

Risperidona en el tratamiento de los trastornos psíquicos asociados a déficit mental

FRANCO, M. A.*; HERRAIZ, M.**; MARTÍNEZ, M. J.*; FERNÁNDEZ, M. C.* y CONDE, V.***

* Hospital Provincial Rodríguez Chamorro. Zamora. ** Janssen Research Foundation. Madrid. *** Hospital Clínico Universitario. Valladolid.

Risperidone in the treatment of patients with mental retardation and psychotic and/or behaviour disturbance associated

Resumen

Introducción: Se realizó un estudio abierto y observacional en pacientes con diagnóstico de retraso mental y trastorno psíquico asociado, con el objetivo de valorar la seguridad y eficiencia de risperidona en esta población.

Material y métodos: Se incluyeron 127 pacientes con diagnóstico de retraso mental y trastorno psicótico y/o trastorno de la conducta asociado, durante un periodo de seguimiento de seis meses. Para la valoración de la efectividad y seguridad del tratamiento con risperidona se utilizaron las siguientes escalas: Impresión Clínica Global (CGI), subescalas de esquizofrenia de la Escala para evaluar los Trastornos Emocionales de personas con Deficiencia Mental grave y profunda (DASH) y Assessment and Information Rating Profile (AIRP), subescala UKU para efectos adversos de tipo neurológico y comunicación espontánea de otros efectos adversos.

Resultados: 7,9% de los pacientes fueron excluidos del análisis estadístico por violaciones del protocolo. 14,5% de los pacientes abandonaron el estudio prematuramente. La dosis media de risperidona fue 2,98 (2,37 mg/día). Se detectaron diferencias estadísticamente significativas en las escalas CGI y DASH-AIRP desde los quince días de inicio del tratamiento. En la subescala UKU se detectaron mejorías significativas en los síntomas neurológicos y autonómicos y en los síntomas psíquicos. Risperidona fue un fármaco bien tolerado. El 92,3% de los pacientes no sufrió ningún efecto adverso.

Discusión: En este estudio, risperidona fue un tratamiento efectivo en el tratamiento de los problemas de conducta y trastornos mentales en la población con retraso mental, con baja incidencia de efectos adversos.

Palabras clave: Risperidona. Retraso mental. Trastorno psicótico. Trastorno de la conducta.

Summary

Introduction: The safety and effectiveness of risperidone in patients with a diagnostic of mental retardation and/or psychotic and disturbance disorder was assessed in an open and observational study.

Material and methods: A total of 127 patients with DSM-III-R diagnoses of mental retardation together with psychotic disturbance (psychotic and/or behaviour disturbance) was included in an open label surveillance study. The study objectives were to evaluate safety and efficiency of risperidone in these patients during a six-month period. Risperidone was assessed by the Clinical Global Impression (CGI), schizophrenia subscales of Scale for Evaluating Emotional Disorders in Severely and Profoundly Mentally Retarded Persons (DASH) and Assessment and Information Rating Profile (AIRP), UKU subscale for neurological side effects and spontaneous reports.

Results: Ten patients (7.9%) were excluded from the statistical analysis due to protocol violation. Seventeen patients (14.5%) dropped out. Risperidone was used at a mean dosage of 2.98 (2.37 mg daily). Risperidone produced a significant reduction, vs baseline, in the mean total scores of CGI and DASH-AIRP scales from day 15 onwards. There was a significant reduction in the total UKU subscale for neurological, autonomic side effects scores and psychotic symptoms. Risperidone was generally well tolerated. During the 6 months of study period, 92.3% of the patients did not suffer any adverse event; the resting 7.7% suffered one or more side effects.

Discussion: In this study, risperidone was a safety and effectiveness treatment in patients with a diagnostic of mental retardation and psychotic and/or disturbance disorder associated.

Key words: Risperidone. Mental retardation. Psychotic disorder. Disturbance disorder.

