

Revisión del tratamiento de la esquizofrenia en individuos con abuso de drogas

RUBIO VALLADOLID, G.* y CASAS BRUGUÉ, M.**

* Departamento de Psiquiatría, Universidad Autónoma, Madrid. ** Departamento de Psiquiatría, Universidad Autónoma, Barcelona.

Treatment of schizophrenia in subjects with substance use disorders: A review

Resumen

Introducción: Los pacientes diagnosticados de esquizofrenia tienen una elevada comorbilidad para los trastornos por uso de sustancias. Por el contrario, no son frecuentes los estudios sobre la eficacia de los antipsicóticos en la psicopatología de estos pacientes y en las repercusiones sobre el consumo de drogas.

Metodología: Se analizan los estudios publicados en los últimos diez años incluidos en Medline, sobre el tratamiento farmacológico de los pacientes con trastornos esquizofrénicos y abuso de sustancias.

Resultados: De los 17 estudios, la mayor parte eran prospectivos de muestras pequeñas (< 30 pacientes, cinco trabajos) o estudios de casos (siete artículos). Los objetivos señalados eran evaluar la eficacia sobre la sintomatología de la esquizofrenia (siete estudios) y la influencia del tratamiento sobre el consumo de drogas (seis estudios). Los antipsicóticos más estudiados eran los atípicos (12/17). Estos fármacos eran eficaces en reducir la clínica de los pacientes y tenían pocos efectos secundarios. Los antipsicóticos atípicos conseguían además reducir el consumo de drogas de abuso entre el 66-75% de los pacientes.

Conclusiones: Pese a los problemas metodológicos subyacentes en los estudios, los hallazgos apuntan a que los antipsicóticos atípicos pueden ser el tratamiento de elección en estos pacientes.

Palabras clave: Esquizofrenia. Abuso de sustancias. Tratamiento. Antipsicóticos atípicos.

Summary

Background: Schizophrenic patients have a high comorbidity with substance use disorders. However, there are few studies on the efficacy of antipsychotics on psychopathology and on their repercussions on substance abuse.

Methods: All studies about pharmacological treatment of schizophrenic patients with substance abuse, included in Medline over the last ten years were analyzed.

Results: Of the 17 studies reviewed, most were prospective with small samples (< 30 patients, 5 studies) or case reports (7 studies). Objectives were to assess the efficacy on schizophrenic symptoms and the effect of the treatment on substance use. Atypical antipsychotics were the most studied. These pharmacological agents were effective at reducing symptoms and had few side effects. They also managed to reduce substance abuse in 66-75% of patients.

Conclusions: In spite of underlying methodological problems of these studies, the findings suggest that atypical antipsychotics could be the treatment of choice in these patients.

Key words: Schizophrenia. Substance Abuse. Treatment. Atypical antipsychotics.

El abuso de drogas por parte de los sujetos diagnosticados de esquizofrenia es un hecho frecuente. Se considera que alrededor del 50% de estos pacientes tiene importantes problemas debidos al alcohol y otras drogas, comparados con el 12% de la población general (1). El abuso de drogas en esta población se ha asociado a un inicio más temprano, mayor número de exacerbaciones, más ingresos hospitalarios, peor funcionamiento social, legal y familiar, refractariedad al tratamiento antipsicótico, y falta de cumplimiento terapéutico (2, 3).

La importancia de determinar el tratamiento específico en estos pacientes se debe al impacto que el consumo de drogas tiene sobre el curso de la enfermedad. La inclusión de los nuevos antipsicóticos ha abierto un interesante campo de investigación. De ahí que los objetivos de este estudio hayan sido: recoger todos los artículos en los que se haya determinado la eficacia del tratamiento antipsicótico en los pacientes esquizofrénicos con abuso de drogas; analizar los resultados y discutir los hallazgos más relevantes.

