

Risperidona en la prevención de recaídas a largo plazo en 215 pacientes con esquizofrenia

UDINA ABELLÓ, C.*; ROCA BENNASAR, M.** y OCTAVIO DEL VALLE, I.***

* Hospital General de Cataluña. Universidad Autónoma de Barcelona. ** Hospital Joan March. Universidad de las Islas Baleares. Palma de Mallorca. *** Janssen Research Foundation. España.

Long-term relapse prevention with risperidone in 215 schizophrenic patients

Resumen

Introducción: En un estudio abierto, observacional, de 18 meses de duración, 215 pacientes diagnosticados de esquizofrenia (DSM-IV), fueron tratados con risperidona con el objeto de evaluar la seguridad y efectividad del fármaco en la prevención de las recaídas.

Material y métodos: La efectividad de la risperidona se evaluó mediante el tiempo transcurrido hasta la recaída e instrumentos de medida como la Escala Breve de Valoración Psiquiátrica, la Escala de Evaluación de la Actividad Global e Impresión Clínica Global. La seguridad se valoró mediante la subescala UKU para efectos adversos de tipo neurológico.

Resultados: El 82,1% de los pacientes permanecieron en tratamiento con risperidona durante los 18 meses del estudio sin presentar recaídas. La dosis media de risperidona utilizada fue de $5,69 \pm 2,41$ mg/d.

Discusión: El tratamiento con risperidona mejoró significativamente la sintomatología psicótica y la actividad global de los pacientes; también se detectaron disminuciones estadísticamente significativas en la puntuación media total de la subescala UKU. El 91,7% de los pacientes no comunicó ningún efecto adverso; únicamente dos (1,2%) abandonaron el estudio de forma prematura por intolerancia.

Palabras clave: Esquizofrenia. Eficacia. Recaídas. Risperidona. Largo plazo.

Summary

Introduction: A total of 215 schizophrenic patients according to DSM-IV criteria in treatment on risperidone were included in an open label postmarketing surveillance 18 months study to evaluate safety and effectivity of the drug in preventing relapses.

Methods: The Brief Psychiatric Rating Scale, Global Functional Assessment Scale and the Clinical Global Impression were used to assess. Safety was evaluated by the UKU subscale for neurological side effects.

Results: A 82.1% of the patients continued risperidone medication without relapse during the 18 month period. Risperidone was used at a mean dosage of 5.69 ± 2.41 mg/d.

Discussion: Patients improved psychotic symptoms and global activity, and significant reductions were observed in mean total UKU subscale for neurological side effect score. 91.7% of the patients did not report any adverse event; only 2 (1.2%) patients dropt out because of intolerance.

Key words: Schizophrenia. Efficacy. Relapse. Risperidone. Long-term.

Uno de los aspectos importantes de la esquizofrenia son las recaídas que se producen durante la enfermedad y su prevención. A pesar de los grandes avances que han supuesto los antipsicóticos llamados atípicos y de la eficacia comprobada de risperidona frente a los fármacos clásicos, el tratamiento de la esquizofrenia está todavía lejos de resolverse. Es evidente que como toda enfermedad crónica, presenta fases de empeoramiento clínico y, cuando ello va seguido de un ingreso hospitalario entendemos que se trata de una recaída del proceso inicial. La importancia de las recaídas en pacientes asintomáticos tras un primer episodio o brote viene determi-

nada por la alta probabilidad de un nuevo episodio dentro de los primeros cinco años de inicio de la enfermedad. La risperidona, un antipsicótico de nueva generación incluido entre los antipsicóticos atípicos, ha demostrado ampliamente su eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia (1-8). Sin embargo, existen pocos estudios que evalúen la eficacia de los antipsicóticos en la prevención de recaídas, ya sea porque se trata de muestras reducidas de pacientes, o porque el tiempo de tratamiento sea excesivamente corto.

La hipótesis del estudio es que los pacientes en tratamiento con risperidona requerirán menor número de

reingresos hospitalarios y por tanto el fármaco será eficaz en la reducción y prevención de las recaídas durante un seguimiento de 18 meses.