En diferentes estudios se ha observado que las personas con retraso mental son tanto o más vulnerables que el resto de la población a presentar trastornos psicóticos (1, 2). Los porcentajes que se manejan en esta población (del 25 al 35%), son muy superiores a los que aparecen en la población general (15-19%) (3). Se propo-

ne que los síntomas psicopatológicos son cuatro a cinco veces más frecuentes en la población con retraso mental (4) e incluso, en los trastornos psicopatológicos más graves, estos síntomas son hasta siete veces más frecuentes (5). Además, parece que la prevalencia de trastornos psiquiátricos aumenta de forma inversamente proporcional

al nivel intelectual (6). Por otra parte, pueden presentar un rango de trastornos psiquiátricos semejante al de la población general: trastorno de ansiedad, trastorno depresivo, trastorno bipolar, trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia, estereotipias, conducta autolesiva, trastorno de eliminación, trastorno de la alimentación, trastorno sexual, síndromes orgánicos, problema de control de los impulsos, trastorno del sueño (7, 8), aunque su detección y diagnóstico resulta más difícil que en el resto de la población (3, 7).

Todo ello es importante, ya que se debe tener en cuenta que la presencia de trastornos psiquiátricos asociados al retraso mental puede producir diversos problemas: limitaciones en las posibilidades de integración social y laboral (9, 10) y dificultades en el aprovechamiento de las actividades educativas rehabilitadoras y alteraciones en el entorno del sujeto que padece el trastorno, obligando a plantear la necesidad de intervenir con el objetivo de compensar el trastorno psíquico, que suele manifestarse como una alteración de conducta (11). Igualmente, parece que las personas con retraso mental y trastorno psiquiátrico asociado presentan una mayor tasa de reinstitucionalización, menores perspectivas de trabajo y menos oportunidades de integración social en la comunidad que las personas con retraso mental sin trastorno psiquiátrico (3, 8). Por todo ello, el encontrar una terapia eficaz en estos trastornos puede ser de gran utilidad para mejorar la calidad de vida de este colectivo, y sería el punto de partida para su integración y habilitación social (11).

El tratamiento de estos problemas, antes de la introducción de las técnicas conductuales en torno a los años sesenta (7), consistía en la administración de sedantes y tranquilizantes mayores que disminuían la actividad general de la persona. Además, altas dosis de medicación anticonvulsiva o psicotrópica podían alterar el aprendizaje, funcionamiento cognitivo y conductas adaptativas. Otra intervención terapéutica frecuente, incluso anterior a la utilización de psicofármacos, era aplicar restricción física (atar, aislar, etc.), o estímulos aversivos o desagradables como corrientes eléctricas (12).

En la actualidad, el enfoque de tratamiento es más amplio, resultado de combinar distintas orientaciones psicológicas (terapias de conducta, enfoque educativo, ecológico) más conocido como "paquetes de intervención", y tratamiento farmacológico (13, 14). Las propias familias manifiestan el deseo de emplear intervenciones integradas multicomponentes (15).

El tratamiento farmacológico más utilizado ha estado basado fundamentalmente en neurolépticos (butirofenonas y fenotiacinas fundamentalmente) y anticonvulsivantes en un intento de contención farmacológica. Estos fármacos carecen de efecto antiagresivo específico y frecuentemente producen efectos adversos vegetativos y extrapiramidales (disonías, discinesias) (16). La aparición de nuevos fármacos con efecto antiagresivo y frenador de la impulsividad (17) abre nuevas puertas con respecto al tratamiento de estos pacientes. Este sería el caso de risperidona, un antipsicótico con un nuevo perfil far-

macológico, antagonista de receptores 5HT₂ y D₂ (grupo terapéutico SDA). En estudios realizados en trastornos de la conducta asociados a retraso mental, risperidona ha resultado ser un fármaco eficaz, detectándose mejorías estadísticamente significativas con respecto a placebo en las pruebas psicométricas utilizadas para evaluar sintomatología psicótica y conductual (18). Además, risperidona resultó ser un fármaco bien tolerado, con una incidencia de efectos adversos de tipo extrapiramidal similar a placebo.