TABLA I Estudios sobre tratamiento farmacológico de la esquizofrenia en pacientes con abuso de drogas

Referencia	Tipo de dependencia	Características del estudio	Neuroléptico utilizado
Bowers et al, 1990 (4)	Abuso de drogas	Estudio transversal en 35 pacientes, para determinar la eficacia del tratamiento en la reducción de la psicopatología.	Haloperidol y perfenazina
Buckley et al, 1994 (5)	Abuso de drogas	Estudio retrospectivo en 29 pacientes para determinar la influencia del antipsicótico sobre el consumo de drogas. Un total de 15/22 redujeron el consumo de drogas de abuso.	Clozapina
Yovel y Opler, 1994 (6)	Cocaína	Estudio de casos (n= 1). La clozapina era eficaz en disminuir el deseo de consumir cocaína en un paciente varón, de 37 años, diagnosticado de trastorno bipolar.	Clozapina
Albanese et al, 1994 (7)	Abuso de drogas/alcohol	Estudio de casos (n= 2). Se trataba de dos varones de 40 años de edad, diagnosticados de esquizofrenia y alcoholismo, en un caso, y de esquizofrenia y abuso de sustancias, en el otro. En ambos la clozapina redujo el deseo de consumir drogas.	Clozapina
Marcus y Snyder, 1995 (8)	Dependencia de nicotina y abuso de drogas	Estudio de casos (n= 13) en los que 11 pacientes dejaron de consumir drogas de abuso tras el tratamiento.	Clozapina
McEvoy et al, 1995 (9)	Dependencia de la nicotina	Estudio doble ciego, con 12 pacientes, para determinar la influencia del tratamiento sobre el consumo de nicotina.	Clozapina
Soyka y Sand, 1995 (10)	Dependencia del alcohol	Estudio de casos (n= 1). El antipsicótico redujo el consumo de alcohol en un varón de 25 años diagnosticado de esquizofrenia y dependencia alcohólica.	Flupentixol decanoato
Huang, 1996 (11)	Dependencia del alcohol	Estudio de siete pacientes diagnosticados de esquizofrenia y dependencia del alcohol. Se observó una disminución del consumo en los tres meses de seguimiento.	Risperidona
Misra y Kofed, 1997 (12)	Abuso de metanfetamina	Estudio de casos (n= 1). El fármaco fue eficaz en el tratamiento de la psicosis tóxica por la sustancia de abuso.	Risperidona
Soyka, Wegner y Moeller, 1997 (13)	Dependencia del alcohol	Varón de 33 años con alucinosis alcohólica. Sus síntomas desaparecieron con 6 mg/día de risperidona y dejó de beber alcohol.	Risperidona
Conley et al, 1998 (14)	Abuso de drogas	Estudio prospectivo en 60 pacientes para determinar la eficacia sobre la clínica psiquiátrica y tolerabilidad del antipsicótico.	Olanzapina
Levin et al, 1998 (15)	Abuso de cocaína	Estudio de casos abierto y prospectivo, en ocho pacientes, para determinar la efectividad en la reducción del consumo de cocaína. Un total de 6/8 dejaron el consumo.	Flupentixol
Buckley, 1998 (16)	Abuso de drogas	Estudio de casos (n= 1). El antipsicótico redujo el consumo de drogas en un paciente, varón de 34 años de edad, diagnosticado de esquizofrenia resistente.	Clozapina
Casas, 1998 (17)	Dependientes de opiáceos atendidos en dispositivos para drogodependientes	Estudio prospectivo de seis meses, con 165 pacientes diagnosticados de trastornos psicóticos y dependientes de opiáceos para determinar la eficacia en la psicopatología, tolerabilidad y sus efectos sobre el consumo de opiáceos ilegales. Al final del seguimiento permanecían en el estudio 113. De éstos, únicamente el 18% seguían consumiendo opiáceos ilegales.	Risperidona
Gerding et al, 1999 (18)	Abuso de drogas	Estudio prospectivo, en 26 pacientes, para determinar la eficacia del tratamiento sobre la psicopatología.	Haloperidol decanoato y Flufenacina
Zimmet et al, 2000 (19)	Abuso de drogas	Estudio retrospectivo en 43 pacientes para evaluar la eficacia sobre la reducción del consumo de drogas y prospectivo en 15 pacientes. Un total de 45/58 redujeron el consumo de drogas de abuso.	Clozapina
Drake et al, 2000 (20)	Abuso/dependencia del alcohol	Estudio retrospectivo en 36 pacientes para determinar la eficacia sobre la psicopatología y la influencia en el consumo de drogas. Un total de 28/36 disminuyeron el consumo de drogas de abuso.	Clozapina

MATERIAL Y METODOLOGÍA

Se han seleccionado a través de Medline todos los artículos contenidos en dicha base de datos desde 1990 hasta la actualidad y que incluyeran entre las palabras clave: esquizofrenia, abuso de drogas, tratamiento. Posteriormente se han elegido aquellos en los que se abordase el tratamiento farmacológico de los pacientes diagnosticados de trastornos esquizofrénicos.