METODOLOGÍA

Se incluyeron 215 pacientes atendidos por psiquiatras españoles en centros ambulatorios, diagnosticados de esquizofrenia según criterios DSM-IV en un estudio observacional, multicéntrico, abierto y prospectivo. Los objetivos eran evaluar el tiempo hasta la recaída del paciente en tratamiento con risperidona, el número de ingresos hospitalarios en comparación con los 18 meses previos y describir la tolerancia del fármaco durante los 18 meses de seguimiento.

En este estudio se consideró recaída cualquier agravamiento de la sintomatología psicótica del paciente que tuviera como resultado su ingreso hospitalario.

La efectividad de risperidona se evaluó mediante el tiempo transcurrido hasta la recaída, Escala de Evaluación de la Actividad Global del paciente (EEAG), Escala Breve de Valoración Psiquiátrica (BPRS) y la Impresión Clínica Global (ICG) en cuanto a gravedad de la enfermedad y mejoría global. La tolerancia se evaluó mediante la comunicación espontánea y la subescala UKU para efectos adversos de tipo neurológico.

Fueron criterios de inclusión: pacientes diagnosticados de esquizofrenia según criterios DSM-IV, de ambos sexos, con edades comprendidas entre 18 y 65 años, de quienes se disponía información sobre ingresos y tratamientos neurolépticos de los 18 meses previos a su inclusión en el estudio, al menos con un ingreso hospitalario en dicho período.

Se consideraron criterios de exclusión: embarazo o lactancia; presencia de otras enfermedades mentales; enfermedades neurológicas; otras enfermedades concomitantes graves que, a juicio del investigador, desaconsejasen su inclusión en el estudio o pudieran interferir con los parámetros en investigación. También fueron excluidos aquellos pacientes tratados con risperidona en los 18 meses previos al estudio, así como aquellos a quienes no se pudo suspender el tratamiento con otros neurolépticos en el plazo máximo de dos semanas tras la instauración de risperidona.

A los pacientes elegidos para el estudio se les instauró tratamiento con risperidona modificando las dosis a criterio del investigador según el estado clínico del paciente.

Análisis de datos

El análisis estadístico de todos los parámetros se realizó «por intención de tratar», arrastrando en el análisis de eficacia el último valor disponible de cada variable estudiada. Para evaluar la evolución de las puntuaciones medias en las escalas BPRS, EEAG, CGI, UKU (basal vs 1, 3, 6, 9 12 y 18 meses) se emplearon las pruebas de Wilco-

TABLA I Características sociodemográficas y clínicas de la muestra

Característica	(n= 168)	
Edad (media, DE)	33,2	10,7
Sexo (n, %)		
Varón	117	71,3
Mujer	47	28,7
Estado civil (n, %)		
Soltero/a	135	80,4
Casado/a	22	13,1
Separado/a	10	6,0
Viudo/a	1	0,6
Convivencia (n, %)		
En casa solo/a	15	9,0
Con pareja	18	10,8
Con padres	119	71,3
Con hijos	2	1,2
Asistida	1	0,6
Otra	12	7,2
Situación laboral		
No trabaja	127	80,9
En activo	30	19,1
Diagnóstico esquizofrenia (n, %)		
Paranoide	125	74,4
Residual	9	5,4
Indiferenciada	13	7,7
Catatónica	5	3,0
Desorganizada	16	9,5
Tiempo medio de evolución (años)		
Varones	9	7,9
Mujeres	14,3	12,6
Edad media inicio enferm. (años)		
Varones	22,3	6,7
Mujeres	22,7	6,3

xon y de Friedman, y para detectar diferencias entre porcentajes a lo largo del estudio se empleó la prueba Q de Cochran. Para todos los análisis, se utilizaron valores de p de dos colas, considerándose estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Un total de 215 pacientes esquizofrénicos ambulatorios participaron en el estudio. Fueron analizables 168, de los cuales 30 (17,9%) no finalizaron el estudio por diversos motivos: falta de seguimiento o colaboración (n= 20; 11,9%), intolerancia (n= 2; 1,2%), escasa respuesta clínica (n= 1; 0,6%) y otros (n= 7; 4,2%). Las características sociodemográficas y clínicas de la muestra en estudio se detallan en la tabla I.

El 82,1% de los pacientes (n= 138) no presentaron ninguna recaída durante los 18 meses de tratamiento con risperidona, sólo 30 pacientes (17,9%) precisaron ingreso hospitalario, siendo la probabilidad de permanecer sin ingresar 0,83 al cabo de un año y 0,82 al año y medio (Fig. 1).

