

PACIENTE CON ESQUIZOFRENIA TRATADO CON ZIPRASIDONA + CLOZAPINA

PATIENT WITH SCHIZOPHRENIA TREATED WITH ZIPRASIDONE + CLOZAPINE

AUTOR

Emilio Pol Yanguas

Doctor en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria, Máster en Medicina Humanitaria, Jefe de la Unidad de Farmacia del Centro para Enfermos Mentales Dr. Esquerdo, San Juan, Alicante.

CONTACTO:
emilio@polyanguas.net

CONFLICTO DE INTERESES:
El autor declara no existir ningún conflicto de intereses en relación al contenido del presente artículo.

Fecha de recepción: 12/11/2012
Fecha de aceptación: 4/3/2013

ANTECEDENTES

P es un paciente diagnosticado de esquizofrenia, sigue en un piso tutelado un programa de rehabilitación, está medicado con clozapina 500 mg/día y ziprasidona 280 mg/día. Padece hipercolesterolemia, tabaquismo y sus hábitos alimenticios no son buenos. La medicación que utiliza desde 2007 hasta ahora se refleja en la tabla 1. El último tratamiento se le introdujo el 7 de agosto de 2012, habiendo presentado un electro cardiograma (ECG) normal, pero con ligera taquicardia ventricular y prolactinemia de 44,8 ng/ml (valores normales: 2-18 ng/ml).

P presentó su primer brote con 18 años en 1993, cuando iba a iniciar el servicio militar. Después de ese primer ingreso se mantuvo con síntomas negativos sin nuevos ingre-

sos durante 14 años en los que su medicación principal fue risperidona y olanzapina a dosis bastante bajas. En 2007 tuvo un ingreso (el segundo) provocado por tomas irregulares de la medicación y por situaciones emocionalmente estresantes, después de ese ingreso se sucedieron situaciones difíciles para él (la muerte de su padre, conflictos familiares, irse a vivir solo) unido con un tratamiento nada estable que provocaron tres ingresos más y seis meses en una Unidad de Internamiento Medio en la que se le dio el alta en enero de 2010. Después de este ingreso ha convivido con un matrimonio y en el piso tutelado, manteniéndose estable, pero con bastantes dificultades para integrarse en las actividades del programa de rehabilitación psicosocial, en el que no recibe psicoterapia y no parece contemplar la interacción de los efectos negativos

TABLA 1 HISTÓRICO DE MEDICACIÓN DEL PACIENTE

MEDICAMENTO	2007	2008-13/3/09	13/3/09-7/8/09	7/8/09-2012
Risperidona 3 mg comp	0-0-1			
Olanzapina 10 mg comp	1-0-1	1-0-2		
Haloperidol gotas		X-X-XX	XXX-XXX-XL	
Zuclopentixol decanoato 200 mg amp		1/15 días		
Clorazepato dipotasico 5 mg caps		1-1-1	1-1-1	
Trifluoperazina 5 mg grageas			1-1-1	
Levomepromazina 100 mg comp			0-0-1/2	
Ziprasidona 80 mg comp				1 1/2-0-2
Clozapina 100 mg comp				2 1/2-0-2 1/2

de la medicación sobre el cumplimiento del mismo. Cuando tanto P como su familia comentaron la posibilidad de que los efectos adversos de la medicación estuvieran dificultando la rehabilitación y comentaron la conveniencia de ensayar una reducción progresiva de la dosis antipsicótica para ver si así mejoraba su proceso rehabilitador, su psiquiatra le dijo, en una reunión con el equipo de rehabilitación, que cuando participara en más talleres le revisaría la medicación.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Últimamente P se muestra sedado y apático de una manera tan intensa que ha llamado la atención de su hermana. Ésta ha sugerido al psiquiatra de la seguridad social que le trata la conveniencia de reducir algo la medicación, a lo que el especialista se niega. Al comentarle que lo llevarán a un psiquiatra privado, les ha “advertido” que, si no toma esa pauta de medicación, le quitarán la plaza en el piso tutelado. El paciente no tiene, ni ha tenido, antecedentes de agresividad ni de suicidio. Posteriormente el médico condiciona la reducción de la carga antipsicótica de tratamiento al cumplimiento del programa de rehabilitación. El paciente posee conciencia de enfermedad y no presenta un rechazo a la medicación, aunque se queja de sentirse sedado y con dificultades de concentración. La medicación la recibe en un programa de “administración directamente observada”.