RESULTADOS

Se han seleccionado un total de 17 referencias (tabla I), de las cuales 16 están publicadas y una de ellas pendiente de publicar (4-20). Con relación a las características de los estudios, siete eran de casos únicos o con series inferiores a diez casos, cinco incluyeron muestras comprendidas entre 10-30 pacientes, y otros cinco con mayor número de pacientes. Los diez estudios con mayor número de pacientes eran abiertos prospectivos (4, 8, 14, 15, 17, 18), o retrospectivos (5, 19, 20). Un único estudio era doble ciego de clozapina frente a placebo (9).

Dos eran los principales objetivos de los estudios con mayor número de pacientes: a) evaluar la eficacia del tratamiento antipsicótico en la resolución de la sintomatología psicótica (4, 5, 9, 14, 17, 18, 20); b) determinar la capacidad para disminuir el consumo de drogas (5, 8, 9, 15, 17, 20). En todos los casos, los antipsicóticos atípicos eran eficaces en la resolución de la sintomatología negativa y positiva, y tenían escasos efectos secundarios. Por lo que respecta a su capacidad para disminuir el consumo de drogas, el porcentaje de pacientes que reducía o dejaba de consumir la sustancia de abuso era del 75% en los tratados con clozapina (99 de 131 pacientes), del 53% en los tratados con risperidona (29 de 54 pacientes) y del 75% con flupentixol (seis de ocho pacientes). En sólo tres estudios (9, 15, 17) se realizaron determinaciones biológicas para comprobar la fiabilidad de los resultados. En los demás se utilizaban los autoinformes (5, 8, 15, 20).

La mayor parte de los pacientes estaban diagnosticados de esquizofrenia resistente (4, 5, 14, 18-20), o de trastornos psicóticos atendidos en dispositivos asistenciales para drogodependientes (17).

Por sustancias, se estudiaron de manera inespecífica la acción del antipsicótico sobre las drogas ilegales (cannabis, cocaína y opiáceos) (5, 7, 9, 14, 16, 18, 19) y de forma específica sobre el consumo de cocaína (6, 15), heroína (17), nicotina (8, 9) metanfetamina (12) y alcohol (10, 11, 13).

Según el antipsicótico utilizado, como puede verse en la tabla 1, el mayor número de referencias es para la clozapina (8 estudios), seguido de risperidona (cuatro estudios), haloperidol (dos estudios), flupentixol (dos estudios), y de perfenazina, flufenazina y olanzapina (un estudio). El mayor número de pacientes incluidos han sido tratados con risperidona (189 pacientes), siguiéndole la clozapina (137 pacientes); y olanzapina (60 pacientes).

Estudios con clozapina. Se han publicado cuatro importantes trabajos abiertos (5, 8, 19, 20) y uno doble ciego con distintas dosis de clozapina (9). Generalmente se trataba de sujetos diagnosticados de esquizofrenia resistente al tratamiento a los que se les incluía en un régimen de tratamiento con clozapina (5, 8, 19, 20). De forma retrospectiva se evaluaban las diferencias entre los sujetos que abusaban de drogas frente a quienes no tenían ese diagnóstico. Las dosis medias de clozapina eran de 400 mg/día y los períodos de seguimiento de 0,5-3 años. En dichos estudios se concluía que clozapina era un antipsicótico tan eficaz en este grupo de sujetos como entre los que no abusaban de drogas (5, 19, 20). Su capacidad para disminuir el consumo de sustancias de abuso era del 66-84% frente al 34% de los sujetos tratados con otros antipsicóticos (20). Como se trataba de estudios retrospectivos era difícil interpretar los factores relacionados con la disminución del abuso de sustancias, aunque se asoció al hecho de tomar dosis terapéuticas (9); disminución de la clínica psiquiátrica (5, 19) y de reducción de los síntomas negativos (20).