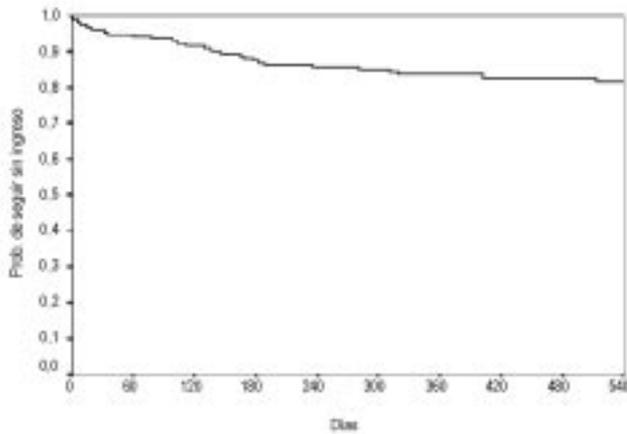


FIG. 1.—Análisis de supervivencia: tiempo hasta primer ingreso.

La dosis media utilizada en este estudio fue 5,6 mg/d, siendo 6 mg/d la empleada con mayor frecuencia por los psiquiatras responsables del tratamiento de los pacientes. En cuanto a la dosis inicial, la recomendación en el estudio fue comenzar el tratamiento con 3 mg al día, pero los investigadores instauraron el fármaco a dosis medias de 4,5 mg al día. Respecto a los tratamientos concomitantes que recibieron los pacientes durante el estudio un 39,3% de los casos (n= 66) no precisó asociación con ningún otro psicofármaco; 32,1% recibieron ansiolíticos, 9,5% antidepresivos, 9,5% hipnóticos, 3% anticonvulsivantes, 1,2% disulfiram y 3% otros tratamientos. Durante los 18 meses el cumplimiento del tratamiento fue bueno en la mayoría de los pacientes. Según la información dada por los investigadores el 95,3% de los pacientes (n= 122) tomaban el tratamiento prescrito de forma adecuada al final del estudio.

En la puntuación media de la escala BPRS, se observó un descenso significativo desde el primer mes de tratamiento y en todas las visitas respecto a la basal (T. Wilcoxon; p< 0,0001). La puntuación disminuyó desde un va-

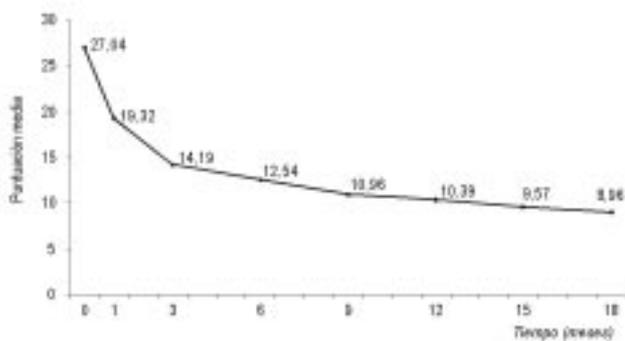


FIG. 2.—Fig. 2. Puntuaciones medias de escala BPRS. Se observó una tendencia a disminuir estadísticamente significativa (Friedman: p< 0,0001). Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre cada una de las visitas con respecto a la visita basal a partir del mes 1 (T Wilcoxon: p< 0,0001).

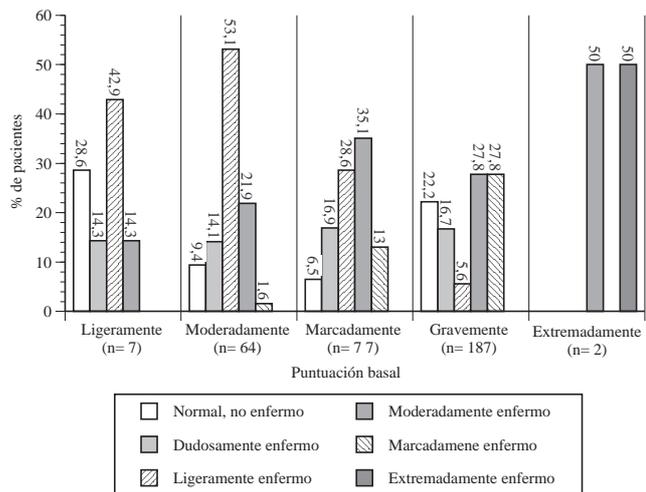


FIG. 3.—Puntuaciones de la escala CGI de gravedad según valor basal.

lor de 27,04 en la evaluación inicial a 8,96 al final (Friedman; p< 0,0001) (Fig. 2).