La hermana explica que cree que es precisamente el estado de excesiva sedación lo que impide a P cumplir con el programa de rehabilitación. Por tanto, cree que se ha generado un círculo vicioso. Le cuesta cumplir con algunas de las exigencias que le imponen en la plaza del piso tutelado y que creemos que está provocado por los efectos negativos de la medicación: dificultades para madrugar por la excesiva somnolencia, dificultades para permanecer en los talleres por la acatisia,

abulia, apatía, entre otros efectos adversos identificados. El no cumplir con los requisitos del piso está poniendo en juego su permanencia en el piso tutelado y ya han planteado volver a internarlo. Por otro lado, la hermana dice haber detectado en él un deterioro cognitivo significativo, mucha inquietud, debilidad, sialorrea, disartria, dificultades para tragar, somnolencia, embotamiento, mareos.

Además de estos efectos adversos que parecen frenar su mejoría, a la familia de P le preocupan los riesgos cardiacos inherentes tanto al uso de dosis elevadas de ziprasidona como a su asociación con clozapina.

P no se pronuncia muy contundentemente respecto al tratamiento, en una de las visitas al psiquiatra a la que acudió la hermana con él y le plantearon una bajada progresiva de la medicación. P manifestó que le dejaran como está. La hermana opina que es por miedo y por querer agradar al psiquiatra. Añaden que hablando con él, sí manifiesta que le gustaría tener menos efectos secundarios y tomar menos medicación, y cree que podría hacer más cosas y se encontraría mejor. Hay que tener en cuenta que tiene “el miedo metido en el cuerpo”, dice la hermana.

En el caso se describe una situación en la que el familiar (más próximo o de referencia) de un paciente detecta acontecimientos adversos que atribuye a la medicación. Por lo que solicita una revisión de ésta al psiquiatra, a lo que éste se niega.

EVALUACIÓN EVALUACIÓN

¿Qué acontecimientos adversos detecta en P el familiar?

La hermana ha referido haber observado en P sedación y apatía, dificultad para madrugar (dificultades para cumplir con los programas de rehabilitación), somnolencia, apatía, abulia y acatisia (que le impiden permanecer en los talleres). Deterioro cognitivo significativo, mucha inquietud, debilidad, sialorrea, disartria, dificultades para tragar, embotamiento, mareos, hiperprolacti-

nemia, hipercolesterolemia, aumento del apetito (malos hábitos alimentarios) y taquicardia.

¿Se han descrito estos acontecimientos adversos con el uso de alguno de los fármacos que recibe actualmente P? ¿Qué dicen las fichas técnicas (1,2) de estos medicamentos en la sección de efectos adversos?

Véase tabla 2. A la vista de la referida tabla, parece razonable pensar que los acontecimientos adversos que padece el paciente pudieran estar relacionados con la toma de los medicamentos (3).

¿En qué zona del intervalo de dosis recomendada en ficha técnica se encuentran las que recibe el paciente?

Si se encontrara en la zona baja del intervalo de dosificación, la relación causa-efecto (fármaco-acontecimiento adverso) se debilitaría; pero, si por el contrario, se encontrara en la zona superior de este intervalo, se reforzaría la relación de causalidad con los efectos observados (3) y cabría considerar la sugerencia del familiar de reducir algo la dosis (tabla 3).