Risperidona es también eficaz en el tratamiento de los síntomas negativos, positivos y afectivos de la esquizofrenia, con buen perfil de tolerancia y baja incidencia de efectos extrapiramidales (19, 20), sin producir otros efectos adversos graves como agranulocitosis (21). Risperidona ha resultado ser significativamente más eficaz que los neurolépticos convencionales en el tratamiento de los síntomas positivos y con menor incidencia de efectos extrapiramidales, comportándose igual que el placebo (18, 19). La eficacia en el tratamiento de los síntomas negativos y afectivos parece estar relacionada con el antagonismo serotoninérgico y, quizás, este bloqueo de los receptores 5HT₂ sea también responsable de su baja incidencia de extrapiramidalismos.

Risperidona ofrece, por tanto, importantes ventajas sobre los neurolépticos disponibles hasta la actualidad y que tan ampliamente se han venido utilizando. Sin embargo, la experiencia con este fármaco en la población con retraso mental es escasa (22).

Por todo ello, se ha realizado un estudio clínico para valorar la utilidad de risperidona como alternativa farmacológica en el tratamiento de trastornos psíquicos asociados a retraso mental. Se ha evaluado la seguridad y la efectividad de este fármaco en el tratamiento de trastornos de conducta y/o trastornos psicóticos, en una población de personas con retraso mental y trastorno psíquico asociado.

MATERIAL Y MÉTODOS

En un estudio abierto, observacional, postcomercialización, se incluyeron un total de 127 pacientes diagnosticados de retraso mental y trastorno psíquico asociado (trastorno psicótico y/o trastorno de la conducta) según criterios DSM-III-R. Los objetivos eran valorar la seguridad y eficiencia de risperidona en este tipo de pacientes.

Los pacientes se incluyeron según las directrices para la realización de estudios de farmacovigilancia del Ministerio de Sanidad y Consumo (23): ausencia de eficiencia o intolerancia a la medicación previa y expectativas de beneficio y mejoría con el tratamiento con risperidona.

Para que los pacientes fueran elegibles para el estudio debían tener una edad comprendida entre los 18 y 65 años. Constituían criterios de no elegibilidad el embarazo o lactancia, otras enfermedades mentales graves distintas al retraso mental y trastorno psicótico y/o de conducta, enfermedades neurológicas, abuso de alcohol, otras enfermedades concomitantes graves y tratamiento

con risperidona en los seis meses previos al comienzo del estudio.

Los parámetros utilizados para valorar la eficiencia de risperidona fueron: Impresión Clínica Global (CGI) (24), subescala de esquizofrenia de la Escala para evaluar los trastornos emocionales de personas con deficiencia mental grave y profunda (DASH) (25) y *Assessment and Information Rating Profile* (AIRP) (26, 27). La seguridad se valoró mediante la subescala UKU para efectos adversos de tipo neurológico (28) y la comunicación espontánea de cualquier otro efecto adverso.

Se realizaron controles basales a los, 15 y 45 días y tres y seis meses de comenzado el tratamiento.

A los pacientes elegibles para el tratamiento se les instauró risperidona a dosis de 2 mg/día, hasta un máximo de 6 mg/día, siendo posible la modificación de la dosis siempre que se considerase necesario.

El análisis estadístico se realizó según el principio por intención de tratar. Se utilizó la prueba de Wilcoxon para las comparaciones de las puntuaciones medias totales en las escalas CGI, DASH-AIRP (basal vs 15 y 45 días y 3 y 6 meses). Para detectar diferencias entre porcentajes se utilizó la prueba de chi cuadrado de Pearson. Para comparar medias entre dos variables continuas se utilizó la prueba de la t de Student, o sus equivalentes para datos no paramétricos (Wilcoxon o U de Mann-Whitney). Para el análisis de datos secuenciales se utilizó la prueba de Friedman, que permite detectar ordenamientos no explicables por el azar.

Para todos los análisis se utilizaron valores de p de dos colas; se consideró como significativo $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 127 pacientes; de ellos, 10 (7,9%) no se incluyeron en el análisis estadístico por violaciones del protocolo. Diecisiete pacientes (14,5%) abandonaron el estudio de forma prematura debido a ineficacia ($n=6$; 5,1%), intolerancia ($n=4$; 3,4%) pérdida de seguimiento ($n=2$; 1,8%) y otras causas ($n=5$; 4,3%).

Del total de pacientes 65 (56%) eran varones y 52 (44%) mujeres. En el 79,5% de los casos, los pacientes se encontraban hospitalizados o institucionalizados, con una edad media de $33,1 \pm 12,4$ (14-62) años. Un 25,6% de los pacientes ($n=30$) padecían retraso mental leve; el 23,9% ($n=28$) tenían retraso mental moderado y el 31,6% ($n=37$) tenía retraso mental grave; el resto o no se especificaba o el retraso mental era profundo. Esta distribución resulta razonable dadas las características del estudio, ya que las alteraciones psicóticas y de conducta son más frecuentes en personas con CI más bajo. En consecuencia, y aunque el número de personas con retraso mental desciende a medida que disminuye el CI, esta situación se compensa en este estudio cuando se valoran sólo los que presentan alteraciones de conducta y/o trastornos psicóticos. En cuanto a los diagnósticos en eje I debido a las características del estudio destaca que 32 pa-

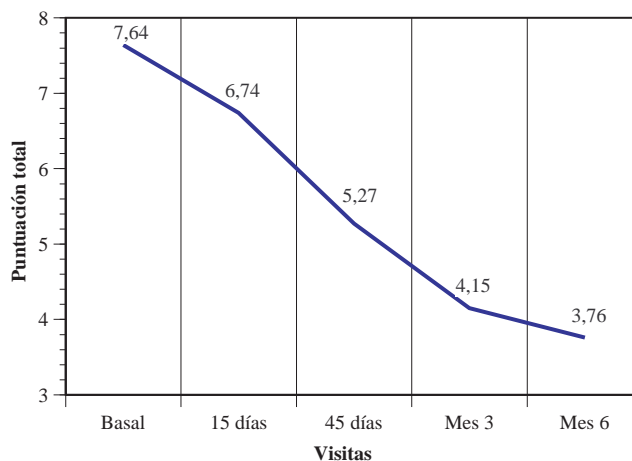


FIG. 1.—Evolución de la puntuación total de la escala DASH.

cientes (27,4%) padecían trastornos de la conducta, de los hábitos y del control de impulsos, y 24 (20,5%) presentaban un trastorno psicótico o esquizoafectivo. En 49 pacientes (41,8%) no se recogió el diagnóstico de forma definida y quedó sin especificar. Este aspecto es también significativo y es demostrativo de la dificultad diagnóstica de los trastornos de conducta y de adaptación en las personas con retraso mental (11).

La dosis media de risperidona utilizada fue $2,98 \pm 2,37$ mg/día.

Con respecto a los tratamientos que, de forma concomitante, recibieron los pacientes durante el estudio, en un 46,2% de los casos ($n=54$), los pacientes se mantuvieron en monoterapia; un 27,4% ($n=32$) recibió ansiolíticos; 24 pacientes (20,5%) requirió anticonvulsivos; hipnóticos en un 12% ($n=14$); un 12% de los pacientes ($n=14$) recibió antiparkinsonianos y 19 pacientes (16,2%) requirió otros tratamientos concomitantes.

Los cambios medios basal vs final (momento del abandono o al final de los seis meses de tratamiento) en las puntuaciones totales de las escalas *Impresión Clínica Global* (CGI) y subescalas de esquizofrenia DASH-AIRP detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) con respecto a la basal ya desde los quince días de comenzado el tratamiento. En la figura 1 se observa la evolución de la escala DASH-AIRP a lo largo del estudio. Se realizó también un subanálisis de las puntuaciones medias de cada ítem de las subescalas de esquizofrenia DASH-AIRP, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en los siguientes: *humor desconectado de lo que ocurre alrededor, de pie o sentado adopta posturas extrañas o inapropiadas, habla con personas imaginarias o con objetos, alucinaciones auditivas, lenguaje confuso, deterioro reciente en rendimiento laboral, apariencia física y relaciones sociales y retraimiento social* (tabla I).

Para valorar los efectos adversos de tipo extrapiramidal que padecían los pacientes, se utilizó la subescala UKU para efectos adversos de tipo neurológico. Se detectaron

TABLA I Puntuación total media en los ítems que comparan la subescala de esquizofrenia de la DASH

	Basal	Día 15	Día 45	Mes 3	Mes 6
Humor desconectado de lo que ocurre alrededor*	1,35	1,02	0,69	0,56	0,50
De pie o sentado adopta posturas extrañas o inapropiadas***	0,69	0,72	0,53	0,41	0,34
Conversa con personas imaginarias u objetos**	0,64	0,56	0,34	0,33	0,29
Alucinaciones visuales	0,25	0,29	0,25	0,21	0,2
Alucinaciones auditivas**	0,48	0,41	0,27	0,24	0,21
Sensaciones táctiles imaginarias	0,17	0,23	0,26	0,18	0,21
Lenguaje confuso***	0,61	0,52	0,45	0,34	0,32
Otras gentes leen su pensamiento	0,19	0,25	0,18	0,16	0,21
Otros tratan de sacar ventaja de él	0,41	0,44	0,34	0,30	0,26
Deterioro en rendimiento laboral, apariencia física y relaciones sociales*	1,30	0,96	0,79	0,50	0,42
Delirios extravagantes	0,31	0,31	0,22	0,22	0,19
Retraimiento social*	1,35	1,05	0,94	0,69	0,63

* $p < 0,05$ desde día 15 vs basal. ** $p < 0,05$ desde día 45 vs basal. *** $p < 0,05$ desde mes 3 vs basal.

diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,005$) en la puntuación total de los síntomas neurológicos y autonómicos desde los 15 días de comenzado el tratamiento y para los síntomas psíquicos a partir de los 45 días.

Risperidona fue un fármaco bien tolerado por los pacientes que participaron en el estudio. De los 117 pacientes evaluados, únicamente cuatro (3,4%) abandonaron el estudio de forma prematura por intolerancia. Durante los seis meses de tratamiento con risperidona, el 92,3% de los pacientes no sufrió ningún efecto adverso; el 7,7% restante presentó una o más reacciones adversas. Entre los efectos adversos notificados espontáneamente destacan: sedación (1,4%), estreñimiento (0,5%), vómitos (0,5%) y SEP (0,5%) entre otros.

DISCUSIÓN

Este es el estudio con mayor número de pacientes que se realiza sobre tratamiento en trastornos de conducta y psicótico en el retraso mental. Además, es el primer estudio realizado en esta indicación para valorar efectividad y seguridad de un antipsicótico atípico, risperidona, lo que posibilita la utilización de este fármaco en pacientes con retraso mental. La despsiquiatrización progresiva en el retraso mental es, probablemente, el motivo por el que no se hayan realizado estudios clínicos en esta patología. Esto justificaría la utilización masiva de neurolépticos convencionales en estos pacientes, a pesar de los efectos secundarios que producen, tanto extrapiramidalismos como deterioro del rendimiento cognitivo, especialmente importante en personas con retraso mental (22).

Otro aspecto importante a destacar es que las dosis empleadas fueron significativamente menores que las utilizadas en el tratamiento de la esquizofrenia. La dosis media fue 3 mg/día; en pacientes esquizofrénicos cróni-

cos, en fase de mantenimiento, se requieren dosis entre 4 y 6 mg/día. Esta dosis media coincide con las referidas en otros estudios clínicos en esta misma indicación (18, 20, 22, 29) y están en línea con la propuesta de Malt et al en 1995 (30), quienes comentan la eficacia de los neurolépticos, en el tratamiento de los trastornos de conducta en personas con retraso mental, a dosis más bajas que las requeridas en el tratamiento de las psicosis.

Otro aspecto terapéutico importante es el elevado porcentaje de casos (46,2%) en el que se pudo mantener el tratamiento en monoterapia con risperidona durante los seis meses del estudio. Este porcentaje resulta incluso superior al que aparece en población general con retraso mental, sin que existan, necesariamente, trastornos de conducta (41,6%) (22). También es importante destacar la buena tolerancia de risperidona en estos pacientes (sólo se produjeron cuatro abandonos prematuros por efectos adversos), ya que el motivo más frecuente de infratratamiento es la dificultad para la intervención terapéutica y pedagógica que suponen la sedación y deterioro cognitivo de la mayoría de los antipsicóticos.

Durante el tratamiento con risperidona se observó una mejoría en los síntomas psicopatológicos, consiguiéndose a los 15 días de comenzado el tratamiento, una disminución significativa en la gravedad de la sintomatología. Este aspecto es importante, ya que el conflicto que provoca en el centro la aparición de los trastornos psíquicos requiere la eficacia y rapidez de acción del antipsicótico. En ningún ítem de la escala DASH-AIRP de valoración de la psicopatología se apreció un agravamiento de la sintomatología. Más del 70% de los pacientes mejoran tras el tratamiento con risperidona, llegando a encontrarse mucho mejor el 30%, cifras altas si se tiene en cuenta que los pacientes ya se encontraban en tratamiento antipsicótico antes de la instauración de risperidona. Según los resultados del estudio, parece que risperidona puede ser eficaz en pacientes con retraso mental

y trastorno psíquico asociado, observándose mejoras significativas en la sintomatología psíquica desde los primeros días de la instauración del tratamiento.

Otro aspecto relevante es la tolerancia del fármaco en esta población. En el 92,3% de los casos no se detectó ningún efecto adverso, habiéndose aplicado una entrevista clínica para su detección (UKU reducida). Las reacciones adversas que padecieron el 7,7% restante fueron moderadas o leves y se produjeron al inicio del tratamiento, resolviéndose en un porcentaje amplio de casos tras la disminución moderada de la dosis. En esta línea, parece que en la población con retraso mental existe una mayor sensibilidad, dosis-dependiente a los neurolepticos, de tal forma que, disminuyendo las dosis, se podría conseguir una menor incidencia y gravedad de los efectos adversos. Por otro lado, el tratamiento con risperidona no altera la función cognitiva, lo que permite, de forma concomitante, otras terapias o intervenciones, como la modificación de conducta o terapias pedagógicas.

En consecuencia, se puede concluir que risperidona es un antipsicótico, de nueva generación, eficaz en el tratamiento de los problemas de conducta y trastornos mentales en la población con retraso mental, con baja incidencia de efectos adversos cuando se administra a dosis bajas (3 mg/día). Lott et al, en 1996 (31) destacan el ahorro de tiempo y estrés en los cuidadores por la eficacia clínica de este fármaco, el que en algunos casos permite una reducción del número de profesionales sanitarios, y finalmente el entusiasmo con el que cuidadores y familiares observan la mejoría clínica de los pacientes, lo que hace que risperidona pueda suponer un importante ahorro económico para las instituciones que lo utilizan. Todo ello hace que actualmente, y desde una perspectiva clínica, risperidona sea un fármaco a tener muy en cuenta en el tratamiento de los trastornos psíquicos asociados al retraso mental.

BIBLIOGRAFÍA

- Ballinger BR, Ballinger B, Reid AH, McQueen E. The Psychiatric Symptoms, Diagnoses and Care Needs of 100 Mentally Handicapped Patients. *Br J Psychiatry* 1991;158:251-4.
- Alamo C, Sierra AC, Villasante MO. Retraso Mental y Esquizofrenia. *Psiquiatr Pública* 1994;6:51-2.
- Revuelta A, García L, Alonso F, et al. Trastornos psíquicos en el retraso mental: aspectos epidemiológicos, etiológicos y clínicos. *An Psiquiatr* 1994;10:92-200.
- Singh NN, Sood A, Sonenklar N, Ellis CR. Assessment and diagnosis of mental illness in persons with mental retardation. *Behav Modif* 1991;15:419-43.
- Koller H, Richardson SA, Katz M, et al. Behavior disturbance since childhood and the early adults years in populations who were and were not Mentally Retarded. *J Prev Psychiatry* 1982;1:453-68.
- Gillberg C, Persson E, Grufman M, Themmer M. Psychiatric Disorders in Mildly and Severely Mentally Retarded Urban Children and Adolescents. *Epidemiological Aspects. Br J Psychiatry* 1986;149:81-7.
- Matson JL, Sevin JA. Theories of Dual Diagnosis in mental retardation. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:6-16.
- Crews WD, Bonaventura SH, Rowe F. Dual Diagnosis: Prevalence of Psychiatric Disorders in a Large State Residential Facility for Individuals With Mental retardation. *Am J Ment Retard* 1994;98:688-31.
- Reiss S, Benson BA. Awareness of negative social conditions among mentally retarded, emotionally disturbed outpatients. *Am J Psychiatry* 1984;141:88-90.
- Reiss S. The mentally retarded emotionally disturbed adult. En: Sigman M, ed. *Children with emotional disorders and developmental disabilities*. New York: Ed: Grune & Stratton; 1985. p. 171-92.
- Franco MA. Trastornos mentales y de conducta en el Retraso Mental. *Evaluación y tratamiento*. Valladolid: Ed Edintras; 1998.
- Reiss S, Havercamp S. Sensitivity Theory and Mental Retardation: why functional analysis is not enough. *Am J Ment Retard* 1997;101:553-66.
- Organización Mundial de la Salud. *Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades: Trastornos Mentales y del Comportamiento*. Ginebra: Ed OMS; 1992.
- Bishop AC. Empirical approach to psychopharmacology for institutionalized individuals with severe or profound mental retardation. *Am J Ment Retard* 1992;30:283-8.
- Turnbull AP, Turnbull HR. Group action planning as a strategy for providing comprehensive family support. En: Kogel LK, Koegel RL, Dunlap G, eds. *Community, school, family, and social inclusion through positive, behavioral support*. Baltimore: Ed Brookes; 1996. p. 99-114.
- Miele TJ, Wiley YV. Clopenthixol decanoate in the management of aggressive mentally handicapped patients. *Br J Psychiatry* 1986;149:373-6.
- Novell R, Mendiya L. Tratamiento farmacológico de los trastornos de conducta en el retraso mental. *An Psiquiatría* 1994;10:388-98.
- Vanden Borre R, Vermote R, Buttiens M, Thiry P, Dieckrick G, Gentjens J, et al. Risperidone as add-on therapy in behavioral disturbances in mental retardation: a double blind placebo-controlled cross-over study. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:167-71.
- Chouinard G, Arnott W. Clinical Review of Risperidone. *Can J Psychiatry* 1993;38:89-100.
- Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:825-35.
- Heintich K, Klieser E. Risperidone versus clozapine in the treatment of schizophrenic patients with acute symptoms: a double blind, randomized trial. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1994;18:129-37.
- Franco MA, García Álvaro S, Geijo S, et al. Papel de los psicofarmacos en el abordaje de los trastornos

- psiquiátricos en el retraso mental. Actas de la reunión de minusvalía. Salamanca. p. 1-18. Salamanca: Ed Universidad de Salamanca; 1997.
23. Directrices para la realización de estudios de farmacovigilancia. Circular nº 18/90 de 21 de Noviembre de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo; 1990.
 24. Guy W. Early Clinical and Evaluation (ECDEU), Assessment manual. Rockville: Nat Inst Ment Health; 1976.
 25. Matson FL, Gardner WI, Coe DA, Sovner R, et al. A Scale for Evaluating Emotional Disorders in Severely and Profoundly Mentally Retarded Persons. Development of the Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped (DASH) Scale. Br J Psychiatry 1991; 159:404-9.
 26. Bouras N. Assessment and Information Rating Profile (AIRP). Section of Mental Handicap, Division of Psychiatry. Guy's Hospital. London; 1993.
 27. Salvador L, et al. Evaluación Psicosocial del Retraso Mental. Madrid: Ministerio de Asuntos Sociales, Instituto Nacional de Servicios Sociales; 1995.
 28. Lingjaerde O, et al. The UKU side-effects rating scale. Scale for the registration of unwanted effects of psychotropics. Scandinavian Society for Psychopharmacology Committee of Clinical Investigations; 1986.
 29. Simon EW, Blubaugh KM, Pippidis M, et al. Substituting traditional antipsychotics with risperidone for individuals with mental retardation. Ment Retard 1996;34:359-66.
 30. Malt FU, Nystad R, Bache T, Nore O, Sjaatad M, Solberg KO, et al. Effectiveness of zuclopenthixol compared with haloperidol in the treatment of behavioural disturbances in learning disabled patients. Br J Psychiatry 1995;166:374-7.
 31. Lott RS, Kerrick JM, Cohen SA. Clinical and economic aspects of risperidone treatment in adults with mental retardation and behavioral disturbance. Psychopharmacol Bull 1996;32:721-9.