En los estudios de casos, el tratamiento con clozapina en sujetos diagnosticados de esquizofrenia había conseguido que los consumos de cocaína (6), alcohol (7) y diferentes drogas disminuyese (16).

Estudios con risperidona. El estudio con mayor número de pacientes incluido es el de Casas (18). Se trataba de un estudio abierto y prospectivo de seis meses de seguimiento, para evaluar la eficacia y tolerabilidad del fármaco en dependientes de opiáceos, diagnosticados además de trastorno psicótico, según la CIE-9. Inicialmente se incluyeron 180 pacientes, de los que 142 eran varones. La media de edad de la muestra era de $29,8 \pm 5,7$ años, y los diagnósticos de los que finalmente se obtuvieron datos fueron: esquizofrenia ($n=86$), trastorno esquizotípico ($n=16$), trastorno psicótico agudo y transitorio ($n=16$), trastorno paranoide de la personalidad ($n=13$), trastorno esquizoafectivo ($n=10$), otros ($n=24$). La dosis de risperidona utilizada fue de 4-8 mg/día (media $4,4 \pm 2,4$). Un total de 113 permanecieron en el estudio hasta su finalización. Durante el seguimiento hubo una disminución de la sintomatología medida en la BPRS (Brief Rating Scale) y de las conductas disruptivas (Aberrant Behaviour Checklist, ABC). La valoración en la Impresión clínica global indicaba un importante nivel de eficacia y además se produjo un bajo porcentaje de efectos secundarios. Por lo que respecta al consumo de opiáceos ilegales, determinados mediante analíticas de orina, al inicio del estudio el 39% se encontraban consumiendo opiáceos ilegales, mientras que tras seis meses de tratamiento, únicamente el 18% continuaban consumiéndolos. Estos datos confirmaban la eficacia del tratamiento en este tipo de población y el efecto de risperidona sobre la disminución de las conductas adictivas.

Misra y Kofed (12) han señalado la eficacia de risperidona en el tratamiento de la psicosis inducida por metanfetamina y en otros se ha puesto de manifiesto su capacidad para disminuir el consumo de alcohol (11, 13).

Estudios con olanzapina. Conley et al (14) llevaron a cabo un estudio abierto de siete semanas de duración en el que fueron incluidos 60 pacientes diagnosticados de esquizofrenia resistente. El 38% (n= 23) tenía además un diagnóstico adicional de abuso de drogas (74% abuso de alcohol, 26% abuso de cannabis, 17% de PCP, 13% de cocaína y 9% de múltiples drogas). La dosis máxima de olanzapina que recibieron era de 25 mg/día. Las evaluaciones basales con la SPRS (Brief Rating Scale), SANS (Scale for Assessment of Negative Syndrome) y la Impresión Clínica Global, indicaban que el grupo de pacientes con abuso de drogas tenía menos sintomatología negativa y puntuaciones más bajas en la impresión clínica global. Ambos grupos tuvieron una respuesta parecida y el dato más relevante era la escasa incidencia de efectos secundarios. Los autores no determinaron los efectos del antipsicótico sobre el consumo de drogas.

Estudios con otros antipsicóticos. Bowers et al (4) analizaron la respuesta a dosis fijas de haloperidol (0,2 mg/k/día) y perfenazina (0,5 mg/k/día) en 35 pacientes varones diagnosticados de trastorno psicótico agudo (13 con haloperidol y 22 con perfenazina). Intentaban evaluar la influencia de haber consumido drogas (LSD, Cannabis) sobre la respuesta al tratamiento. Concluían que el grupo de pacientes con historia de abuso de drogas tenían una peor respuesta al tratamiento. Tomando como variable dependiente la respuesta al tratamiento e introduciendo el resto de variables estudiadas en un modelo de regresión, entraron en el modelo la edad de comienzo de los síntomas psicóticos y las concentraciones de ácido homovalínico al inicio del estudio. Los autores sugerían, ya que no estaba demostrado, que la relación del uso de drogas con la peor respuesta terapéutica podría estar mediada por los efectos de la droga sobre las concentraciones en plasma de ácido homovalínico.