De lo expuesto, puede afirmarse que efectivamente P está siendo tratado con dosis elevadas de fármaco. Uno de los medicamentos (ziprasidona) incluso notablemente por encima de la dosis considerada máxima (2,4) y, por tanto, donde los efectos secundarios no son compensados por los beneficios y en el otro (clozapina) en la zona de dosis consideradas altas, zona superior del rango terapéutico, donde los efectos adversos pueden no ser compensados por los beneficios (1,5).

P recibe dos fármacos del mismo grupo terapéutico (con el mismo mecanismo básico de acción) “antipsicóticos atípicos” que tienen en común el efecto antagonista sobre los receptores D2 y 5HT2. Por tanto, la carga de dosis de ambos medicamentos no debe considerarse independientemente una de otra, sino que debería sumarse (5,6). Para comparar la carga de dosis de diferentes medicamentos con similar mecanismo de acción se emplea la unidad de medida Dosis Diaria De-

finida (DDD), que representa la dosis media para un paciente promedio, para la indicación principal en mantenimiento y que son establecidas por el centro colaborador de la OMS para el estudio de la utilización de medicamentos (farmacoepidemiología) (7).

La cantidad de antipsicóticos que recibe P es la correspondiente a 5,2 pacientes promedio, lo que evidentemente no se debe a un error de medicación, sino que es una sobredosificación intencional (tabla 4).

¿Pero, además, ¿la asociación clozapina + ziprasidona es segura?, ¿qué dice la ficha técnica de los medicamentos que toma P sobre el uso conjunto?

La ficha técnica de clozapina (1) dice: “se recomienda que clozapina no se utilice en combinación con otros antipsicóticos...”, “debe tenerse precaución cuando se prescribe clozapina junto con medicamentos que se sabe aumentan el intervalo QTc”.

La ficha técnica de ziprasidona (2) dice: “ziprasidona se asocia con una prolongación del intervalo QTc dependiente de la dosis”.

Por tanto, podemos afirmar que P está expuesto a una asociación de fármacos desaconsejada de manera específica por conllevar un riesgo de padecer un efecto adverso grave, prolongación QTc, que se asocia con muerte súbita (8). El riesgo al que está expuesto es tanto mayor cuanto mayores son las dosis que recibe (2).

Estamos pues ante un paciente que recibe dosis y asociaciones de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. ¿Qué dice la ley al respecto?

El uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas está regulado por el Real Decreto 1015/2009 del 19 de junio (9), que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, cuyo capítulo III trata del acceso a medicamentos en condiciones distintas de las autorizadas y establecidas en su ficha técnica. En cualquier caso, “el médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente

TABLA 2 SÍNTOMAS INDESEABLES OBSERVADOS EN P, Y LA FRECUENCIA DE LOS MISMOS INDICADA EN LA FICHA TÉCNICA DE LOS MEDICAMENTOS QUE RECIBE (CLOZAPINA Y ZIPRASIDONA)

SÍNTOMA	CLOZAPINA (1)	ZIPRASIDONA (2)
Sedación/somnolencia	Muy frecuente	Frecuente
Apatía	----	
Abulia	----	
Acatisia	Frecuente	Frecuente
Deterioro cognitivo	----	
Inquietud	Raro	Frecuente
Debilidad	Frecuente (fatiga)	Frecuente
Sialorrea	Muy frecuente	Frecuente
Disartria	----	Poco frecuente
Dificultad para tragar	Raro	Poco frecuente
Embotamiento	Raro (confuso)	Poco frecuente (letargia)
Mareo	Muy frecuente	Frecuente
Hiperprolactinemia	----	Rara
Hipercolesterolemia	Muy raro	
Malos hábitos alimentarios	Frecuente	Poco frecuente
Taquicardia	Muy frecuente	Poco frecuente

Muy raro: < 1/10.000; Raro: > 1/10.000; Poco frecuente: > 1/1.000; Frecuente: > 1/100; Muy frecuente: > 1/10.

