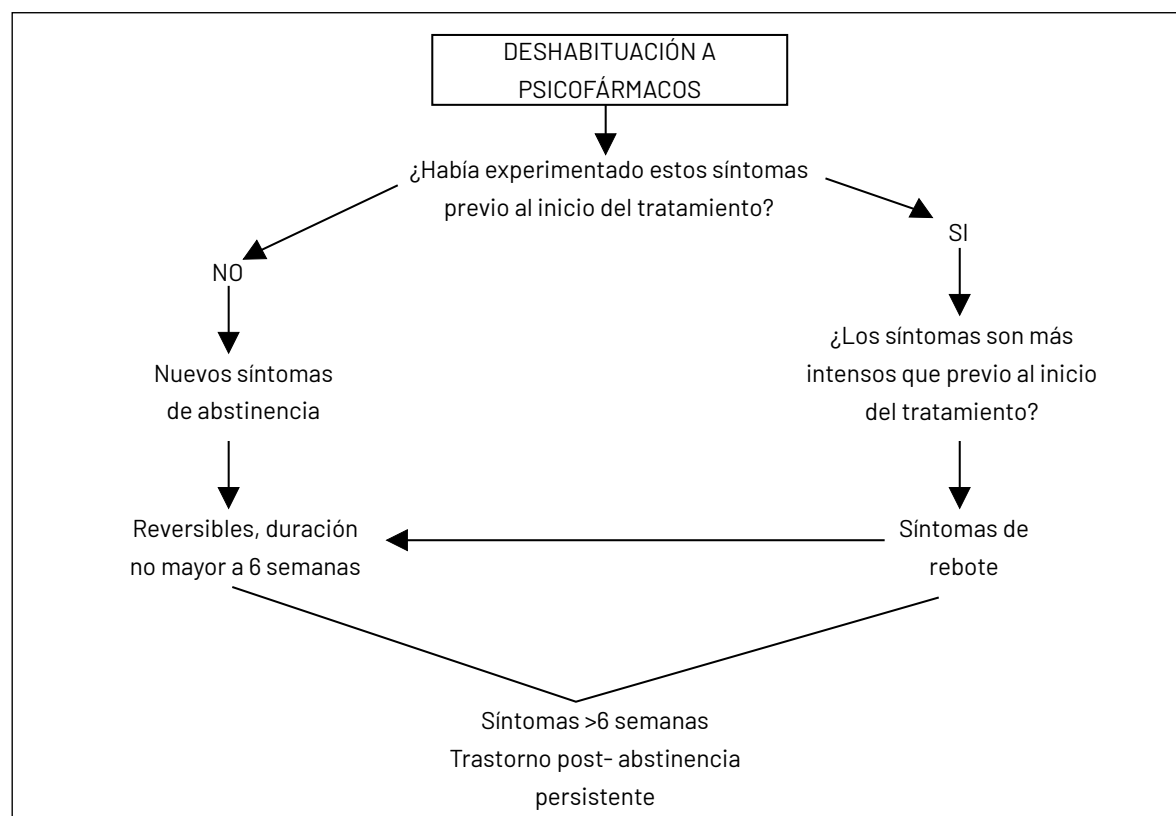
La elección de un psicofármaco debe ser ajustada al contexto clínico del paciente teniendo en cuenta la naturaleza del medicamento, sus patologías de base y el entorno, estableciendo dosis y metas

**Tabla 7.** Recomendaciones a la hora de prescribir psicofármacos.

|                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ¿Tiene el paciente indicación clara de medicamento?                                                                                                                           |
| Evaluar perfil farmacocinético, comorbilidades, interacciones farmacológicas, edad                                                                                            |
| Explicar claramente al paciente que tipo de fármaco se va a prescribir, para que sirve, tiempo esperado de uso, metas terapéuticas                                            |
| Explicar claramente posibles efectos adversos y riesgos de abstinencia, rebote y recaída                                                                                      |
| Considerar implementar en la consulta consentimiento informado en donde registre potenciales efectos adversos a medicación                                                    |
| Tener en cuenta un plan de inicio y retiro gradual de medicación individualizado                                                                                              |
| Monitoreo estrecho cuando se inicie retiro gradual de fármaco (semanal o quincenal) que permita identificar de forma temprana aparición de síntomas asociados a deshabitación |
| Desarrollar cuestionarios de autorregistro de síntomas                                                                                                                        |
| Reducción escalonada 10-25% de la dosis total diaria en intervalos de 2 - 3 semanas                                                                                           |
| Estar en disposición de resolver dudas e inquietudes que pueda manifestar el paciente, así como estar atentos a la aparición de síntomas asociados a la toma de psicofármacos |

**Fuente:** Elaboración propia de los autores con fines académicos de esta revisión.

**Imagen 2.** Síndromes asociados a deshabitación a psicofármacos.



**Fuente:** Elaboración propia de los autores con fines académicos de esta revisión.



individuales que se ajusten a su condición actual siempre teniendo como base un periodo de tiempo adecuado iniciando con dosis mínima eficaz que reduzca la posibilidad de aparición de síntomas asociados a dependencia. Se debe tener claridad sobre las definiciones de síntomas nuevos, rebote y trastornos persistentes para identificarlos e intervenir de manera oportuna (Imagen 2)

Hasta el momento no se han encontrado estudios concluyentes sobre intervenciones efectivas que reduzcan la posibilidad de aparición de estos síndromes, sin embargo, luego de realizar esta revisión se proponen algunas recomendaciones a tener en cuenta antes de prescribir psicofármacos (Tabla 7)

En el contexto particular de Colombia pueden presentarse limitaciones para la implementación de estas estrategias debido a la dificultad a acceso de servicios de salud en general y especialmente a servicios de salud mental por esto es de vital importancia fomentar capacitación del personal de atención primaria ya que son la puerta de entrada a los servicios de salud y quienes generalmente inician el tratamiento.

Es necesario dentro de las políticas de salud pública aumentar cobertura en salud mental, aplicar estrategias de telemedicina que faciliten el seguimiento del tratamiento especialmente en fase de deshabitación cuando se requiere un seguimiento más estrecho; todo lo anterior con el fin de reducir desenlaces desfavorables en pacientes con patología mental.

## **Responsabilidades morales, éticas y bioéticas**

### **Protección de personas y animales**

Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así, como la integridad de los pacientes.

### **Confidencialidad de datos**

Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

## **Derecho a la privacidad y consentimiento informado**

Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

## **Financiación**

No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

## **Potencial Conflicto de Interés (es)**

Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

## **Bibliografía**

1. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2010;167(6):686-93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09060802>
2. Cosci F, Chouinard G. Acute and persistent withdrawal syndromes following discontinuation of psychotropic medications. *Psychother Psychosom* [Internet]. 2020;89(5):283-306. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000506868>
3. Van Leeuwen E, van Driel ML, Horowitz MA, Kendrick T, Donald M, De Sutter AI, et al. Approaches for discontinuation versus continuation of long-term antidepressant use for depressive and anxiety disorders in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021;4(4):CD013495. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013495.pub2>
4. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* [Internet]. 2003;361(9358):653-61. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12599-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12599-8)
5. Récalt AM, Cohen D. Withdrawal confounding in randomized controlled trials of antipsychotic, antidepressant, and stimulant drugs, 2000-2017. *Psychother Psychosom* [Internet]. 2019;88(2):105-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000496734>
6. Guy A, Brown M, Lewis S, Horowitz M. The "patient voice": patients who experience antidepressant withdrawal symptoms are often dismissed, or misdiagnosed with relapse, or a new medical condition. *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2020;10:2045125320967183. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2045125320967183>
7. Marsden J, White M, Annand F, Burkinshaw P, Carville S, Eastwood B, et al. Medicines associated with dependence or withdrawal: a mixed-methods public health review and national database study in England. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2019;6(11):935-50. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30331-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30331-1)
8. Manthey L, Lohbeck M, Giltay EJ, van Veena

- T, Zitman FG, Penninx BWJH. Correlates of benzodiazepine dependence in the Netherlands Study of Depression and Anxiety: Correlates of benzodiazepine dependence. *Addiction* [Internet]. 2012;107(12):2173-82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2012.03975.x>
9. Fava GA. May antidepressant drugs worsen the conditions they are supposed to treat? The clinical foundations of the oppositional model of tolerance. *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2020;10:2045125320970325. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2045125320970325>
  10. Twyman RE, Rogers CJ, Macdonald RL. Differential regulation of gamma-aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Ann Neurol* [Internet]. 1989;25(3):213-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410250302>
  11. Song J, Shen G, Greenfield LJ Jr, Tietz EI. Benzodiazepine withdrawal-induced glutamatergic plasticity involves up-regulation of GluR1-containing alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors in Hippocampal CA1 neurons. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2007;322(2):569-81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.107.121798>
  12. Tan KR, Brown M, Labouèbe G, Yvon C, Creton C, Fritschy J-M, et al. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature* [Internet]. 2010;463(7282):769-74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nature08758>
  13. Cohen D, Recalt A. Discontinuing psychotropic drugs from participants in randomized controlled trials: A systematic review. *Psychother Psychosom* [Internet]. 2019;88(2):96-104. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000496733>
  14. Wafford KA. GABAA receptor subtypes: any clues to the mechanism of benzodiazepine dependence? *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2005;5(1):47-52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2004.08.006>
  15. Griffiths RR, Johnson MW. Relative abuse liability of hypnotic drugs: A conceptual framework and algorithm for differentiating among compounds. *Prim Care Companion CNS Disord* [Internet]. 2005 [citado 2022 Feb 19];7(Suppl 2: Editor Choice):17365. Disponible en: <https://www.psychiatrist.com/pcc/anxiety/anxiolytics/relative-abuse-liability-hypnotic-drugs-conceptual/>
  16. Hengartner MP, Plöderl M. Prophylactic effects or withdrawal reactions? An analysis of time-to-event data from antidepressant relapse prevention trials submitted to the FDA. *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2021;11:20451253211032052. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/20451253211032051>
  17. Bachhuber MA, Hennessy S, Cunningham CO, Starrels JL. Increasing benzodiazepine prescriptions and overdose mortality in the United States, 1996-2013. *Am J Public Health* [Internet]. 2016;106(4):686-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.2016.303061>
  18. Nierenberg AA, Ostacher MJ, Huffman JC, Ametrano RM, Fava M, Perlis RH. A brief review of antidepressant efficacy, effectiveness, indications, and usage for major depressive disorder. *J Occup Environ Med* [Internet]. 2008;50(4):428-36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/JOM.0b013e31816b5034>
  19. Crowley R, Kirschner N, Dunn AS, Bornstein SS, Health and Public Policy Committee of the American College of Physicians, Abraham G, et al. Health and public policy to facilitate effective prevention and treatment of substance use disorders involving illicit and prescription drugs: An American College of Physicians position paper. *Ann Intern Med* [Internet]. 2017;166(10):733-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/M16-2953>
  20. Kaye S, Darke S. The diversion and misuse of pharmaceutical stimulants: what do we know and why should we care?: Pharmaceutical stimulant diversion and misuse. *Addiction* [Internet]. 2012;107(3):467-77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03720.x>
  21. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [Disponible en 2022 Feb 19]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/discontinuing-antidepressant-medications-in-adults>
  22. Kan CC, Hilberink SR, Breteler MHM. Determination of the main risk factors for benzodiazepine dependence using a multivariate and multidimensional approach. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2004;45(2):88-94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.compsych.2003.12.007>
  23. Bogle KE, Smith BH. Illicit methylphenidate use: a review of prevalence, availability, pharmacology, and consequences. *Curr Drug Abuse Rev* [Internet]. 2009;2(2):157-76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2174/1874473710902020157>
  24. 2019 National Survey of Drug Use and Health (NSDUH) releases [Internet]. Samhsa.gov. [citado 2022 Feb 19]. Disponible en: <https://www.samhsa.gov/data/release/2019-national-survey-drug-use-and-health-nsduh-releases>
  25. Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JØ, Lindschou J, Gluud C, Glenhøj BY. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Libr* [Internet]. 2018;2018(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd011481.pub2>
  26. Darker CD, Sweeney BP, Barry JM, Farrell MF, Donnelly-Swift E. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse, or dependence. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015;5:CD009652. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009652.pub2>
  27. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* [Internet]. 2011;44(6):195-235. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1286287>
  28. de Gier NAH, Gorgels WJM, Lucassen PLBJ, Oude Voshaar R, Mulder J, Zitman F. Discontinuation of long-term benzodiazepine use: 10-year follow-up. *Fam Pract* [Internet]. 2011;28(3):253-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/fampra/cm113>
  29. Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors: An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 1997;32(Supplement 1):1-21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-199700321-00003>
  30. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a

- multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2013;382(9896):951-62. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)
31. Hengartner MP, Schulthess L, Sorensen A, Framer A. Protracted withdrawal syndrome after stopping antidepressants: a descriptive quantitative analysis of consumer narratives from a large internet forum. *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2020;10:2045125320980573. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2045125320980573>
  32. Becker WC, Fiellin DA, Desai RA. Non-medical use, abuse and dependence on sedatives and tranquilizers among U.S. adults: psychiatric and socio-demographic correlates. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2007;90(2-3):280-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.04.009>
  33. Bschor T, Bonnet U, Pitzer M, Baethge C, Lieb K, Gertz H-J, et al. Stopping antidepressants: withdrawal symptoms and rebound effects : Review and practical recommendations: Übersicht und praktische Empfehlungen. *Nervenarzt* [Internet]. 2022;93(1):93-101. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00115-021-01243-5>
  34. Framer A. What I have learnt from helping thousands of people taper off antidepressants and other psychotropic medications. *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2021;11:2045125321991274. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2045125321991274>
  35. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009;8(2):151-7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70295-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70295-3)
  36. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial: The EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2014;174(6):890-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.949>
  37. Groot PC, van Os J. How user knowledge of psychotropic drug withdrawal resulted in the development of person-specific tapering medication. *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2020;10:2045125320932452. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2045125320932452>
  38. Nielsen M, Hansen EH, Gøtzsche PC. What is the difference between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazepines and selective serotonin re-uptake inhibitors: SSRI and dependence. *Addiction* [Internet]. 2012;107(5):900-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03686.x>
  39. Davies J, Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? *Addict Behav* [Internet]. 2019;97:111-21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.08.027>
  40. Stockmann T, Odegaro D, Timimi S, Moncrieff J. SSRI and SNRI withdrawal symptoms reported on an internet forum. *Int J Risk Saf Med* [Internet]. 2018;29(3-4):175-80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3233/JRS-180018>
  41. White E, Read J, Julo S. The role of Facebook groups in the management and raising of awareness of antidepressant withdrawal: is social media filling the void left by health services? *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2021;11:2045125320981174. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2045125320981174>
  42. McCabe J, Wilcock M, Atkinson K, Laugharne R, Shankar R. General practitioners' and psychiatrists' attitudes towards antidepressant withdrawal. *BJPsych Open* [Internet]. 2020;6(4):e64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1192/bjo.2020.48>
  43. Read J. How common and severe are six withdrawal effects from, and addiction to, antidepressants? The experiences of a large international sample of patients. *Addict Behav* [Internet]. 2020;102(106157):106157. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2019.106157>
  44. Colzato L, Zhang W, Walter H, Beste C, Stock A-K. An oppositional tolerance account for potential cognitive deficits caused by the discontinuation of antidepressant drugs. *Pharmacopsychiatry* [Internet]. 2021;54(6):252-60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/a-1520-4784>
  45. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AIM, van Driel ML, et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013;(3):CD007726. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007726.pub2>
  46. Kendrick T, Geraghty AWA, Bowers H, Stuart B, Leydon G, May C, et al. REDUCE (Reviewing long-term antidepressant use by careful monitoring in everyday practice) internet and telephone support to people coming off long-term antidepressants: protocol for a randomised controlled trial. *Trials* [Internet]. 2020;21(1):419. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-020-04338-7>
  47. Baldessarini RJ, Tondo L. Effects of treatment discontinuation in clinical psychopharmacology. *Psychother Psychosom* [Internet]. 2019;88(2):65-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000497334>
  48. Domínguez V, Collares M, Ormaechea G, Tamosiunas G. Uso racional de benzodiazepinas: hacia una mejor prescripción. *INNOTEC* [Internet]. 2016 [citado el 29 de marzo de 2022];1(3):14-24. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2393-67972016000300002](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972016000300002)
  49. Gómez San Luis AH, Almanza Avendaño AM. Benzodiazepinas: narrativas de adicción y recuperación de una anestesióloga. *Health and Addictions/Salud y Drogas* [Internet]. 2017;17(1):133-44. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=83949782013>
  50. C Ashton. Las Benzodiazepinas:Cuál es su mecanismo de acción y cómo suspender la ingestión (El Manual Ashton) [Internet]. Ed. revisada en agosto de 2002: benzo.org.uk [citado el 30 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.benzo.org.uk/espman/bzcha01.htm>
  51. Gómez-Restrepo C, de Santacruz C, Rodríguez MN, Rodríguez V, Tamayo Martínez N, Matallana D, et al. Colombia 2015 National Mental Health Survey. Study protocol. *Rev Colomb Psiquiatr* [Internet]. 2016 [citado el 30 de marzo de 2022];45 Suppl 1:2-8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/>

- es-revista-revista-colombiana-psiquiatria-379-articulo-encuesta-nacional-salud-mental-colombia-S0034745016300312
52. Curry SH. Pharmacokinetics Of Antipsychotic Drugs. En: Antipsychotic Drugs and their Side-Effects. Elsevier; 1993. p. 127-44.
53. Mauri MC, Paletta S, Di Pace C, Reggiori A, Cirnigliaro G, Valli I, et al. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: An update. Clin Pharmacokinet [Internet]. 2018;57(12):1493-528. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-018-0664-3>