Levin et al (15) utilizaron flupentixol en ocho pacientes diagnosticados de esquizofrenia y abuso de cocaína. Era un estudio abierto de 10 semanas de seguimiento (cuatro en régimen de ingreso y otras ambulatoriamente) en que se alcanzaron dosis de 40 mg de decanoato cada dos semanas. Comparando los análisis toxicológicos previos al estudio, con los resultados de las seis semanas de tratamiento ambulatorio, el porcentaje de analíticas positivas a cocaína se había reducido en un 28%, y el 75% de los pacientes refería haber disminuido su consumo. Soyka y Sand (10) también señalaban la eficacia de este antipsicótico en disminuir el consumo de alcohol en otro paciente diagnosticado de esquizofrenia y de dependencia alcohólica.

Gerdin et al (18) analizaron retrospectivamente durante un período de dos años las incidencias de un grupo de 26 pacientes diagnosticados de esquizofrenia y que estaban siendo tratados con haloperidol depot o flufenazina. El 46% de estos pacientes recibieron además un diagnóstico de dependencia de sustancias. Los autores asociaban el consumo de drogas con mayor número de ingresos y de exacerbaciones. No se aportaban datos sobre la eficacia de estos antipsicóticos en la reducción del consumo de las respectivas drogas de abuso.

DISCUSIÓN

Las principales conclusiones de esta revisión pueden resumirse en los siguientes puntos: a) Los estudios realizados hasta ahora presentan importantes problemas metodológicos. b) La mayor parte de estudios han utilizado antipsicóticos atípicos. c) Los antipsicóticos atípicos han demostrado su eficacia en el tratamiento de la sintomatología positiva, negativa y eran bien tolerados. d) Los antipsicóticos atípicos eran útiles en conseguir la reducción del consumo de las drogas de abuso.

Las limitaciones metodológicas más relevantes han sido: la inclusión de muestras pequeñas; de pacientes diagnosticados, mayoritariamente, de esquizofrenia resistente; que salvo en un estudio no había grupo control y que la información sobre el consumo de drogas se había obtenido, en su mayor parte, de forma retrospectiva y basada en autoinformes. De forma genérica se ha determinado la influencia del tratamiento antipsicótico sobre la droga ilegal de la que abusaba el paciente, prestando menos importancia a nicotina o xantinas. No resulta difícil explicar las carencias metodológicas de los estudios revisados, si se tienen en cuenta las dificultades en el tratamiento de estos pacientes. Habitualmente la presencia de un diagnóstico dual suele ser motivo de exclusión en estudios controlados donde se intenta establecer la eficacia y tolerabilidad de un nuevo fármaco antipsicótico; de ahí que sea prácticamente imposible obtener datos de este subgrupo de pacientes esquizofrénicos. Otra fuente de dificultades procede del hecho de que los sujetos dependientes de sustancias abandonan frecuentemente los programas de tratamiento psiquiátrico, ya sea por la mayor frecuencia de ingresos en unidades de hospitalización, o por falta de adherencia terapéutica (3, 21). Por último, estos pacientes suelen recibir atención sanitaria en la red de salud mental o en los dispositivos específicos para drogodependientes, aunque con importantes problemas de coordinación (22). Esta situación es una dificultad más, que se une a las señaladas anteriormente.

La utilización preferencial de los antipsicóticos atípicos en estos pacientes se ha derivado de que muchos de ellos estaban diagnosticados de esquizofrenia resistente, lo que ha permitido que hayan sido tratados, desde hace años, con clozapina. Los efectos de este antipsicótico y de otros atípicos sobre la clínica de la esquizofrenia, tanto la reducción de síntomas negativos como positivos, la carencia de síntomas extrapiramidales y la reducción en el consumo de sustancias de abuso, ha posibilitado profundizar en la teoría de la automedicación y en los puntos en común de la neurobiología de ambos trastornos. Como más adelante señalaremos, la eficacia de estos fármacos en los sujetos diagnosticados de esquizofrenia y abuso de sustancias ha propiciado que la mayor parte de estudios se hayan realizado con antipsicóticos atípicos.

