

Risperidona en el tratamiento de pacientes psicóticos con abuso y dependencia de opiáceos

CASAS, M.*; GUTIÉRREZ, M.**; GIBERT, J.***; BOBES, J.****; RONCERO, C.* y OCTAVIO, I.*****

* Universidad Autónoma. Barcelona. ** Universidad del País Vasco. Bilbao. *** Universidad de Cádiz. **** Universidad de Oviedo. ***** Janssen Research Foundation. Madrid.

Risperidone in the treatment of psychotic patients with opiate abuse and dependence

Resumen

Introducción: Estudio abierto de 180 pacientes con trastorno psicótico y abuso y dependencia de opiáceos (CIE-10), se valoró la seguridad y la eficacia de risperidona durante seis meses. La dosis media utilizada fue 4,4 mg/día (DE: 2,41 mg/d; intervalo 0,5-12 mg/d).

Método: Los instrumentos para valorar la eficiencia de risperidona fueron ICG, BPRS y DAS-SV y la seguridad mediante la subescala UKU para efectos adversos neurológicos y la comunicación espontánea de efectos adversos.

Resultados: El tratamiento con risperidona mejoró la sintomatología y la discapacidad de los pacientes, observándose un descenso estadísticamente significativo en las puntuaciones medias de las escalas desde el primer mes de tratamiento. Disminuyeron los consumidores de opiáceos ilegales de un 39% en la visita basal a 18% en el mes 6. Se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) en la puntuación media de la subescala UKU desde la primera visita con respecto a la situación basal en la muestra total.

Risperidona fue bien tolerada por los pacientes que participaron en el estudio. De los 165 valorables únicamente 10 (6,1%) abandonaron el estudio por intolerancia, el 94% no sufrió ningún efecto adverso. Los notificados espontáneamente más frecuentes fueron: sintomatología extrapiramidal (3%) y ansiedad (1,8%).

Discusión: Risperidona mejoró la discapacidad, sintomatología y tolerabilidad de dichos pacientes. Estos resultados pueden significar un gran avance en el abordaje terapéutico de estos trastornos y, si se confirmara que risperidona puede favorecer la abstinencia, se iniciaría una nueva vía en el tratamiento de la patología dual.

Palabras clave: Risperidona. Tratamiento. Trastorno psicótico. Abuso de opiáceos.

Summary

Introduction: 180 psychotic patients with opiate dependence and abuse (ICD-10) were included in an open label study. The study objectives were to evaluate safety and efficacy of risperidone for a six month follow-up period. The total mean dose was 4.4 (SD: 2.4 mg/daily; range: 0.5-12 mg/daily).

Methods: BPRS, CGI and DDS-SV were used to assess efficacy and UKU subscale for neurological side effects and spontaneous reports for safety.

Results: Risperidone treatment improved symptoms, disability of the included patients with a significant reduction in the mean total scores of BPRS, CGI and DDS-SV observed from the first month of treatment onwards. Risperidone also reduced illegal opiate abuse patients from 39% basedate to 18% at month 6. There was a significant reduction ($p < 0.0001$) in the total UKU subscale for neurological side effects scores from visit 1 onwards for studied sample.

Risperidone was well tolerated by the study patients. From 165 eligible patients, just 10 (6.1%) discontinued treatment due to adverse reactions, 94% of the patients did not suffer any adverse event; the most frequent adverse events according spontaneous reports were extrapyramidal effects (3%) and anxiety (1.8%).

Discussion: Risperidone improved disability, psychotic symptoms and tolerability of these patients. Those results could mean an outstanding breakthrough in the treatment of these type of disorders and, if it is confirmed that risperidone can lead to abstinence, we would be before a new line of treatment for dual pathology.

Key words: Risperidone. Treatment. Psychotic disorder. Opiate abuse.

La influencia de las conductas adictivas sobre el inicio, curso y evolución de los trastornos mentales recibe cada vez mayor atención por parte de la Psiquiatría que contempla, impotente, cómo una gran parte de los pacientes, frecuentemente los mejor conservados, se inician en el consumo de una gran variedad de sustancias

psicotropas con alto potencial de abuso y dependencia. Actualmente, valorar el posible impacto de los consumos de sustancias no prescritas sobre las estrategias terapéuticas que van a ser utilizadas empieza a ser una necesidad ineludible en el momento de diseñar protocolos asistenciales y evaluar la efectividad de los tratamientos instau-

rados. Por ello, dado que no existe ninguna patología psíquica resistente al consumo de tóxicos y, por otra parte, las denominadas drogas provocan con muy elevada frecuencia reacciones psicopatológicas severas, desde el campo de la psiquiatría se ha iniciado un progresivo interés en el estudio de dichos trastornos comórbidos que se han agrupado bajo la denominación de trastornos duales o patología dual.