La Impresión Clínica Global de gravedad de la enfermedad mejoró significativamente (Friedman; p< 0,001) durante los dieciocho meses y desde el primer mes de tratamiento con risperidona. Desde un punto de vista cualitativo, encontramos mejoría en un 87% de los pacientes clasificados como marcadamente enfermos al inicio del tratamiento (n= 77); pasaron a estar asintomáticos el 6,5%, ligeramente enfermos el 28,6%, moderadamente enfermos 35,1% y sólo un 13% permanecieron igual tras dieciocho meses de tratamiento con risperidona (Fig. 3).

La efectividad de risperidona sobre la psicopatología también se reflejó en la funcionalidad de los pacientes, valorada con la Escala de Evaluación de la Actividad Glo-

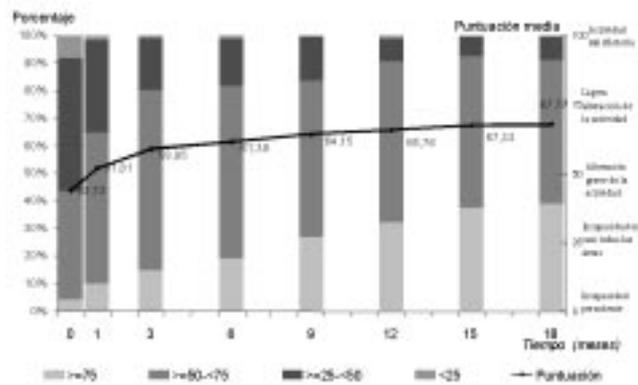


FIG. 4.—Puntuaciones de la escala EEAG (DSM-IV). Se observó una tendencia a aumentar estadísticamente significativa (Friedman: p< 0,0001). Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre cada una de las visitas con respecto a la visita basal a partir del mes 1 (T de Wilcoxon: p< 0,01).

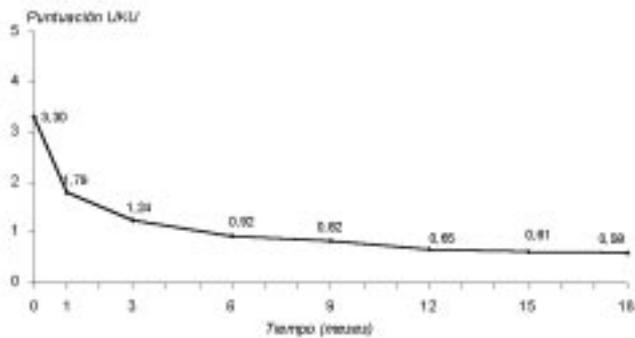


FIG. 5.—Puntuaciones de la escala UKU. Se hallaron diferencias estadísticas significativas entre cada una de las visitas con respecto a la visita basal (T de Wilcoxon; $p < 0,05$), encontrándose que la tendencia a disminuir fue estadísticamente significativa (Friedman; $p < 0,0001$).

bal, cuyas puntuaciones medias mejoraron de forma significativa desde el primer mes y en cada visita respecto de la basal (Wilcoxon; $p < 0,01$). La puntuación total media aumentó significativamente (Friedman; $p < 0,05$) de 43,73 en la visita basal a 67,77 en el mes 18 (Fig. 4). El número de pacientes que obtuvo una puntuación total inferior a 25 en esta escala, lo que se traduce en incapacidad para funcionar en casi todas las áreas de la vida del paciente, pasó de 14 antes de la instauración de risperidona a un paciente en la visita final.

La tolerancia del fármaco se evaluó con la subescala UKU para efectos de tipo neurológico. La puntuación total disminuyó de manera significativa desde el primer mes y durante los 18 meses de tratamiento (Friedman; $p < 0,0001$) (Fig. 5), así como la de cada ítem que la componen excepto hipercinesia y distonía durante los dieciocho meses de tratamiento con risperidona (Friedman; $p < 0,0001$) (tabla II). El número de pacientes que presentaba síntomas extrapiramidales al inicio del estudio disminuyó de 122 a 43 tras el tratamiento con risperidona. Por otro lado la disminución en la gravedad de esta sintomatología también se pudo observar por el número de enfermos que requirieron medicación antiparkinsoniana durante el seguimiento de los 18 meses: 107 en el control basal y 35 en el mes 18.