Pese a los problemas metodológicos, los resultados de la revisión son coincidentes con que los antipsicóticos atípicos son fármacos eficaces en la reducción de la sintomatología positiva y negativa, así como bien tolerados. Los trabajos de Casas (17), Conley et al (14) y Drake

et al (20), han evidenciado la excelente tolerabilidad de clozapina, risperidona y olanzapina. Además, las dosis de antipsicóticos utilizadas se encontraban en un rango similar a las utilizadas en pacientes esquizofrénicos sin abuso de sustancias. Estos resultados contrastan con los de otros estudios donde se señalaba que los pacientes diagnosticados de esquizofrenia y abuso de drogas recibían mayores dosis de antipsicóticos típicos y presentaban más efectos extrapiramidales (23). Por todo esto, algunos autores han apuntado que los antipsicóticos atípicos deberían considerarse la estrategia de elección en estos pacientes (24, 25). La cuestión, a nuestro juicio, que debería de plantearse en próximos estudios metodológicamente más depurados, es qué antipsicótico atípico es más eficaz según el tipo de sintomatología y de droga de abuso utilizada por el paciente.

No pueden extraerse conclusiones consistentes sobre las causas por las que estos pacientes disminuían el consumo de drogas. En los trabajos en los que se ha analizado dicha relación parece deberse a la reducción de los síntomas positivos y negativos (5, 9, 19, 20). Desde esta óptica, los nuevos antipsicóticos, debido a sus acciones sobre mecanismos dopaminérgicos y serotoninérgicos, parecen ser la alternativa más adecuada para el tratamiento de estos pacientes, ya que pueden contribuir a disminuir el consumo de drogas por diferentes vías. De manera sucinta, se ha señalado que los pacientes diagnosticados de esquizofrenia tienden a utilizar las drogas de abuso más frecuentemente que la población general, en un intento de disminuir sus estados de disforia (5, 26); los síntomas positivos y negativos de la enfermedad (20, 27); los déficits cognitivos de la esquizofrenia o secundarios a los psicofármacos (28), o en un intento de incrementar la hipoactividad dopaminérgica mesocortical y paliar la anhedonia asociada a dicha situación (24). También es posible que un subgrupo de estos pacientes presenten mayor riesgo debido a la presencia de rasgos psicopáticos o de búsqueda de lo novedoso, modulados por los sistemas serotoninérgicos y dopaminérgicos respectivamente. La utilización de los nuevos antipsicóticos, parece justificarse por sus acciones sobre síntomas negativos y positivos, presentar un bajo perfil de efectos secundarios y mejorar los déficits cognitivos.

Fuera del contexto de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia, se ha indicado que los antipsicóticos atípicos pueden disminuir el consumo de sustancias de abuso por diferentes mecanismos: a) sus acciones sobre las vías dopaminérgicas mesocorticolímbicas; b) su capacidad para no provocar una importante sensibilización dopaminérgica de receptores D-2 (up-regulation) en esas vías y; c) por la mejora de la capacidad cognitiva en pacientes esquizofrénicos. Se ha hipotetizado que el efecto biológico primario de las drogas, en estos pacientes, está relacionado con la estimulación del sistema de recompensa, que transitoriamente mejoraría el tono de encendido agudo o brusco de la vía mesocortical (29). Según diferentes autores, antipsicóticos como la clozapina, que bloquean los receptores 5-HT_{2C} y antagonizan débilmente los receptores D₂, tienden a producir un aumento del en-

cendido agudo de las neuronas de la vía mesocortical. Además sus efectos sobre receptores alfa-1 y D-2 producen una disminución del encendido agudo en las proyecciones mesolímbicas que están sobreactivadas (30, 31). Por último, los efectos sobre los receptores alfa-2 provocan una disregulación del encendido basal dopaminérgico de la vías mesencefálicas que conducen a un aumento de la capacidad para detectar señales en las dos ramas del sistema mesocorticolímbico (32, 33). De alguna manera, fármacos como la clozapina y los nuevos antipsicóticos conseguirían un funcionamiento normal de las vías mesocorticolímbicas, disminuyendo la sensación de necesidad de consumir drogas, y por lo tanto el consumo de dichas sustancias.