Dentro del amplio grupo de trastornos que pueden combinarse para conformar los diversos tipos de patología dual, la presentación simultánea de trastornos psicóticos y dependencia de opiáceos se presenta cada vez con mayor frecuencia (1, 2), dando lugar a un tipo de paciente extraordinariamente complicado y muy difícil de tratar, ya que el consumo de opiáceos suele enmascarar la sintomatología típica de los trastornos psicóticos, dificultando con ello el diagnóstico, generando conductas patológicas de automedicación y abocando al paciente al incumplimiento terapéutico y a la marginalización.

Los recursos asistenciales de que se dispone actualmente son altamente limitados en este tipo de patología comórbida.

Se ha descrito que la prevalencia de abuso de sustancias psicoactivas, incluyendo el alcohol, en pacientes esquizofrénicos puede llegar hasta el 50 o 65%, siendo la edad de inicio de la patología psicótica más temprana en pacientes adictos que en los que no lo son y pudiendo preceder en varios años la sintomatología esquizofrénica a la aparición del proceso adictivo (3). Existen claras evidencias de que los pacientes que presentan comorbilidad siguen un curso más crónico que los que presentan cada trastorno de forma independiente, ya que son resistentes a la mayoría de tratamientos instaurados, tienen mínima conciencia de enfermedad y presentan escaso seguimiento de la medicación prescrita (4). El comienzo de la sintomatología esquizofrénica suele preceder en varios años a la aparición del proceso adictivo (3). Sin embargo no se observan diferencias importantes en la severidad de la sintomatología entre los pacientes psicóticos abusadores de sustancias y los que no lo son. Parece existir, no obstante, una clara influencia en el inicio y desarrollo de la enfermedad en mujeres esquizofrénicas que consumen tóxicos. El curso, habitualmente más benigno en éstas, se agrava en las pacientes que consumen sustancias psicoactivas, mostrando una virulencia muy superior y facilitando la aparición de efectos adversos (5).

Las características asociadas con la comorbilidad de esquizofrenia y abuso de sustancias han sido revisadas por Scheller-Gilkey (6).

El perfil de los pacientes se correspondería con el de hombre joven, con una primera hospitalización más temprana de lo habitual, predominio de la sintomatología positiva sobre la negativa, mayor presencia de trastornos afectivos e intentos de suicidio, alta frecuencia de conductas violentas y poca observancia de las recomendaciones médicas. Otros autores también han reseñado que los pacientes esquizofrénicos con conductas de búsqueda

de sensaciones, impulsividad o personalidad antisocial son un subgrupo de alto riesgo para el abuso de sustancias (7, 8).

En general los pacientes con trastorno dual presentan peor cumplimiento terapéutico, peor respuesta al tratamiento y peor pronóstico que el resto de los pacientes psicóticos con un mayor número de recaídas que requieren hospitalización. Buena parte de la responsabilidad de esta tórpida evolución podría ser atribuida a la gran dificultad existente para lograr que el paciente acepte un tratamiento antipsicótico y lo siga correctamente.

Uno de los principales problemas a la hora de tratar a pacientes con patología dual con neurolépticos clásicos es la elevada incidencia de sintomatología extrapiramidal y de efectos adversos que presentan. Son muy diversas las hipótesis de trabajo manejadas para intentar explicar dicha mayor prevalencia de efectos indeseables en pacientes drogodependientes y aunque ninguna de ellas está totalmente comprobada, probablemente los fenómenos de hipersensibilización de los receptores dopamínicos provocados por todas las sustancias objeto de abuso y dependencia, o la mayor dosis de neuroléptico que precisan para controlar la sintomatología psicótica, sean las explicaciones más plausibles (9, 10). El intento de abordaje farmacológico de estos pacientes ha sido, pues, una tarea habitualmente abocada al fracaso hasta la aparición de los nuevos antipsicóticos que permiten el tratamiento de la sintomatología psicótica sin provocar molestos efectos adversos.