TABLA 3 DOSIS RECOMENDADAS EN LAS FICHAS TÉCNICAS FRENTE A DOSIS QUE TOMA EL PACIENTE

FÁRMACO	DOSIS RECOMENDADA	DOSIS QUE RECIBE P
Ziprasidona	Tratamiento agudo (esquizofrenia) 40 mg x 2 veces al día... hasta una dosis máxima de 80 mg x 2 veces al día... Es de particular importancia no sobrepasar la dosis máxima puesto que no se ha establecido el perfil de seguridad más allá de 160 mg/día. En el tratamiento de mantenimiento de esquizofrenia los pacientes deberían ser tratados con la dosis mínima eficaz; en muchos casos una dosis de 20 mg x dos veces al día puede ser suficiente (2).	280 mg/día
Clozapina	Inicio del tratamiento: 12,5 mg una o dos veces el primer día... puede aumentarse lentamente... con el fin de alcanzar una dosis de hasta 300 mg/día en 2-3 semanas. A continuación puede aumentarse a intervalos semanales. Rango de dosis terapéuticas: en la mayoría de los pacientes puede esperarse eficacia antipsicótica con una dosis de 200 a 450 mg/día... Dosis máxima: para obtener el beneficio terapéutico óptimo, algunos pacientes pueden necesitar dosis superiores; en estos casos son permisibles aumentos prudentiales... hasta una dosis máxima de 900 mg/día. Debe tenerse en cuenta que a dosis superiores a 450 mg/día aumenta el riesgo de que aparezcan reacciones adversas, especialmente convulsiones. Dosis de mantenimiento: después de alcanzar el beneficio terapéutico máximo, muchos pacientes pueden mantenerse con dosis inferiores. Por tanto se recomienda un ajuste descendente cauteloso. El tratamiento debe mantenerse como mínimo 6 meses (1).	500 mg/día

TABLA 4 CARGA ANTIPSICÓTICA DEL TRATAMIENTO ACTUAL, EXPRESADA EN DDD

FÁRMACO	1 DDD	Nº DE DDD/DÍA QUE RECIBE P
Ziprasidona	80 mg	280/80 = 3,5 DDD/día
Clozapina	300 mg	500/300 = 1,7 DDD/día
Total	-----	3,5+1,7 = 5,2 DDD/día

Fuente: www.whocc.no/atc_ddd_index/, acceso a 1 de septiembre del 2012

te en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002 de 14 de noviembre" (10). La Ley 41/2002 regula la autonomía del paciente y derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

¿Se ha documentado algún potencial beneficio con la terapia combinada con clozapina más ziprasidona?

En una búsqueda en PubMed empleando la siguiente frase (((("Schizophrenia and Disorders with Psychotic Features"[Mesh]) AND "clozapine"[Mesh]) AND "ziprasidone" [Supplementary Concept]) AND "Drug Therapy, Combination"[Mesh]), se recuperaron dos ensayos clínicos randomizados y un ensayo no randomizado. Un estudio publicado en 2005 (11), no randomizado abierto en pacientes con respuesta inadecuada a clozapina, incluyó nueve pacientes de los que mejoraron siete. Pero en otro publicado en dos partes (12,13), se comparaba la combinación de clozapina y risperidona frente a clozapina y ziprasidona en pacientes con respuesta parcial a clozapina en monoterapia. Participaron doce sujetos en cada rama del ensayo, cabe destacar que a lo largo de las 52 semanas que duró el ensayo, debieron abandonarlo cuatro sujetos de grupo ziprasidona y siete del grupo risperidona, es decir, casi la mitad de los que empezaron.

En el otro (14) se trata de saber si la combinación con ziprasidona pudiera reducir la morbilidad médica inducida por clozapina u olanzapina, como alteración de la glucemia en ayunas, obesidad o hiperlipemia. Participaron once sujetos en el grupo con clozapina y diez en el grupo con olanzapina, y duró seis sema-

nas. Al final del ensayo, no hubo cambios significativos en el peso, índice de masa corporal, niveles de colesterol o de glucosa en ayunas, adicionalmente tampoco se observaron mejorías en los síntomas psicóticos, negativos o depresivos.