Los antipsicóticos clásicos, como el haloperidol, por su intenso bloqueo de receptores D-2 provoca un estado de sensibilización dopaminérgica (up-regulation) de forma que nuevos consumos, al incrementar la disponibilidad dopaminérgica en la sinapsis, desplazan al haloperidol de sus receptores, viéndose incrementados sus efectos reforzantes al encontrar una mayor densidad de receptores D-2. Esta situación de hipersensibilidad dopaminérgica D-2 no es intensa con los antipsicóticos atípicos, de ahí que su eficacia en la reducción del deseo de consumir pueda deberse, a corto plazo, a la atenuación de los efectos reforzantes, y a medio plazo, por la ausencia de un estado de hipersensibilidad de receptores D-2 tan acusada como con el haloperidol (34, 35).

A estos efectos, cabe añadir una cierta similitud entre el funcionamiento cognitivo de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia y los individuos con síndrome de abstinencia por cocaína. En ambos podría subyacer un estado de hipodopaminergia en el circuito mesolímbico. Puesto que los antipsicóticos atípicos, especialmente risperidona, provocan una mejoría en dichos déficits en sujetos esquizofrénicos, se ha intentado demostrar su eficacia en mitigar el síndrome de abstinencia por cocaína (36-38).

En resumen, aunque son necesarios más estudios con mayor rigor metodológico, los nuevos antipsicóticos parecen ser un tratamiento adecuado para los sujetos diagnosticados de esquizofrenia y de abuso de sustancias. Sus acciones farmacológicas sobre los síntomas positivos, negativos y la mejora en el rendimiento cognitivo, así como sus efectos sobre los síntomas depresivos y sobre el deseo de consumir drogas hacen, de ellos una estrategia de primera elección.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por la ayuda FIS 00/0362.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller WR, Fine J. Epidemiology of Comorbidity in Addiction Psychiatry. En: Miller, ed. The Principles and