La risperidona, por sus características farmacodinámicas y farmacocinéticas, junto a su baja incidencia de efectos indeseables de tipo extrapiramidal (11-19), puede presentar notables ventajas respecto a las que ofrecen los neurolépticos clásicos en estos trastornos. Para verificar esta hipótesis, se ha efectuado el presente estudio con el fin de describir la eficacia, seguridad y tolerancia del tratamiento con risperidona en pacientes con abuso y dependencia de opiáceos y trastornos psicóticos.

MATERIAL Y MÉTODO

En un estudio abierto, observacional, postcomercialización, se incluyeron un total de 180 pacientes diagnosticados de trastorno psicótico y abuso y dependencia de opiáceos según criterios CIE-10, con el objeto de valorar la seguridad y eficacia de risperidona en estos pacientes durante un periodo de seis meses.

Los pacientes se incluyeron según las directrices para la realización de estudios de farmacovigilancia del Ministerio de Sanidad y Consumo (20): ausencia de eficiencia o intolerancia a la medicación previa y expectativas de beneficio y mejoría con el tratamiento con risperidona.

Para que el paciente fuera elegible para el estudio debía cumplir el criterio de estar en tratamiento ambulatorio en el momento basal. Constituían criterios de exclu-

TABLA I Pacientes estudio

	n	%
Pacientes reclutados	180	100
Pacientes excluidos	15	8,3
Pacientes valorados	165	91
Finalizan seguimiento	52	68

sión embarazo o lactancia, otras enfermedades mentales graves distintas a la psicosis, enfermedades neurológicas excepto Parkinson, otras enfermedades concomitantes graves y tratamiento con risperidona en los seis meses previos al comienzo del estudio.

La valoración de la psicopatología se realizó mediante la Escala Breve de Valoración Psiquiátrica (BPRS) e Impresión Clínica Global (CGI); se utilizó también la Escala Reducida para la valoración de la Discapacidad (DAS-SV). La seguridad se valoró mediante la subescala UKU para efectos adversos de tipo neurológico y la comunicación espontánea de cualquier otro efecto adverso. En cada visita se realizó un control toxicológico de orina para detectar el posible consumo de opiáceos, cocaína o cannabinoides.

Se recomendaron pautas de instauración de risperidona con 2 mg/día, debiendo aumentarse a criterio facultativo en 1-2 semanas hasta alcanzar la dosis óptima (entre 6-8 mg/día) y posteriormente individualizarla según las condiciones clínicas del paciente.

Se realizaron controles basal y cada mes hasta los seis meses de comenzado el tratamiento.

El análisis estadístico se realizó según el principio por intención de tratar. Se utilizó la prueba Wilcoxon para las comparaciones de las puntuaciones totales en las escalas BPRS y DDS (basal vs tres y seis meses) y CGI (basal vs 1, 2, 3, 4, 5 y 6 meses). Para detectar diferencias entre porcentajes se utilizó la prueba chi cuadrado de Pearson.

TABLA II Características sociodemográficas y clínicas de las muestras

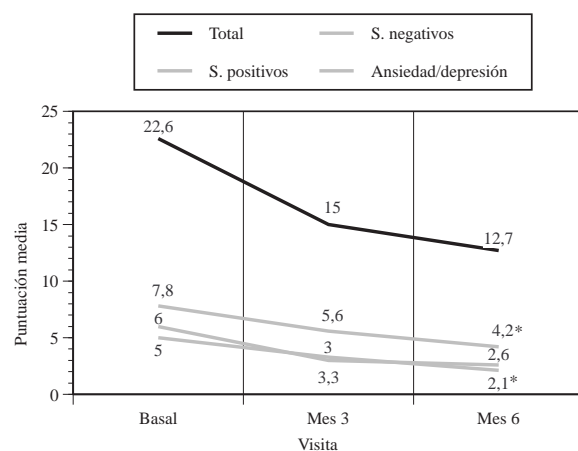
Características	(n= 165)	
Edad (media, DE)	29,8	5,7
Sexo (n, %)		
Varón	23	13,9
Mujer	23	13,9
Diagnósticos (n, %)		
Esquizofrenia		
Paranoide	52	31,5
Residual	11	6,7
Indiferenciada	11	6,7
Simple	7	4,2
Hebefrénica	2	1,2
Sin especificar	3	1,8
T. esquizoafectivo	10	6,1
T. personalidad		
Esquizotípico	16	9,7
Paranoide	13	7,9
Esquizoide	9	5,5
T. psicótico		
Agudo y transitorio	16	9,7
Otros	5	3
Sin especificar	4	2
T. ideas delirantes	6	3,6
Tiempo de evolución (media, DE)	6,3	5,4
Edad inicio enferm. (media, DE)		
Varones	23,3	5,9
Mujer	23,8	4,8
Tto. neuroléptico previo (n, %)		
Con tratamiento	93	56
Sin tratamiento	72	43