De los 168 pacientes analizables, sólo el 8,3% ($n = 14$) presentó una o dos reacciones adversas y dos (1,2%) abandonaron el estudio de forma prematura por intolerancia. Durante los dieciocho meses de tratamiento con risperidona, el 91,7% de los pacientes no sufrió ningún efecto adverso. Los notificados espontáneamente con mayor frecuencia fueron: alteraciones sexuales (3%), aumento de peso (1,8%), somnolencia, mareos, amenorrea, cefalea (1,2%) entre otros. La opinión global de los investigadores sobre la eficacia y tolerancia de risperidona fue muy buena en el 89,2% y 97% de los pacientes respectivamente, y el estado de salud mejoró en el 89,8% de los casos. La risperidona fue mejor que el tratamiento previo en el 94,3% de los casos según la opinión del investigador y en el 88,7% según la de los propios pacientes.

CONCLUSIONES

En estudios previos (1-17) y en este los resultados sobre la eficacia del tratamiento con risperidona en pacientes diagnosticados de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, son positivos tanto a corto como a largo plazo.

La eficacia no se limita sólo a la sintomatología sino que se amplía a aspectos de gran importancia como adherencia al tratamiento, número de recaídas, evolución clínica, funcionamiento general en el entorno sociofamiliar, discapacidad y calidad de vida de los pacientes.

En este estudio la eficacia de risperidona se puso de manifiesto en la alta probabilidad que tenían los pacientes de permanecer sin ingresar, en las mejorías significativas obtenidas en las puntuaciones de los instrumentos de medida utilizados para valorar la situación clínica (ICG) y psicopatología (BPRS) en cada visita respecto a la anterior y a la basal durante los 18 meses. Estas mejorías clínicas se reflejaron en la actividad global que realizaban los pacientes, con un aumento significativo en la puntuación media de la EEAG en todas y cada una de las evaluaciones realizadas.

De estos resultados podemos decir que la mejoría que conseguían los pacientes continuaba de forma progresiva con el tiempo de tratamiento, lo que es concordante con lo observado en otros estudios realizados con rispe-

TABLA II Puntuaciones medias de ítems de la escala UKU

UKU	Distonía		Rigidez		Hipocinesia		Hipercinesia		Temblores		Acatisia		UKU total	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
0	0,29	0,66	0,77	0,86	0,69	0,85	0,11	0,40	0,81	0,85	0,64	0,85	3,30	3,15
1	0,14	0,38	0,40	0,61	0,45	0,63	0,05	0,23	0,45	0,61	0,3	0,56	1,79	1,93
3	0,08	0,30	0,28	0,55	0,32	0,51	0,04	0,22	0,30	0,53	0,22	0,51	1,24	1,68
6	0,05	0,25	0,19	0,45	0,26	0,46	0,02	0,13	0,26	0,52	0,14	0,40	0,92	1,34
9	0,05	0,24	0,16	0,43	0,23	0,45	0,02	0,17	0,26	0,51	0,10	0,30	0,82	1,21
12	0,02	0,15	0,14	0,38	0,19	0,42	0,01	0,11	0,19	0,41	0,09	0,33	0,65	1,09
15	0,02	0,15	0,13	0,36	0,18	0,40	0,01	0,08	0,20	0,41	0,07	0,25	0,61	1,03
18	0,02	0,15	0,10	0,32	0,19	0,41	0,01	0,11	0,17	0,39	0,08	0,27	0,58	0,96

ridona en pacientes esquizofrénicos con un seguimiento de un año (18), año y medio (12, 13) y en primeros episodios psicóticos durante un período de dos años (15). Aspecto de relevancia clínica y terapéutica en una enfermedad crónica cuyo tratamiento debe realizarse durante años o de por vida.

