

**Revista de
Neuro - Psiquiatría**

REVISTA - PERIODICO CIENTIFICO

Revista de Neuro-Psiquiatría

ISSN: 0034-8597

revista.neuro.psiquiatria@oficinas-upch.pe

Universidad Peruana Cayetano Heredia
Perú

Cortez-Vergara, Carla; Núñez-Moscoso, Patricia; Cruzado, Lizardo
Abuso de anticolinérgicos en pacientes con esquizofrenia: reportes de caso y breve revisión de la
literatura.

Revista de Neuro-Psiquiatría, vol. 75, núm. 4, 2012, pp. 139-144

Universidad Peruana Cayetano Heredia

Lima, Perú

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372036942005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

Abuso de anticolinérgicos en pacientes con esquizofrenia: reportes de caso y breve revisión de la literatura.

Abuse of anticholinergic drugs in schizophrenic patients: case reports and brief literature review.

Carla Cortez-Vergara¹, Patricia Núñez-Moscoso², Lizardo Cruzado³

RESUMEN

Introducción: El abuso de fármacos anticolinérgicos es un problema que ocasionalmente se ha reportado en la literatura médica aunque al parecer su frecuencia puede ser mayor a lo considerado usualmente; sobre todo en pacientes con esquizofrenia, donde se indica anticolinérgicos para contrarrestar los síntomas extrapiramidales secundarios al uso de antipsicóticos, es donde se detectan la mayoría de casos. **Método:** reportamos cuatro casos de pacientes con esquizofrenia que abusaban de anticolinérgicos y revisamos la literatura pertinente. **Resultados:** El uso excesivo de anticolinérgicos por pacientes con esquizofrenia ha sido atribuido a su intento de controlar síntomas depresivos o negativos o la disforia inducida por antipsicóticos sin embargo no hay usualmente correlación entre el uso de antipsicóticos y el abuso de anticolinérgicos; por tanto, es menester considerar el potencial de abuso de los anticolinérgicos. **Conclusión:** Se impone revisar la indiscriminada prescripción de fármacos anticolinérgicos a los usuarios de antipsicóticos de modo tal que el riesgo de abuso se detecte tempranamente.

PALABRAS CLAVE: Antagonistas colinérgicos, Esquizofrenia, Trastornos relacionados con Sustancias.

SUMMARY

Introduction: The abuse of anticholinergic drugs is a problem occasionally reported in the medical literature although it has been suggested that its frequency is higher than usually considered. Since the main indication of anticholinergics today is to alleviate extrapyramidal symptoms in patients using antipsychotics, several cases of excessive use of anticholinergic drugs in schizophrenic patients are detected in psychiatric practice. **Method:** We report four schizophrenic patients who used anticholinergic drugs in excessive doses and we review the respective bibliography. **Results:** The excessive use of anticholinergic drugs by schizophrenic patients has been attributed to their attempt to counteract their negative symptoms, depressive symptoms or the dysphoria induced by antipsychotics, however, there is not usually correlation between the use of neuroleptics and anticholinergics abuse; therefore it is necessary to take into account the addictive potential of antiparkinson drugs. **Conclusion:** We advise to review the extensive prescription of anticholinergic drugs to antipsychotic users so the risk of anticholinergic drug abuse can be detected early.

KEYWORDS: Cholinergic antagonists, Schizophrenia, Substance-Related Disorders.

¹ Médica residente de Psiquiatría. Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado – Hideyo Noguchi. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

² Psiquiatra. Departamento de Emergencia. Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado – Hideyo Noguchi. Lima, Perú.

³ Psiquiatra. Departamento de Emergencia. Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado – Hideyo Noguchi. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