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

TABLA III Historia toxicológica

	N	%	Edad inicio	Frecuencia de consumo (porcentaje de pacientes que consumen)				N
				Diaria	Semanal	Mensual	> mensual	
Tabaco	156	94,5	14,0	93,6	0,6	0,6	5,1	
Alcohol	135	81,8	15,1	37,0	37,0	1,5	-	24,4
Cannabis	138	83,6	15,5	44,9	30,4	1,4	2,2	21,0
Estimulantes	66	40,0	18,0	7,6	43,9	10,6	12,1	25,8
Cocaína	111	67,3	20,0	18,9	25,2	18,9	10,8	26,1
Hipnosedantes	52	31,5	19,9	34,6	19,2	11,5	3,8	30,8
Heroína	155	93,9	20,0	62,6	10,3	2,6	3,2	21,3
Metadona	38	23,0	29,0	84,2	-	-	-	15,8
Otros opiáceos	20	12,1	23,0	10,0	25,0	25,0	-	40,0
Inhalantes	5	3,0	18,0	-	-	-	-	100
Otros	12	7,3	19,3	16,7	16,7	16,7	16,7	33,3



* Se hallaron diferencias estadísticamente significativas a lo largo del seguimiento para los cuatro grupos (Friedman; $p < 0,0001$).

FIG. 1.—Puntuaciones medias, subescalas y total escala BPRS.

RESULTADOS

Se incluyó un total de 180 pacientes, de los que quince (8,3%) se excluyeron del análisis estadístico por violaciones del protocolo. Cincuenta y dos pacientes (31,5%) abandonaron el estudio de forma prematura (tabla I) debido a incumplimiento/no colaboración ($n = 27$; 16,4%), ineficacia ($n = 6$; 3,6%), reingreso hospitalario ($n = 6$; 3,6%), intolerancia ($n = 4$; 2,4%) y otros ($n = 9$; 5,4%).

En la tabla II se detallan las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes que participaron en el estudio. Los pacientes del estudio tenían historia de consumo de heroína (93,9%) con frecuencia diaria (62,6%). También consumían otras sustancias, siendo las más frecuentes cannabis (83,6%), alcohol (81,8%) y cocaína (67,3%), detalladas en la tabla III.

La dosis media de risperidona en la visita basal fue 2,96 mg/día, aumentó hasta 4,94 mg/día en el mes 3, siendo al final del seguimiento 4,77 mg/día. La dosis media durante el estudio fue de 4,4 mg/día (DE: 2,41 mg/d; intervalo 0,5-12 mg/d). Con respecto a los tratamientos que, de forma concomitante, recibieron los pacientes durante el estudio, en un 42,4% de los casos ($n = 70$), los pacientes se mantuvieron en monoterapia; un 33,3% ($n = 55$) requirió ansiolíticos; 25 pacientes (15,2%) necesita-

TABLA IV Porcentaje de pacientes según reducción de BPRS 20, 30, 40 y 50%

	Mes 3	Mes 6
BPRS $\geq 20\%$	61,2%	72,7%
BPRS $\geq 30\%$	50,3%	64,2%
BPRS $\geq 40\%$	42,2%	55,8%
BPRS $\geq 50\%$	30,3%	49,7%