Los antipsicóticos convencionales son efectivos en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos, pero con alta incidencia de efectos secundarios, tanto síntomas extrapiramidales como el riesgo de discinesia tardía asociado. Una de las principales razones para el incumplimiento terapéutico con estos neurolépticos es la alta incidencia de efectos secundarios, como los síntomas extrapiramidales (19, 20). Por otro lado, pueden limitar la participación de los pacientes en programas de rehabilitación, educacionales y el que se mantengan en la comunidad. Si se emplean dosis de neuroléptico más bajas disminuyen los efectos secundarios, pero aumenta el número de recaídas (20-23). Por todo ello se han disminuido de manera importante las dosis del tratamiento de mantenimiento y el uso en general de los neurolépticos convencionales.

Un antipsicótico atípico como risperidona está asociado a menos efectos secundarios extrapiramidales y discinesia tardía. Esta ventaja facilita el empleo de dosis adecuadas de mantenimiento, favoreciendo el cumplimiento terapéutico y su efectividad en la prevención de las recaídas.

La dosis apropiada de los antipsicóticos resulta difícil de establecer. Se ha discutido en diferentes estudios, tanto abiertos como doble ciego (2, 3, 10, 24-26), la dosis necesaria para el tratamiento de inicio y mantenimiento de los pacientes esquizofrénicos tratados con risperidona y otros antipsicóticos. En otros estudios naturalísticos con risperidona (18, 27-29) las dosis medias utilizadas durante un año o año y medio de tratamiento varían entre 4,7 mg/d y 6,4 mg/d, rango en el que se incluye la dosis media y la prescrita con mayor frecuencia en este trabajo (5,6 mg/día y 6 mg/día respectivamente). Las recomendaciones actuales surgen de los ensayos clínicos iniciales sobre eficacia. Estos estudios de 6-8 semanas de duración tienden a centrarse en pacientes seleccionados con sintomatología aguda y con pocos o ningún trastorno comórbido asociado y se suele excluir el uso de medicación concomitante sobre todo de otros psicofármacos. Los ensayos de eficacia no reflejan cómo se trata a los pacientes en un marco terapéutico «real» o cómo responden al tratamiento. Estudios abiertos como el que presentamos ofrecen en esta cuestión datos muy relevantes. La posibilidad de que se permitan aumentos de dosis a juicio clínico del investigador, en pacientes tratados durante largo tiempo por el mismo psiquiatra, nos permite conocer de cerca cuál es la mejor manera de realizar un tratamiento de mantenimiento con risperidona, en un número muy amplio de enfermos.

La tolerancia del fármaco también fue alta, lo que confirma los resultados de estudios anteriores (1-9), con un número insignificante de reacciones adversas como aumento de peso y somnolencia. Todos estos datos resultan de especial importancia en los enfermos con es-

quizofrenia, ya que facilitan un adecuado cumplimiento, del tratamiento prescrito, como se observó en nuestro estudio en el 95,3% de los pacientes tras 18 meses. La buena tolerancia del fármaco podría ser otra posible explicación a añadir a la eficacia, que contribuye a un mejor cumplimiento del tratamiento. En este trabajo el porcentaje de pacientes que siguieron de manera adecuada el tratamiento fue muy elevado, según la valoración de los investigadores. Este es uno de los aspectos clave en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos y de manera especial en el mantenimiento a largo plazo. Los beneficios comentados de risperidona en cuanto a eficacia, tolerancia y cumplimiento se traducen, como reflejan los resultados del estudio, en la reducción del número de recaídas y, por tanto, de ingresos.