INTRODUCCIÓN

Las referencias sobre uso de sustancias anticolinérgicas derivadas de *Atropa belladonna* y *Datura* sp. con fines médicos, cosméticos y religiosos datan de los albores de la humanidad; sin embargo, el uso inadecuado de fármacos anticolinérgicos se ha descrito en la literatura médica desde la década de 1960 (1). Si bien el principal uso clínico de estos medicamentos actualmente es contrarrestar los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos, un porcentaje de individuos –desconocido en nuestro medio pero que en otras latitudes ha llegado inclusive hasta el 61 % de los usuarios de antipsicóticos – (2) los emplea con el fin de experimentar sus efectos euforizantes y psicoactivos. Se ha clasificado a los individuos que usan inadecuadamente los fármacos anticolinérgicos en tres categorías: 1) aquellos sin indicación primaria para el uso de anticolinérgicos y que los consumen solamente por experimentar sus efectos psicoactivos, 2) los que poseen indicación pertinente pero que incrementan su dosis por los resultados psicoactivos de su consumo, y 3) aquellos que poseen indicación para el uso de anticolinérgicos y emplean mayor dosis que la indicada con el fin de paliar sus propios síntomas psicopatológicos (depresivos, síntomas negativos de esquizofrenia u otros) (1). Las dos primeras categorías corresponderían a los verdaderos “abusadores” aunque dirimir entre la segunda y tercera puede ser asunto de ardua resolución.

El mecanismo de acción de las moléculas anticolinérgicas consiste en el bloqueo de los receptores muscarínicos aunque a altas dosis también hay bloqueo de receptores nicotínicos y en la misma unión neuromuscular (3). Entre los efectos reforzadores del consumo de anticolinérgicos se han señalado: sentimiento de euforia, desinhibición, sensación de energía incrementada, hiperactividad, hiperestesia táctil, visual y auditiva y obnubilación sensorial placentera; a mayores dosis se reportan alucinaciones y delirium. Entre los efectos indeseables se enumeran, aparte de las molestias periféricas: ansiedad, irritabilidad, inatención, amnesia, insomnio y disforia luego de su empleo (2,4,5).

En Latinoamérica, específicamente en Brasil, se ha reportado un importante abuso de anticolinérgicos en población general, sobre todo entre adolescentes y niños de estratos económicos bajos; un estudio en 107 ciudades brasileñas halló 1,1% de prevalencia de vida de uso recreativo y experimental de anticolinérgicos (aproximadamente 500 000 personas en números

absolutos). La facilidad de su obtención al ser medicamentos sin venta controlada habría contribuido a la masificación de su consumo (2,6); en cambio en Noruega un estudio farmacoepidemiológico amplio no halló evidencia consistente de abuso de medicamentos anticolinérgicos (7).

Se ha descrito el abuso de prácticamente todos los medicamentos anticolinérgicos por vía oral incluyendo antihistamínicos con efecto anticolinérgico como la difenhidramina, aunque el trihexifenidilo es considerado poseedor de mayor efecto euforizante. En la serie de Marken y cols., 76 de 110 casos de abuso de anticolinérgicos fue asociado a trihexifenidilo, igualmente en esta serie se describió que solamente el 7% de casos correspondía a la categoría de reales abusadores sin tener prescripción de uso de anticolinérgicos (indudablemente debido al sesgo por tratarse de casuística en general hospitalaria) (1).

Con la finalidad de revisar este tema poco explorado en nuestro entorno, reportamos cuatro casos a propósito y discutimos la literatura pertinente.

Caso clínico 1

Varón de 30 años, con esquizofrenia desde la edad de 15. Inició su tratamiento con antipsicóticos de alta potencia orales y parenterales de depósito, estos últimos debido al pobre cumplimiento de la medicación oral que redundaba en persistencia de síntomas positivos. Sufría parkinsonismo importante pese a haberse agregado biperideno (6mg/día) o trihexifenidilo (15 mg/día) por vía oral; inclusive se insinuó una aparente diskinesia tardía que cedió espontáneamente. Tras dos años de tratamiento se reportó que consumía mayor dosis de trihexifenidilo que la prescrita (hasta 25 mg/d aproximadamente), lo que él explicaba porque “le hacía bien” y “su cuerpo se ponía mejor”.

En el decurso del tiempo este patrón continuó, llegando a los ocho años de iniciada su enfermedad con uso excesivo de biperideno a veces hasta de 50 mg al día, aunque no siempre había correlato entre la severidad de los síntomas extrapiramidales y el incremento de dosis de biperideno, más aún siendo después usuario de risperidona a dosis de 6 mg/d, y que no le causaba efectos extrapiramidales. Solicitaba reiteradamente duplicados de recetas o compraba biperideno libremente en las farmacias. Hace un año fue hospitalizado por recaída de psicosis y agresividad y se intentó la suspensión de biperideno abruptamente lo que le causó gran ansiedad, irritabilidad, inquietud

psicomotriz y cefalea; se inició entonces tratamiento con clozapina hasta 300 mg/día y su dosis de biperideno fue reduciéndose paulatinamente. Luego del alta continuó tomando biperideno (10 mg al día) y lo ha seguido haciendo hasta el momento actual mas no hay certeza del cumplimiento de la clozapina.