TABLA V Puntuaciones medias subescalas y total escalada DAS

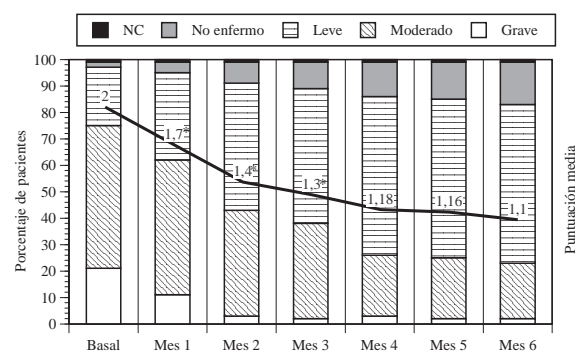
	Basal	Mes 3	Mes 6
Discapacidad global	48	37,9*	33,3*
Cuidado pers. y supervivencia	33,6	27*	23,7*
Funcionamiento ocupacional	50,5	41*	36,2*
Funcionamiento en familia	49	38,2*	33,8*
Comportamiento social	48,3	39,7*	33,9*

* Descenso significativo entre la puntuación basal y la final, $p < 0,0001$ (Wilcoxon). Tendencia al descenso significativa, $p < 0,0001$ (Friedman). Hubo diferencias significativas con respecto a la vista basal a partir del mes 3 en los cinco casos (w : $p < 0,0001$).

ron hipnóticos; naltrexona en un 10,3% ($n = 17$); un 10,3% de los pacientes ($n = 17$) recibió antidepresivos y otros fármacos el 17,4% ($n = 29$).

Las puntuaciones totales medias de la escala BPRS fueron 22,6 en la evaluación basal, 15,4 a los tres meses y 12,7 a los seis, cambios estadísticamente significativos ($p < 0,0001$). También se observaron diferencias significativas ($p < 0,0001$) en las subescalas de sintomatología positiva, negativa, y ansiedad/depresión (Fig. 1). En la tabla IV se encuentran los porcentajes de pacientes que mejoran su puntuación en la escala BPRS en un 20, 30, 40 y 50%. Se observa que prácticamente la mitad de los pacientes que participaron en el estudio disminuyen en un 50% su puntuación basal en la escala BPRS al final de los seis meses de tratamiento.

La discapacidad de los pacientes evaluada con la escala DAS-SV (tabla V) también experimentaron mejoras significativas. Las diferencias observadas en las puntuaciones medias de esta escala y subescalas que la componen fueron estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) a partir del mes 3 con respecto a la basal y durante todo el estudio, mejorando la puntuación media de discapacidad global de 48 al inicio del estudio a 33,3 tras seis meses de tratamiento.



* A partir de la visita 1 se hallaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la basal ($p < 0,0001$). Se observó una tendencia al descenso estadísticamente significativo durante el estudio (Friedman $p < 0,0001$).

FIG. 2.—Puntuaciones medias ICG.

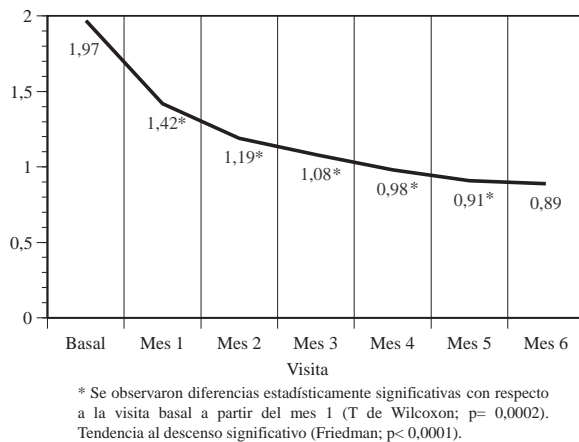


FIG. 3.—Puntuaciones escala UKU.

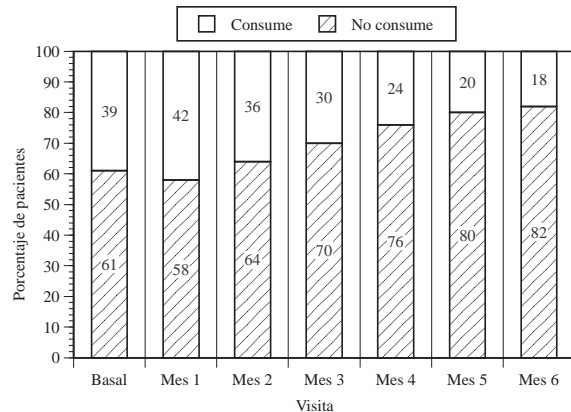
Estas mejoras significativas en la psicopatología y discapacidad también se vieron reflejadas en la puntuación total de la escala ICG ($p<0,0001$) desde el primer mes de comenzado el tratamiento y durante todas las visitas (Fig. 2).