Aunque mucho se ha especulado en contra de los estudios naturalísticos a largo plazo, últimamente se ha demostrado su utilidad y la falta de grandes diferencias con estudios doble ciego (30). Nuestro estudio tiene las limitaciones de este tipo de diseño pero, por el contrario, supone un acercamiento y reflejo de la práctica clínica «real» de la psiquiatría española ante la esquizofrenia a largo plazo y, como tal, permite concluir la efectividad y tolerancia de la risperidona ante la prevención de las recaídas, su comparación con otros antipsicóticos y las dosis óptimas utilizadas para el control a largo plazo de la enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean mostrar un profundo y especial agradecimiento a los psiquiatras participantes que han hecho posible este estudio: Agra Romero, Santiago; Alastruell Llena, M^a José; Albert, Remedios; Alfonso Suárez, Susana; Alonso De La Torre López, Angeles; Año Ballester, Jaime; Artes López, Manuel; Blanco Pradas, Fernando; Bravo De Pedro, Ramiro; Brito Jinorio, José Manuel; Buisan Escartín, Enric; Candina, Andoni; Carbonell Rigó, Jaime; Carmena Vázquez, Juan José; Castro Dono, Carlos; Cavaller Sitjar, Guillermo; Celma Merola, Manuel; Contreras Mas, Antonio; Cruañes Vicente, Elvira; De Haro García, Angel; De La Hera Bravo, Carlos; Del Valle Soria, Pilar; Derecho Montes, Jesús; Fernández Hierro, Juan; Fernández Sandonis, Jesús; Ferrer Díaz, Juan M^a; Franquelo Cruz, Carlos; Furquet Tavera, José Antonio; Gallego González, José Antonio; García Castro, Emilia; García Medín, Juana; García Navarro, M^a José; García Toro, Mauro; García-Castrillón, Sales Antonio; Gil López Juan, Antonio; Gómez Calle, Angel; González Guillén, Alicia; González Pinto, Rodrigo; González Rodríguez, Aida; Gutiérrez Hernández, Elena; Herrero Sánchez, Agapito; Higuera Aranda, José Luis; Imbernon González, Juan José; Indurain Eguiluz, Alfonso; Intxausti Zugarramurdi, Aritxane; Iruin Sanz, Alvaro; Jiménez Mazomazo, Fernando; Liñana Martorell, Antonio; Maicas Mallen, M^a José; Martín Duran, Inés; Martín Izard, Carmen; Martín López, Luis Miguel; Martínez Pérez, Mario; Martínez Pérez, Mario; Medina Merino, Carmen; Micol Torres, Antonio; Mo-

lina Romera, Germán; Monedero Cañas, Gonzalo; Muñoz De La Torre, M^a Jesús; Muñoz Pensado, Soledad; Muñoz Conde, Rafael; Muñoz Morales, Antonio; Muñoz Pérez, Raimundo; Muro Romero, José Juan; Ortega Martínez, Eduardo; Otero Camprubí, Aurora; Otero Pérez, José; Palao Vidal, Diego; Pascual Paño, Juan Manuel; Pereda Riola, Gerardo; Pereira González, Manuel; Pérez Crespo, Francisco; Pérez Sendino, Agustín; Rendueles Olmedo, Guillermo; Ruiz Sicilia, Leonor; Sánchez López, José Manuel; Soneira Veiga, Carlos; Soto Loza, Antonio; Teba Escabias, Fernando; Torras Culubret, Joan; Touriño García, Ramiro; Usón Herrero, Alfonso y Zarranz Herrera-Oria, Ignacio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Borison RL, Diamond BI, Pathiraja A, Meibach RC. Risperidone: Clinical Safety and Efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1992;28:295-305.
2. Claus A, Bollen J, De Cuyper H, Enerman M, Malfroid M, Peuskens J, Heylen S. Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic subjects: A multicentre double-blind comparative trial. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:295-305.
3. Chouinard G, Jones BG, Remington G, Bloom D, Addington D, McEvan GW, et al. A Canadian multi-centre placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:25-40.
4. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:825-35.
5. Schooler NR. Negative Symptoms in Schizophrenia: assessment of the effect of risperidone. *J Clin Psychiatry* 1994;55:22-8.
6. Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatr* 1995;166:712-26.
7. Lindström E, Eriksson B, Hellgren A, von Knorring L, Eberhard G. Efficacy and safety of risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Clin Ther* 1995;17:402-12.
8. Bobes J, Gutiérrez M, Gibert J, González MP, Herráiz ML, Fernández A. Calidad de vida en la esquizofrenia: seguimiento a largo plazo en 362 pacientes esquizofrénicos crónicos ambulatorios españoles que recibían tratamiento de mantenimiento de risperidona. *Eur Psychiatry (ed esp)* 1998;5:456-62.
9. Bobes J, Gutiérrez M, Gibert J, González MP, Herráiz ML. Calidad de vida y discapacidad en pacientes esquizofrénicos crónicos en tratamiento con risperidona y previamente tratados con neurolépticos depot. *Actas Esp Psiquiatr* 1999;27:229-34.
10. Dickson RA, Dalby JT, Addington D, Williams R, McDougall GM. Hospital days in Risperidone-treated patients. *Can J Psychiatry* 44:909-13.
11. Csernansky JG, Okamoto A. Risperidone vs Haloperidol for relapse prevention in schizophrenia and schizoaffective disorder: a long-term double-blind comparison. *Biol Psychiatry* 2000;47:31.
12. Gibert J, Gutiérrez M, Bobes J. Tratamiento de mantenimiento a largo plazo de la esquizofrenia. Eficacia y tolerancia de risperidona. Póster V Congreso Nacional de Psiquiatría. Octubre 2000. Zaragoza.
13. Gibert J, Bobes J, Gutiérrez M. Adherencia y reducción del número de recaídas en pacientes esquizofrénicos tratados a largo plazo con risperidona. Póster V Congreso Nacional de Psiquiatría. Octubre 2000. Zaragoza.
14. Chinchilla A, Olivares JM, Rodríguez A, Vega M. Efectividad y cumplimiento del tratamiento con risperidona en 85 pacientes tratados previamente con olanzapina. Póster V Congreso Nacional de Psiquiatría. Octubre 2000. Zaragoza.
15. González Pinto A, Gutiérrez M, Octavio I. Efectividad del tratamiento precoz con risperidona de primeros episodios psicóticos. Póster V Congreso Nacional de Psiquiatría. Octubre 2000. Zaragoza.
16. Bobes J, Octavio I, González MP, Martínez S, Sánchez A, Fernández JM. Depot vs monoterapia con risperidona. Evaluación de la seguridad, cumplimiento y adherencia terapéutica. Póster V Congreso Nacional de Psiquiatría. Octubre 2000. Zaragoza.
17. Octavio I, Fernández JM, González MP, Martínez S, Sánchez A, Bobes J. Risperidona: una alternativa a los neurolépticos depot. Póster V Congreso Nacional de Psiquiatría. Octubre 2000. Zaragoza.
18. Bouchard RH, Merette C, Pourcher E, Demers MF, Villeneuve J, Roy-Gagnon MH, et al. Longitudinal comparative study of risperidone and conventional neuroleptics for treating patients with schizophrenia. The Quebec Schizophrenia Study Group. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:295-304.
19. Van Putten T. Why do schizophrenic patients refuse to take drugs? *Arch Gen Psychiatry* 1974;54:453-63.
20. Marder SR. Antipsychotic drugs and relapse prevention. *Schizophr Res* 1999;35:87-92.
21. Kane JM, Rifkin A, Woerner M. Low dose neuroleptic treatment of outpatient schizophrenics: I. preliminary results for relapse rates. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:893-6.
22. Marder SR, Van Putten T, Mintz J, Lebell M, McKenzie J. Low and conventional dose maintenance therapy with fluphenazine decanoate: two year outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:518-21.
23. Hogarty GE, McEvoy JP, Munez M, Dibarry AL, Bartone P, Cather R, et al. Dose of flufenazine, familiall expressed emotion and outcome in schizophrenia: results of a two-year controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:797-805.
24. Addington DE, Jones B, Bloom D, Choninard G, Remington G, Albright P. Reduction of hospital days in chronic schizophrenic patient treated with risperidone: a retrospective study. *Clin Ther* 1993;15:917-26.

25. Kane JM. Risperidone: new horizons for the schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1994;55(Supl 5):3-4.
26. Kane JM. Compliance issues in outpatient treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1995;5(Supl 3):22-7.
27. Philipp M, Albus M, Linden M, Klauder A. Long-term treatment of chronic schizophrenia: drug safety and relapse rate in risperidone. *Eur Neuropsychophar* 1999;9(Supl 5):261.
28. Sajatovich M, Fernández LF, Belton J, McCormick. Health Resource Utilization and Clinical Outcomes With Risperidone Therapy in Patients With Serious Mental Illness. *Compr Psychiatry*. 1999;40:198-202.
29. Love RC, Conley RR, Kelly DL, Bartko JJ. A Dose-Outcome Analysis of Risperidone. *J Clin Psychiatry* 1999;60:771-5.
30. Benson K, Hartz AJ. A comparison of Observatial Studies and Randomized, Controlled Trials. *N Engl J Med* 2000;342:1878-86.

Correspondencia:

C. Udina

Servicio Psiquiatría. Hospital General de Cataluña
Gomera, s/n

08190 Sant Cugat del Vallés. Barcelona