En todos estos estudios faltó un grupo control placebo, las dosis empleadas de ziprasidona nunca fueron superiores a 160 mg/día, y entre los pacientes que recibían la asociación clozapina + ziprasidona se observaron incrementos significativos del intervalo QTc (14). El uso de ziprasidona como potenciador de la respuesta requirió en los estudios anteriores la constatación de una respuesta insuficiente tras seis meses de uso de clozapina en monoterapia (12,13).

En el caso de P, no ha habido constatación de la insuficiencia de respuesta a monoterapia con clozapina y, además, las dosis empleadas exceden las ensayadas en combinación con clozapina.

Conforme con lo indicado anteriormente, la agencia canadiense para medicamentos y tecnología ha publicado un informe (15) cuyo objetivo es optimizar el uso de antipsicóticos, especialmente en lo relacionado con su empleo en combinación y a dosis altas. Realiza cuatro recomendaciones aplicables al caso.

En su primera recomendación (15) para uso óptimo dice "el comité recomienda que no se utilicen terapias basadas en combinaciones de antipsicóticos con clozapina en pacientes con esquizofrenia que no ha respondido adecuadamente a dosis normales de clozapina en monoterapia". Explica el informe que dicha recomendación se basa en la ausencia de diferencia significativa de eficacia y en el aumento de los riesgos inherente de la combinación

respecto de la monoterapia. La segunda recomendación (15) desaconseja la utilización combinada de dos antipsicóticos atípicos, distintos de clozapina, en pacientes que no responden adecuadamente a dosis normales de uno de ellos. La tercera recomendación (15) dice que "en pacientes que no respondan adecuadamente a dosis normales de antipsicóticos atípicos deberían utilizarse dosis normales de clozapina, en lugar de utilizar dosis altas de otros antipsicóticos atípicos". Considera dosis altas de ziprasidona aquellas mayores de 160 mg/día. De nuevo argumenta su recomendación en la falta de eficacia y seguridad del uso de dosis elevadas de antipsicóticos atípicos en monoterapia respecto del uso de clozapina en monoterapia. La cuarta recomendación (15) dice que en pacientes que no responden a dosis adecuada de un fármaco antipsicótico atípico a dosis normales, no deben incrementarse la dosis, dada la ausencia de incremento significativo de eficacia y presencia de incremento del riesgo de efectos adversos con dosis altas respecto a dosis normales.

Un metaanálisis (16) que trata de establecer la relación entre dosis y respuesta a los antipsicóticos mostró que dosis altas no son más efectivas que dosis medias y encontró que la dosis de máxima eficacia antipsicótica de ziprasidona era 120 mg/día. Un estudio previo (17) ya había mostrado esta ausencia de incremento de la eficacia, pero sí un incremento de los efectos adversos al emplear dosis altas de antipsicóticos.

INTERVENCIÓN

La situación descrita supone la presencia de presumible daño causado por un uso de un medicamento innecesario, a dosis superiores a las máximas autorizadas y en asociación contraindicada con otro medicamento del mismo grupo.

Por tanto, se elaboró un informe, conteniendo el análisis del caso mostrado anteriormente, proponiendo una reducción lenta (18), pero

progresiva de la dosis de ziprasidona hasta la retirada completa de este fármaco. Esta reducción se podría hacer, por ejemplo, a razón de 20-40 mg/día cada una/dos semanas. Previamente se debería evaluar, mediante escala, del estado mental actual del paciente, no sólo en su sintomatología psicótica, sino también en su funcionamiento global y de los efectos adversos de la medicación. Estas mediciones deberían repetirse periódicamente, al menos previamente a cada reducción de dosis, con la finalidad de detectar y documentar cualquier eventual cambio en el estado del paciente. Ante un eventual empeoramiento de la sintomatología se debería retornar la dosis previa a la última reducción y reiniciar posteriormente una retirada más gradual, ya que se ha visto que los mecanismos de neuroadaptación tras uso prolongado de antipsicóticos están implicados en los síntomas observados tras reducción de dosis (18-20).

RESULTADO

El psiquiatra se niega a aceptar la propuesta, no aportando razones. La actitud del psiquiatra implica una clara violación del principio de autonomía del paciente, al contrario se ha actuado con amenazas y coacciones, además del incumplimiento legal, cuanto más si el paciente es legalmente capaz. En consecuencia, se produce una ruptura de la relación terapéutica. **FC**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ficha técnica de Leponex [Internet]. Revisada a 9 de julio del 2008 [acceso a 01/9/2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=59547&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>.
2. Ficha técnica de Zeldox [Internet]. Revisada en febrero del 2011 [acceso a 01/9/12]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=64854&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>.
3. Edwards IR. Pharmacological basis of adverse drug reactions. En Speight TM, Holford NHG, Avery's Drug Treatment 4^o edition. Sidney: Adis Press; 1997.
4. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International Consensus Study of Antipsychotic Dosing. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 686-93.
5. Procyshyn RM, Honer WG, Wu TK, Ko RW, McIsaac SA, Young AH, et al. Persistent antipsychotic polypharmacy and excessive dosing in the community psychiatric treatment setting: a review of medication profiles in 435 Canadian outpatients. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71: 566-73.
6. Nosè M, Tansella M, Thornicroft G, Schene A, Becker T, Veronese A, et al. Is the Defined Daily Dose system a reliable tool for standardizing antipsychotic dosages?. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008; 23: 287-90.
7. Crespo Sánchez-Eznarriaga B, Siles Gutiérrez M, Ávila Muñoz L, Gómez Juanes V. Sistema de codificación de principios activos y Dosis Diarias Definidas del INSALUD. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2002.
8. Ray W, Chung C, Murray K. Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death. *N Engl J Med* 2009; 360: 225-35.
9. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado, núm. 174 (20/7/2009). Págs. 60904-13.
10. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado, núm. 274 (15/11/2002). Págs. 40126-32.
11. Ziegenbein M, Kropp S, Kuenzel HE. Combination of clozapine and ziprasidone in treatment-resistant schizophrenia: an open clinical study. *Clin Neuropharmacol*, 2005; 28: 220-4.
12. Zink M, Kuwilsky A, Krumm B, Dressing H. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone as augmentation in patients partially responsive to clozapine: a randomised controlled trial. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 305-14.
13. Kuwilsky A, Krumm B, Englisch S, Dressing H, Zink M. Long-term efficacy and tolerability of clozapine combined with ziprasidone or risperidone. *Pharmacopsychiatry*. 2010; 43: 216-20.
14. Henderson DC, Fan X, Copeland PM, Sharma B, Borba CP, Fostbauer SI, et al. Ziprasidone as an adjuvant for clozapine- or olanzapine- associated medical morbidity in chronic schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*. 2009; 24: 225-32.
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Optimal use recommendation for Atypical Antipsychotics: combination and high-doses treatment strategies in adolescents and adults with schizophrenia. Optimal Use Report CADTH, vol 1 (1), 2011. (ISSN: 1927-0127) [acceso el 17/12/2012]. Disponible en: http://www.cadth.ca/media/pdf/H0503_AAP_rec-report_e.pdf.
16. Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24: 192-208.
17. Bollini P, Pampallona S, Orza MJ, Adams ME, Chalmers TC. Antipsychotic drugs: is more worse? A meta-analysis of the published randomized control trials. *Psychol Med*. 1994 May; 24(2): 307-16.
18. Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD, van Kammen DP, Tohen M. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Jan; 54(1): 49-55.
19. Jacob MK, Ash P, Craighead WE. Adolescent female with withdrawal psychosis following abrupt termination of ziprasidone. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2012; 21: 165-8.
20. Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr Scand*. 2006; 114: 3-13.