Risperidona fue un fármaco bien tolerado por los pacientes que participaron en el estudio. De los 165 pacientes incluidos, únicamente 10 (6,1%) abandonaron el estudio de forma prematura por intolerancia. Durante los seis meses de tratamiento con risperidona, el 94% de los pacientes no sufrió ningún efecto adverso; el 6% restante presentó una o más reacciones adversas. Los efectos adversos notificados espontáneamente fueron sintomatología extrapiramidal (3,0%), ansiedad (1,8%), somnolencia (1,2%) y aumento de peso (1,2%), entre otros.

Para valorar los efectos adversos de tipo extrapiramidal que podían padecer los pacientes se utilizó la subescala UKU para efectos adversos de tipo neurológico. La sintomatología extrapiramidal mejoró significativamente a lo largo de los seis meses que duró el tratamiento con risperidona. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,005$) en la puntuación total de la subescala UKU desde el primer mes de comenzado el tratamiento (Fig. 3). Las mejoras también fueron estadísticamente significativas para todos los ítems de esta subescala, sin alcanzar significación en el caso de la discinesia.

Se realizó un subanálisis estadístico de los resultados correspondientes a los pacientes en programa de mantenimiento con metadona ($n=63$) y aquellos que no se encontraban en este programa ($n=94$). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el comportamiento de estos dos subgrupos en ningún parámetro de evaluación (eficacia y tolerancia).

Durante los seis meses del estudio se observó un descenso estadísticamente significativo ($p<0,0001$) en el número total de pacientes consumidores de opiáceos, desde un 39% en la visita basal a 18% en el mes 6 (Fig. 4). No se detectaron diferencias significativas entre los subgrupos con y sin programa de deshabituación con metadona.



Se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la visita basal a partir del mes 4, $p=0,017$ (Mc-Nemar). La tendencia al descenso en el porcentaje de pacientes consumidores de opiáceo resultó ser estadísticamente significativa, $p<0,0001$ (Cochran's).

FIG. 4.—Porcentaje de pacientes consumidores de opiáceos durante el estudio.

DISCUSIÓN

El tratamiento con risperidona a medio plazo (seis meses) parece mostrarse efectivo en pacientes con abuso y dependencia de opiáceos y trastornos psicóticos, según se desprende de los valores obtenidos en la escala BPRS global, que disminuyeron significativamente hasta un 50%, con un alto porcentaje de respondedores y de la CGI que indicó una mejoría clínica significativa durante todo el período de seguimiento. Asimismo, la escala DAS mostró un incremento de la capacidad de adaptación y una normalización del funcionamiento sociofamiliar de estos pacientes.

La tolerancia del fármaco fue muy elevada y los efectos secundarios de tipo extrapiramidal se presentaron en un número muy reducido de pacientes, siendo el más frecuente de ellos la hipocinesia que, sin embargo, mejoró claramente durante los seis meses de ejecución del estudio. Ello es de especial importancia en los enfermos con patología dual, ya que facilita que hagan un adecuado cumplimiento del tratamiento prescrito, como se constata en el presente trabajo en el que 110 del total de 165 pacientes han seguido regularmente la medicación durante los seis meses de duración del estudio.

Un dato altamente esperanzador es que el estudio muestra claros indicios de que el tratamiento con risperidona disminuyó el consumo de tóxicos de estos pacientes, independientemente del programa de mantenimiento en el que se encontraran. Ello estaría de acuerdo con las hipótesis teóricas que sostienen que los consumos compulsivos y los procesos de recaída en los hábitos tóxicos están directamente relacionados con fenómenos de neuroadaptación del sistema de neurotransmisión dopaminérgico (21) que, con la risperidona, experimentaría una progresiva regulación.