- Practice of Addictions in Psychiatry. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997. p. 19-25.
2. Rubio G. Métodos Diagnósticos de trastornos psiquiátricos en poblaciones con abuso de drogas. En: Cabrera J, ed. *Patología Dual*. Madrid: Agencia Anti-droga; 1998. p. 18-31.
 3. Dixon L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophr Res* 1999;35(Supl):S93-100.
 4. Bowers MB, Mazure CM, Nelson JC. Psychotogenic drug use and neuroleptic response. *Schizophr Bull* 1990;16:81-5.
 5. Buckley P, Thompson PA, Way L, Meltzer HY. Substance abuse among patients with treatment-resistant schizophrenia: Characteristics and implications for clozapine. *Am J Psychiatry* 1994;151:385-9.
 6. Yovell Y, Opler LA. Clozapine reverse cocaine craving in a treatment resistant mentally ill chemical abuse: a case report and a hypothesis. *J Nerv Ment Dis* 1994;182:591-2.
 7. Albanese MJ, Khantzian EJ, Murphy SL. Decreased substance use in chronically psychotic patients treated with clozapine. *Am J Psychiatry* 1994;151:780-1.
 8. Marcus P, Snyder R. Reduction of comorbid substance abuse with clozapine. *Am J Psychiatry* 1995;152:959.
 9. McEvoy J, Freudenreich O, McGree M. Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1995;37:550-2.
 10. Soyka M, Sand P. Successful treatment with flupenthixol decanoate of a patient with both schizophrenia and alcoholism. *Pharmacopsychiatry* 1995;28:64-5.
 11. Huang CC. Risperdal reduces alcohol use in dual disabled schizophrenia patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6(Supl 3):43.
 12. Misra L, Kofoed L. Risperidone treatment of methamphetamine psychosis. *Am J Psychiatry* 1997;154:1170.
 13. Soyka M, Wegner U, Moeller HJ. Risperidone in Treatment-refractory Chronic Alcohol Hallucinoses. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:135-6.
 14. Conley R, Gale E, Hirsch K. Olanzapine response in therapy-refractory schizophrenia with substance abuse. *Schizophr Res* 1998;33:95-101.
 15. Levin FR, Evans SM, Coomaraswamy S, Collins ED, Regent N, Kleber HD. Flupenthixol treatment for cocaine abusers with schizophrenia: a pilot study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1998;24:343-60.
 16. Buckley PE. Novel antipsychotic medications and the treatment of comorbid substance abuse in schizophrenia. *J Subst Abuse Treat* 1998;15:113-6.
 17. Casas M. Utilidad de la risperidona en patología dual. III Congreso Nacional de la Sociedad española de Psiquiatría. Platja de Aro, 20-24, Octubre; 1998.
 18. Gerding LB, Labbate LA, Meason MO, Santos AB, Arana GN. Alcohol dependence and hospitalization in schizophrenia. *Schizophr Res* 1999;38:71-5.
 19. Zimmer SV, Strous RD, Burgess ES, Kohnstamm S, Green AL. Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schoaffective disorders: A retrospective survey. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:94-8.
 20. Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AL. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 2000;26:441-9.
 21. Haywood ThW, Kravitz HM, Grossman LS, Cavanaugh JL, Davis JM, Levis DA. Predicting the «revolving Door» phenomenon among patients with schizophrenic, schizoaffective disorders. *Am J Psychiatry* 1995;152:856-61.
 22. Lehman AF, Myers CP, Dixon LB, Johnson JL. Defining subgroups of dual diagnosis patients for service planning. *Hosp Community Psychiatry* 1994;45:556-61.
 23. Seibyl JP, Satel SL, Anthony D, Southwick SM, Krystal JH, Charney DS. Effects of cocaine on hospital course in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:31-7.
 24. Green AL, Zimmer SV, Strous RD, Schilkraut JJ. Clozapine for comorbid substance use disorder and schizophrenia: Do patients with schizophrenia have a reward-deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine. *Harv Rev Psychiatry* 1999;6:287-96.
 25. Ziedonis DM, D'Avanzo K. Schizophrenia and Substance Abuse. En: Kranzler HR, Rounsaville BJ, eds. *Dual Diagnosis and Treatment*. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 427-65.
 26. Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:273-9.
 27. Brunette LM, Mueser KT, Xie H, Drake RE. Relationships n symptoms of schizophrenia and substance abuse. *J Nerv Ment Dis* 1997;185:13-20.
 28. Marchi M, Raiteri M. Nicotine autoreceptors mediating enhancement of acetylcholine release become operative in conditions of impaired cholinergic presynaptic function. *J Neurochem* 1996;67:1974-81.
 29. Brodie MS, Schefner SA, Dunwiddie TV. Ethanol increases the firing rate of dopamine neurons of the rat ventral tegmental area in vitro. *Brain Res* 1990;508:65-9.
 30. Mathé JM, Svensson TH. DA-D-2 and 5HT-2 receptor antagonists modulate PCP or MK-801 induced distortions of A-10 dopamine neural firing pattern. *Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum XIX Congress*; 1994: A141S.
 31. Grenhoff J, Nisell M, Ferré S, Aston-Jones G, Svensson TH. Noradrenergic modulation of midbrain dopamine cell firing elicited by stimulation of the locus coeruleus in the rat. *J Neural Transm Gen Sect* 1993;93:11-25.
 32. Svensson TH, Mathé JM, Andersson JL, Nomikos GG, Hildebrand BE, Marcus M. Mode of action of atypical neuroleptics in relation to the phencycline model of schizophrenia: role of 5-HT-2 receptor and alpha-1adrenoreceptor antagonism. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15(Supl 1):11-8.

33. Grenhoff J, Svensson TH. Clonidine modulates dopamine cell firing in rat ventral tegmental area. *Eur J Pharmacol* 1989;165:11-8.
34. Grace AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 1991;41:1-24.
35. See RE, Aravagiri M, Ellison GD. Chronic neuroleptic treatment in rats produces persisting changes in GABA-A and dopamine D-2, but not dopamine D-1, receptors. *Life Sci* 1989;44:229-36.
36. Smelson DA, Roy A, Roy M. Risperidone and neuropsychological test performance in cocaine-withdrawn patients. *Can J Psychiatry* 1997;42:431a.
37. Smelson DA, Roy A, Roy M. Risperidone diminishes cue-elicited craving in withdrawn cocaine-dependent patients. *Can J Psychiatry* 1997;42:948b.
38. Price LH, Pelton GH, McDougle CJ, et al. Effects of acute pretreatment with risperidone on responses to cocaine in cocaine addicts. 36th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Waikoloa, Hawai, USA, diciembre, 8-12; 1997.

Correspondencia:
Gabriel Rubio
Servicio de Psiquiatría
Hospital 12 de Octubre
Edificio de Medicina Comunitaria
Avda. de Córdoba, s/n
28041 Madrid