Caso clínico 2

Paciente varón de 28 años, con diagnóstico de esquizofrenia paranoide desde los 19. Inició su tratamiento con trifluoperazina 15 mg/día y presentó acatisia y parkinsonismo, los que cedieron con la adición de biperideno y diazepam. Su adherencia al tratamiento era irregular con frecuentes recaídas de su psicosis por lo que empezó a recibir decanoato de flufenazina y presentó nuevamente acatisia y parkinsonismo. Se notó que solicitaba frecuentes duplicados de recetas pero adquiría solamente el biperideno y no cumplía con el medicamento antipsicótico, inclusive en ocasiones exigía le apliquen biperideno intramuscular sin haber necesidad para ello. En medio de su cuadro psicótico refirió que el biperideno lo ponía “contento y con ganas de ir al ejército”, se tornaba muy irritable en casa si no le compraban las cantidades de biperideno que exigía, a veces sustraía dinero de sus familiares para solventar el fármaco, y tomaba hasta ocho o diez tabletas diarias. Logró parcial estabilización en los controles posteriores con risperidona (6 mg diarios) pero no siguió tratamiento en Adicciones y ha seguido consumiendo dosis no precisadas de biperideno.

Caso clínico 3

Paciente diagnosticado de esquizofrenia a los 25 años, inició tratamiento con antipsicóticos de alta potencia - orales y parenterales - más 4 a 6 mg diarios de biperideno. En el transcurso del primer año sus síntomas psicóticos no se controlaban adecuadamente por lo que se incrementó la dosis de antipsicótico y de anticolinérgico. Nunca fueron prominentes sus síntomas extrapiramidales y cinco años después de su diagnóstico el paciente manifestó que llegaba a tomar hasta nueve tabletas diarias de biperideno porque se “sentía bien” al hacerlo. Luego de dos años se intentó suspender el biperideno pero él siguió tomándolo por su cuenta, su tratamiento antipsicótico era muy irregular y al ser llevado a emergencia por recaídas psicóticas solicitaba que le aumenten la dosis de biperideno. Fue remitido a Adicciones pero no asistió. Obtenía el biperideno pidiendo duplicados de receta o comprándolo libremente en las farmacias. Se planteó el inicio de clozapina, pero el paciente se negó a

recibirla. Los últimos tres años ha cursado inestable en cuanto a su sintomatología, descompensándose cada cierto tiempo, no cumple regularmente su tratamiento antipsicótico y se automedica con hasta 20 mg diarios de biperideno. Actualmente tiene 32 años y no realiza actividad productiva alguna.

Caso clínico 4

Paciente diagnosticada a los 20 años de esquizofrenia paranoide, inició su tratamiento con haloperidol y biperideno, pero su adherencia fue muy irregular. Al acudir por emergencia repetidas veces y recibir haloperidol parenteral, presentaba distonías agudas por lo que recibía biperideno intramuscular y a veces endovenoso. Durante dos años se mantuvo relativamente estable con antipsicóticos de depósito, sin embargo luego empezó a quejarse de acatisia por lo que se le prescribió sulpirida y luego olanzapina, siempre con biperideno, sin alivio de la acatisia. En ese periodo comenzó a solicitar aumento de dosis de biperideno e inclusive sólo tomaba este fármaco y no el antipsicótico. Dada la recrudescencia de su esquizofrenia fue internada y recibió terapia electroconvulsiva. Luego del alta, se le indicó risperidona, clonazepam y trihexifenidilo pero presentaba crisis oculogiricas para lo que se le indicaba biperideno intramuscular. Dadas las repetidas asistencias a emergencia con crisis de oculogiria y distonías cervicales, pese a no estar cumpliendo con el antipsicótico oral ni de depósito, se sospecharon conductas de simulación y se administró placebos con efecto inmediato de desaparición de las crisis. En los últimos 5 años, por su escaso soporte familiar no ha habido cumplimiento del tratamiento y su situación clínica es muy inestable. Sigue acudiendo por emergencia, descuidando a sus hijos y labores domésticas, con simulación evidente de distonías pero ya no se le inyecta biperideno, aunque se desconoce si lo ingiere por vía oral.

DISCUSIÓN

Se ha concebido como abuso de medicamentos al empleo de éstos con fines no médicos o meramente recreativos, mientras que mal uso sería el consumo de un fármaco para el supuesto alivio de síntomas pero sin seguir la prescripción médica; el límite entre ambos conceptos puede resultar impreciso (8). La categoría de dependencia establecida por el CIE-10 y el DSM-IV, con sus componentes de tolerancia, abstinencia y uso compulsivo, puede ser, sin embargo, cabalmente cumplida por nuestros cuatro casos.

No cabe duda del potencial de abuso de fármacos anticolinérgicos como los estudios efectuados en población general en Brasil lo demuestran (2,6). Ahora bien, es obvio que en muestras clínicas la mayoría de casos corresponderá a pacientes diagnosticados de esquizofrenia y con medicamentos anticolinérgicos prescritos para contrarrestar los efectos extrapiramidales del antipsicótico (1) -como nuestros casos-. Se ha argüido que el mal uso de anticolinérgicos se debería a que así los pacientes contrarrestan sus síntomas negativos o la disforia inducida por neurolépticos, sin embargo las evidencias son contradictorias. Wells y Tandon (9,10) reportaron mejoría de síntomas negativos de esquizofrenia con los anticolinérgicos pero Goff y cols. (11) no hallaron evidencia de que el anticolinérgico mejore los síntomas negativos ni depresivos en pacientes con esquizofrenia. Inclusive en experiencias con animales de laboratorio no se halló propiedades reforzantes del biperideno (12) aunque sí de la escopolamina (13), lo que podría deberse a la distinta metodología usada. Sin embargo, se ha encontrado que los antimuscarínicos selectivos M1 como el trihexifenidilo potencian la inhibición de recaptación de la dopamina, lo que explicaría el efecto estimulante que poseen. (14)

Adicionalmente, de acuerdo a lo reportado por Zhemislany (4) y Fisch (15), la mayoría de pacientes con esquizofrenia “abusadores” no muestran concomitancia entre el incremento prescrito de la dosis de antipsicótico y el incremento voluntario de su dosis de anticolinérgico; de hecho, quienes abusaban de los anticolinérgicos solían hacerlo en temporadas cuando no consumían neurolépticos, lo que concuerda con lo observado en nuestros casos. Por lo tanto, no se puede aducir el abuso del anticolinérgico como un intento de contrarrestar síntomas parkinsonianos –salvo quizás al inicio, como nuestros casos 1 y 2- ni la disforia inducida por los antipsicóticos. Inclusive se ha encontrado que los individuos con esquizofrenia y abusadores de anticolinérgicos no presentaban más molestias extrapiramidales que los no abusadores (9). No se conoce con certeza qué factores predisponen a determinados pacientes psiquiátricos a abusar de anticolinérgicos (16) aunque se ha señalado: pobre soporte sociofamiliar, desempleo, abuso concomitante de otras drogas –esto no fue así en ninguno de nuestros casos- y, peculiarmente, la menor presencia de síntomas negativos (17).

Otra perspectiva indispensable a considerar en este tópico es la tolerabilidad subjetiva de los antipsicóticos, esto es, cómo el individuo siente los efectos de dicha

medicación. De hecho, las sensaciones de disforia y anhedonia secundarias al bloqueo dopamínérígico por antipsicóticos en el nucleus accumbens, han sido propuestas como hipótesis explicativa de la elevada prevalencia de abuso de sustancias psicoactivas en individuos con esquizofrenia (18). En nuestros pacientes podría intuirse este fenómeno en los inicios de su abuso de anticolinérgicos.

Ante la elevada dosis de biperideno que llegaban a consumir nuestros pacientes, cabe preguntarse cómo no se advertían cuadros de intoxicación colinérgica; esto podría explicarse, aparte de la tolerancia adquirida, por la baja sospecha clínica de los evaluadores que asumen dichas manifestaciones como síntomas de recaída psicótica y a la carencia de exámenes auxiliares de rutina para detectar medicamentos anticolinérgicos en sangre u orina (19). Recientes reportes han señalado la confusión de intoxicación anticolinérgica con el síndrome neuroléptico maligno (20) y la presencia de delirium hipoactivo secundario al abuso de biperideno (21). Entonces, ¿cuándo sospechar el abuso de fármacos anticolinérgicos? Se sugiere que en cualquier caso de nuevas manifestaciones psicóticas o afectivas acompañadas de síntomas o signos de síndrome anticolinérgico, asimismo en aquellos pacientes que demandan incremento de dosis del anticolinérgico sin razones obvias, que magnifican sus quejas por molestias extrapiramidales sin hallazgos en el examen físico o por la desembozada simulación de distonías en la atención de emergencia (1). La negativa a que se aminore o descontinúe el anticolinérgico es una señal de advertencia acerca de probable abuso pero no lo constituye de por sí. Cabe recordar (9) que algunos pacientes pueden experimentar euforia sin requerir dosis de anticolinérgicos que parezcan excesivas. Inclusive se han descrito dos patrones de abuso de anticolinérgicos: ingesta aguda de altas dosis para inducir euforia y alucinaciones o ingesta crónica con dosis regulares para lograr efectos discretamente elevadores del ánimo o evitar síntomas de abstinencia, nuestros dos primeros casos parecen corresponder al primer patrón y los últimos, al siguiente (22).

Se ha descrito que los pacientes con psicosis crónicas y que abusan de anticolinérgicos rara vez revelan espontáneamente dicha información, sin embargo, de ser preguntados específicamente sobre el tema, llegan a dar abiertamente información sobre la dosis, frecuencia y tiempo de consumo (19). Esto debe considerarse como aliciente para la detección sistemática de mal uso de anticolinérgicos en quienes reciben dicha prescripción.

El tema de la prescripción de anticolinérgicos adunado a los antipsicóticos ha sido tema de extensa polémica: el consenso de la Organización Mundial de la Salud ha desaconsejado el uso profiláctico de anticolinérgicos en pacientes usuarios de antipsicóticos y, en todo caso, sugiere su temprana descontinuación por el aumento de riesgo de desarrollar discinesia tardía, por los efectos deletéreos periféricos y centrales de los anticolinérgicos, además del riesgo de abuso de estos fármacos. Se ha verificado la excesiva prescripción de medicamentos antiparkinsonianos en pacientes con esquizofrenia (23), inclusive en usuarios de antipsicóticos atípicos. Aunque no hay evidencia concluyente de que esto conlleve a situaciones de abuso, se podría presumir algún incremento del riesgo: nuestros casos apuntan en esa dirección. Adicionalmente, se ha demostrado en pacientes con esquizofrenia, usuarios de antipsicóticos atípicos y de anticolinérgicos como biperideno, que la descontinuación de este último es segura, no produce reaparición de síntomas extrapiramidales y redonda en mejoría de la función cognitiva y de la calidad de vida global (24). Esto obliga a considerar precoz y sistemáticamente la posibilidad de eliminar el medicamento anticolinérgico, en caso de haberse iniciado su prescripción, y no como se ve en tantos casos en nuestro medio donde el anticolinérgico se prescribe junto al antipsicótico prácticamente de modo vitalicio.

En nuestro medio el único anticolinérgico usado como antiparkinsoniano es el biperideno desde que se retiró del mercado el trihexifenidilo alrededor del año 2005. Al igual que lo descrito en otras referencias (25), no fue arduo encontrar casos de aparente abuso del anticolinérgico en nuestros pacientes con esquizofrenia. Esto nos impone adoptar una prescripción más racional de anticolinérgicos y detectar sistemáticamente los probables casos de abuso de estos medicamentos.

Financiamiento: Por los mismos autores.

Correspondencia:

Lizardo Cruzado D.

Departamento de Emergencia. Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado – Hideyo Noguchi. Av. Eloy Espinoza 709. Urb. Palao. San Martín de Porres. Lima 31. Lima, Perú.

Teléfono: 614 9200 (1044)

Correo electrónico: lizardo_cruzado@yahoo.com

Conflictos de interés: Los autores declaran no tenerlos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marken PA, Stoner SC, Bunker MT. Anticholinergic drug abuse and misuse. Epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs*. 1996; 5: 190-199.
2. Nappo SA, Oliveira LG, Sanchez ZM, Carlini EA. Trihexyphenidyl (Artane®): A Brazilian study of its abuse. *Subst Use Misuse*. 2005; 40: 473-482.
3. Dose M, Tempel HD. Abuse potential of anticholinergics. *Pharmacopsychiatry*. 2000; 33 (Suppl): 43-46.
4. Zemishlany Z, Aizenberg D, Weiner Z, Weizman A. Trihexyphenidyl (Artane) abuse in schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996; 11: 199-202.
5. Crawshaw JA, Mullen PE. A study of benzhexol abuse. *Br J Psychiatry*. 1984; 145: 300-303.
6. Dal Pizzol TS, Branco MMN, Carvalho RMA, Pasqualotti A, Maciel EN, Migott AMB. [Non-medical use of psychoactive medicines among elementary and high school students in Southern Brazil]. *Cad Saúde Pública*. 2006; 22: 109-115.
7. Gjerden P, Bramness JG, Slørdal L. The use and potential abuse of anticholinergic antiparkinson drugs in Norway: a pharmacoepidemiological study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 67: 228-233.
8. Land W, Pinsky D, Salzman C. Abuse and misuse of anticholinergic medications. *Hosp Community Psychiatry*. 1991; 42: 580-1.
9. Wells BG, Marken PA, Rickman LA, Brown CS, Hamann G, Grimmig J. Characterizing anticholinergic abuse in Community Mental Health. *J Clin Psychopharmacol*. 1989; 9: 431-435.
10. Tandon R, Greden JF, Silk KR. Treatment of negative schizophrenic symptoms with trihexyphenidyl. *J Clin Psychopharmacol*. 1988; 8: 212-5.
11. Goff DC, Amico E, Dreyfuss D, Ciraulo D. A placebo controlled-trial of trihexyphenidyl in unmedicated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 429-431.
12. Allahverdiyev O, Nurten A, Enginar N. Assessment of rewarding and reinforcing properties of biperiden in conditioned place preference in rats. *Behav Brain Res*. 2011; 225: 642-5.
13. Rasmussen T, Fink-Jensen A. Intravenous scopolamine is potently self-administered in drug-naïve mice. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 22: 97-9.
14. Tanda G, Katz JL. Muscarinic preferential M1 receptor antagonists enhance the discriminative-stimulus effects of cocaine in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007; 87: 400-404.
15. Fisch RZ. Trihexyphenidyl abuse: Therapeutic implications for negative symptoms of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1978; 75: 91 -94.

16. Qureshi NA, Al-Amri AH, Abdelgadir MH, El-Haraka EA. Trihexyphenidyl (Artane) dependence: a controlled investigation between users and abusers. *Ann Saudi Med.* 1997; 17: 185-190.
17. Younis AA, Moselhy HF. Benhexol-dependence resulting from self-medication for intermittent explosive disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2009; 13: 11-15.
18. Awad AG, Voruganti LNP. Neuroleptic dysphoria: revisiting the concept 50 years later. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111 (Suppl. 427): 6-13.
19. Christensen RC. Screening for anticholinergic abuse in patients with chronic mental illness. *Am J Emerg Med.* 2003; 21: 508.
20. Fiestas L, Tomateo-Torvisco JD, Masías-Arias LU. Adicción a biperideno y síndrome anticolinérgico: A propósito de un caso. *Rev Neuropsiquiatr.* 2011; 74 (3): 274-278.
21. Espi-Martinez F, Espi-Forcen F, Shapov A, Martinez-Moya A. Biperiden Dependence: Case Report and Literature Review. *Case Rep Psychiatry.* 2012; 2012: 949256. Epub 2012 May 30.
22. Bonham C, Birkmayer F. Severe diphenhydramine dependence and withdrawal: Case report. *J Dual Diagn.* 2009; 5:97-103.
23. Sharma S, Chadda RK, Rishi RK, Gulati RK, Bapna JS. Prescribing patterns and indicators for performance in a psychiatric practice. *Int J Psych Clin Pract.* 2003; 7: 231-238.
24. Ogino S, Miyamoto S, Tenjin T, Kitajima R, Ojima K, Miyake M, et al. Effect of discontinuation of long-term biperidene use on cognitive function and quality of life in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011; 35(1): 78-83.
25. Cruzado L, Huayanca HA. Sobre el uso de antipsicóticos de depósito y anticolinérgicos parenterales. *Rev Neuropsiquiatr.* 2011; 74: 260-261.