Según la hipótesis de la automedicación (9) los efectos psicótropos de las drogas pueden ser utilizados por los pacientes esquizofrénicos con varios objetivos. El primero puede ser el intentar aliviar los síntomas de la enfermedad; el segundo, mejorar el estado de ánimo depresivo o disfórico; el tercero, muy frecuente, para contrarrestar los efectos adversos provocados por el tratamiento farmacológico instaurado. En el caso de un trastorno dual psicótico con consumos de opiáceos, es aceptable que se cumplan los dos primeros objetivos, pues los opiáceos poseen una marcada actividad antipsicótica y timoléptica. La única posibilidad teórica de mantener la abstinencia en estos pacientes después de un proceso de desintoxicación sería, pues, conseguir una remisión de la sintomatología psicótica, lo cual implicaba, hasta hace poco tiempo, el tratamiento con fármacos neurolépticos. Sin embargo, la experiencia clínica indica claramente que los neurolépticos clásicos no son aceptados por este tipo de pacientes, que se quejan amargamente de algias musculares, rigidez y temblor, efectos adversos que les obliga a interrumpir el tratamiento, con lo cual, al reaparecer la sintomatología psicótica, se ven abocados a reiniciar el consumo de opiáceos en un intento de automedicación.

La introducción de los nuevos antipsicóticos atípicos, como la risperidona, con capacidad para bloquear de forma más selectiva los receptores dopaminérgicos mesolímbicos y con actividad sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT₂, lo que le confiere un perfil antipsicótico incisivo con mínima presentación de efectos indeseables puede significar un gran avance en el abordaje terapéutico de estos trastornos. Si, además, se confirmara la observación de que la risperidona puede favorecer la abstinencia retrasando o evitando las recaídas, se estaría iniciando una nueva vía en el tratamiento de la patología dual, psicótica y adictiva, que podría ofrecer relevantes resultados a corto plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Limbeek JV, Wouters L, Kaplan CD, Geerlings PJ, Alem VV. Prevalence of psychopathology in drug-addicted Dutch. *J Subst Abuse Treat* 1992;9:43-52.
2. Shaner A, Khalsa M, Roberts L, Wilkins J, Anglin D, Hsieh S. Unrecognized cocaine used among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993;150:758-62.
3. Batel P. Addiction and schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2000;15:115-22.
4. Laudet AB, Magura S, Vogel HS, Knight E. Recovery challenges among dually diagnosed individuals. *J Subst Abuse Treat* 2000;18:321-9.
5. Gearon JS, Bellack AS. Sex differences in illness presentation, course and level of functioning in substance-abusing schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2000;43:65-70.
6. Scheller-Gilkey G, Lewine RJ, Claudle J, Brown FW. Schizophrenia, substance use, and brain morphology. *Schizophr Res* 1999;35:113-20.
7. Rabinowitz J, Bromet EJ, Lavalle J, Carsson G, Kovasznay B, Schwartz JE. Prevalence, severity of substance use disorders and onset of psychosis in first-admission psychotic patients. *Psychol Med* 1998;15:1411-9.
8. Liraud F, Verdoux H. Which temperamental characteristics are associated with substance abuse use in subjects with psychotic and mood disorders? *Psychiatry Res* 2000;93:63-72.
9. Casas M, Pérez de los Cobos J, Salazar I, Tejero A. Las conductas de automedicación en drogodependencias. En: Casas M, coord. *Trastornos psíquicos en las toxicomanías*. Ediciones en Neurociencias 1992:291-304.
10. Salokangas RK, Saarijarvi S, Taiminen T, Lehto H, Niemi H, Ahola V. Effect of smoking on neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;23:55-60.
11. Nair NPV, and the Risperidone Study Group. Therapeutic equivalence of risperidone given once daily and twice daily in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:103-10.
12. Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan GW, et al. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:25-40.
13. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:825-35.
14. Peuskens J. on behalf of the Risperidone Study Group. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: A multi-national, multicentre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry* 1995;166:712-26.
15. Chouinard G, Arnott W. Clinical review of risperidone. *Am J Psychiatry* 1993;38(Supl 3):S89-95.
16. Marder SR, Meibach RD. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:825-35.
17. Editorial. Risperidone in schizophrenia. *BMJ* 1994;308:1311-2.
18. Remington G. Clinical considerations in the use of risperidone. *Can J Psychiatry* 1993;38(Supl 3):S96-100.
19. Livingston MG. Risperidone. *Lancet* 1994;343:457-60.
20. 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.
21. Casas M, Prat G, Santís R. Trastornos por dependencia de sustancias psicótropas. En: Cervilla JA, García-Ribera C. *Fundamentos biológicos en psiquiatría*. Barcelona: Masson; 2000. p. 269-81.

Correspondencia:
Miguel Casas Brugué
Servicio de Psiquiatría
Hospital General Universitari Vall d'Hebrón
Paseo Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona