

# Uso de antipsicóticos en drogodependientes

OCHOA MANGADO, E.

Servicio de Psiquiatría. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid.

## Antipsychotics use in drug abuse

### Resumen

Se realiza una revisión bibliográfica en los últimos 10 años (Medline, IME, HealthSTAR, Cinahl) de la utilización de los antipsicóticos en dependientes de sustancias. Su uso es frecuente en esta población dada la elevada prevalencia de drogodependientes con patología psicótica, y la utilización de estos fármacos en el tratamiento de situaciones derivadas del consumo de algunas sustancias, y en los trastornos de conducta secundarios a trastorno mental orgánico o a trastornos de personalidad.

Se revisan las características especiales del uso de estos fármacos en esta población adicta a sustancias, que presentan con mayor frecuencia efectos adversos, como síntomas extrapiramidales y menor adherencia a los tratamientos.

**Palabras clave:** Antipsicóticos. Patología dual. Abuso de sustancias. Efectos secundarios. Síntomas extrapiramidales.

### Summary

A review was carried out into the literature of the last ten (Medline, IME, HealthSTAR, Cinahl) on the use of antipsychotic drugs in substance abusers. The use of these drugs is common in this population because of the high prevalence of psychotic pathologies among substance abusers and they are used in the treatment of situations derived from the consumption of certain substances and in secondary behavioural disorders following organic mental disorders or personality disorders.

The special characteristics for the use of these drugs among addicts are reviewed as these patients tend to present adverse side-effects with greater frequency, for example, extrapyramidal symptoms and less compliance with treatment.

**Key words:** Antipsychotic drugs. Dual pathology. Substance abuse. Side-effects. Extrapiramidal symptoms.

La utilización de antipsicóticos en adictos a sustancias es frecuente en la práctica clínica, dada la frecuente coexistencia de un trastorno psiquiátrico que requiere su utilización con el abuso o dependencia de sustancias, el creciente uso de antipsicóticos en situaciones derivadas del consumo de drogas, ya sea estimulantes o depresores del SNC, y también la utilización de estos fármacos en trastornos de conducta, secundarios a trastorno mental orgánico o a trastornos de personalidad.

## PSICOSIS Y TRASTORNOS RELACIONADOS CON SUSTANCIAS

Es frecuente la asociación entre trastornos psiquiátricos y dependencia de sustancias (diagnóstico o trastorno dual) (1). Esto se relaciona por una parte con el importante factor de riesgo que el padecer una psicosis constituye para el desarrollo de un abuso de sustancias, y por otra, por los efectos que produce el consumo de tóxicos, que pueden provocar síntomas psicóticos, precipitar enfermedades previas o bien modificar el curso

de las mismas. Independientemente de las relaciones causales que se puedan establecer en la aparición de esta comorbilidad, las interrelaciones que se producen entre ambas patologías determinan la necesidad de realizar el diagnóstico dual, ya que estos enfermos constituyen una población muy heterogénea con unas necesidades muy específicas.

### Epidemiología

Las tasas de codiagnóstico de esquizofrenia y trastorno por consumo de sustancias varían según los diversos estudios epidemiológicos.

Estudios en población general como el ECA refieren que el 3,8% de los dependientes de alcohol y el 6,8% de los dependientes de drogas ilegales padecen esquizofrenia (2), y que un 47% de los sujetos con diagnóstico de esquizofrenia presentan algún trastorno por uso de sustancias psicoactivas (alcohol y drogas ilegales), con una odds ratio respecto a los sujetos sin esquizofrenia de 4,6 (3).

TABLA I Problemas existentes en el tratamiento de la dependencia asociada a esquizofrenia (41)

1. Interferencias mutuas entre los tratamientos específicos.
2. Incumplimiento de las prescripciones.
3. Necesidad de cuidados junto con pérdida de apoyos sociales.
4. Carencia de recursos asistenciales reales.
5. Elevada frecuencia de trastornos de conducta en el seno familiar.
6. Elevada incidencia de problemas legales.

La mayoría de los estudios se realizan en pacientes que reciben tratamiento psiquiátrico o en drogodependientes. Los estudios clínicos en pacientes con esquizofrenia muestran que la prevalencia de dependencia de alcohol es un 25-50% y la de estimulantes de un 19-30%, cifras muy superiores a las que presenta la población general (4-9). Este importante consumo ocurre también en nuestro medio, donde el uso de cocaína, cannabis, alcohol y tabaco es mayor entre los esquizofrénicos que en el grupo control (10). Respecto a la prevalencia de dependencia de opiáceos en esquizofrénicos los datos son controvertidos, oscilando entre el 4-7% (8, 10), y muy superiores al 0,4-1% referidos en población general. Las drogas preferentemente consumidas por los esquizofrénicos son alcohol, cannabis y estimulantes (5, 8, 10-12).

Estudios en dependientes de sustancias encuentran que la esquizofrenia aparece en el 7% de ellos, con una mayor prevalencia en los consumidores de psicoestimulantes que en los de sustancias depresoras (3). En los dependientes de opiáceos se describen tasas de prevalencia de esquizofrenia de alrededor del 1% (13, 14), comparable a la prevalencia en la población general, aunque puede que se infradiagnostique por la modificación de la fenomenología psicótica que inducen los opiáceos (15). La cocaína es la sustancia psicoactiva que con mayor frecuencia se asocia con trastornos mentales, así, estudios en dependientes de cocaína refieren que el 53-68% han experimentado algunos síntomas psicóticos o episodios de paranoia transitoria en relación con el consumo (16) y que la cocaína incrementa hasta siete veces el riesgo de experiencias psicóticas y de psicosis, particularmente en los que presentan vulnerabilidad para ello (17, 18). A pesar de la capacidad de la cocaína para inducir experiencias psicóticas, no produce, salvo en sujetos vulnerables, verdaderas psicosis (19).

### Repercusión en la clínica

La asociación de esquizofrenia y adicción a sustancias plantea, dentro de la patología dual, las mayores dificultades diagnósticas y terapéuticas (tabla I).

Los problemas diagnósticos son relevantes, pudiendo en los adictos sobrediagnosticarse la esquizofrenia o bien, atribuir erróneamente los síntomas psicóticos al abuso de drogas (20), y en los psicóticos es frecuente la infravaloración del consumo de drogas (21). Cualquier

trastorno psiquiátrico que no responda al tratamiento habitual obliga a descartar conductas adictivas ocultas.

La adicción repercute negativamente en la clínica y el curso de la psicosis. El consumo de estimulantes, cannabis o alcohol reactiva los síntomas psicóticos (16, 22-24), altera el curso de la enfermedad con más presentaciones atípicas y sintomatología depresiva (25, 26), empeora el pronóstico incrementando los trastornos de conducta y la auto y heteroagresividad (27-31), y dificulta el tratamiento, con un mayor grado de incumplimiento terapéutico y un aumento del número de hospitalizaciones (4, 32-35), aunque se discute si los reingresos son por exacerbación de la psicosis o más bien por un aumento de los trastornos de conducta (36, 37). Los esquizofrénicos con una dependencia de sustancias concomitante presentan una mayor utilización de los servicios sanitarios (38), más altas voluntarias, peor cumplimiento del tratamiento antipsicótico (10) y más recaídas (39). Presentan, además, marcada sensibilidad a los efectos de estas sustancias psicoactivas y manifiestan síntomas sustanciales incluso con pequeñas cantidades de alcohol, cannabis o estimulantes (40). Por ello el consumo de estas drogas constituye una de las mayores complicaciones de los trastornos psicóticos.

Los opiáceos producen una reducción de los síntomas psicóticos durante el consumo y un empeoramiento con la abstinencia, dado su efecto antipsicótico (41-43). Los estudios sobre prevalencia de trastornos psicóticos en pacientes en mantenimiento con metadona, indican que este tipo de trastornos suelen presentarse bien como reagudización de una psicosis previa, o bien provocados por el consumo de diferentes drogas, y que la disminución de la dosis del agonista puede aumentar la agresividad y la ideación paranoide (15).

### Tratamiento

El tratamiento de los trastornos psicóticos en sujetos con trastorno por abuso de sustancias es uno de los retos que tienen planteados los dispositivos asistenciales (44). Los servicios de salud mental y de drogodependencias se han desarrollado con frecuencia en paralelo, con modelos de abordaje diversos y en ocasiones confrontados, lo que ha dificultado todavía más el tratamiento de estos pacientes, los cuales tienen dificultades para integrarse en los tratamientos habituales y precisan con frecuencia el diseño de programas específicos (45, 46). En muchos de estos pacientes la mayoría de las intervenciones terapéuticas, incluidas las farmacológicas, son poco eficaces mientras persiste el consumo de tóxicos, sin que esto suponga subestimar el valor de las intervenciones propias de la esquizofrenia. El objetivo terapéutico en el tratamiento de la adicción no es siempre la abstinencia total (47), dado que la mera permanencia en el programa se asocia a menor consumo y menos complicaciones médicas.

El tratamiento farmacológico de la adicción es parte del tratamiento y será de poco valor si se descuidan otros

TABLA II Utilización de antipsicóticos clásicos en drogodependientes

1. En dependientes de cocaína:
Dosis mayores de antipsicóticos clásicos.
Mayor frecuencia de uso de anticolinérgicos.
Más alteraciones motoras.
Mayor riesgo de discinesia tardía.
El haloperidol refuerza la acción de la cocaína.
Mayor riesgo de abuso de anticolinérgicos.
2. En dependientes de opiáceos:
Puede desencadenarse SAO por haloperidol o risperidona.
Recidiva de sintomatología psicótica por alfa <sub>2</sub> agonistas.
Menor dosis durante el consumo o con tratamiento con agonistas.
3. En consumidores de cannabis:
Potenciación de efecto anticolinérgico.
4. En dependientes de alcohol:
Menos efectos extrapiramidales agudos.
Mayor riesgo de discinesia tardía.
5. En consumidores de tabaco:
Dosis mayores de antipsicóticos clásicos.
Disminución de efectos sedantes.
Riesgo de extrapiramidalismo en la abstinencia de tabaco.

componentes psicosociales del abordaje terapéutico. Las medidas psicofarmacológicas deben ser complementadas con otras intervenciones generalmente de orientación cognitiva y/o conductual. Es necesario en estos pacientes educar sobre el consumo de drogas, los síntomas psíquicos y la medicación, fomentando el cumplimiento del tratamiento psicofarmacológico. Ciertas estrategias de refuerzo o coercitivas pueden mejorar su cumplimiento y deben aprovecharse, así como medidas psicoterapéuticas para mejorar la adherencia al tratamiento (48, 49).

El tratamiento farmacológico de los trastornos asociados a una drogodependencia es, en líneas generales, semejante al que se realiza en los trastornos sin abuso de sustancias. Como norma, en todo cuadro psicótico se deben prescribir fármacos antipsicóticos o neurolépticos, a dosis terapéuticas. En principio no está contraindicado ningún psicofármaco, aunque su uso en los pacientes duales requiere considerar las posibles interacciones a nivel farmacocinético y farmacodinámico con las drogas de abuso o con otros fármacos que reciban estos pacientes. Hay que considerar además la escasa tolerancia que tienen estos pacientes a los efectos secundarios de los antipsicóticos y la menor adherencia a la mayoría de los tratamientos que presentan los pacientes con diagnóstico dual comparados con los pacientes esquizofrénicos no consumidores de sustancias (39, 50).

Los psicóticos que consumen cocaína precisan dosis mayores de antipsicóticos clásicos (51-53), a la vez que van a precisar con mayor frecuencia el uso de anticolinérgicos que disminuyan el riesgo de alteraciones motoras, más frecuentes entre ellos. La cocaína al intercalarse con los neurolépticos aumenta el riesgo de discinesia tar-

día (54) y de otras alteraciones motoras como distonía aguda (16, 34, 55-57), posiblemente porque su consumo crónico produce hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos. Los antipsicóticos clásicos parecen provocar de forma aguda disminución de los efectos de las drogas estimulantes, pero a largo plazo pueden reforzar el consumo de dichas sustancias. Así, algunos estudios en roedores han mostrado que el tratamiento crónico con haloperidol incrementa el refuerzo de los efectos de la cocaína (58). Estos estudios son congruentes con la experiencia en pacientes esquizofrénicos en tratamiento con antipsicóticos clásicos, que refieren que dosis relativamente modestas de cocaína les produce una euforia considerable. El mecanismo por el que se produce este aumento de la respuesta a la cocaína, probablemente esté en relación con la up-regulation de los receptores postsinápticos de dopamina secundaria al tratamiento con neurolépticos. Por el contrario, se ha descrito como la clozapina (59), la olanzapina (60) y la risperidona (61) disminuyen el deseo de consumo en consumidores de cocaína.

En los dependientes de opiáceos, los neurolépticos clásicos de alta potencia como el haloperidol pueden desencadenar un síndrome de abstinencia a opiáceos al inicio del tratamiento antipsicótico, por lo que se recomienda el uso de antipsicóticos atípicos (41, 62). También se ha descrito que la risperidona a altas dosis puede precipitar síndrome de abstinencia a opiáceos, sin que se modifique la dosis de opiáceo, que revirtió al retirar el antipsicótico (63). Durante el tratamiento de la abstinencia de opiáceos, los fármacos alfa<sub>2</sub>agonistas pueden producir un incremento de la inquietud y cuando se retiran inducir una recidiva de la sintomatología psicótica. Por ello al realizar la desintoxicación en psicóticos dependientes de opiáceos es preferible utilizar antipsicóticos y benzodiacepinas. Los programas de mantenimiento con agonistas son los indicados en los psicóticos con consumo de opiáceos. En los pacientes con metadona y sintomatología psicótica es posible incrementar la dosis de metadona para utilizar su efecto antipsicótico (43), además de añadir neurolépticos o incrementar la dosis de éstos (62). Estos pacientes también pueden recibir tratamientos con naltrexona, dado que este fármaco no sólo no empeora la psicosis, sino que incluso se han descrito efectos beneficiosos en algunos pacientes (64). Sin embargo, las dificultades de retención hacen recomendable en la mayoría de los pacientes la utilización de programas de agonistas.

Pueden ser relevantes los efectos anticolinérgicos del cannabis en la efectividad de los antipsicóticos, ya que esa sustancia revierte algunos de los efectos de los fármacos, provocando mejoría en la actividad general de estos pacientes (65), y se ha descrito un síndrome colinérgico en un esquizofrénico consumidor de cannabis y de anticolinérgicos durante la abstinencia de cannabis (66). Por ello, debe evitarse el uso de anticolinérgicos en los consumidores de esta sustancia.

Los dependientes de alcohol parecen presentar menos efectos extrapiramidales agudos en comparación

con los no dependientes (32) y precisar dosis menores de antipsicóticos clásicos como la flufenacina (52). Sin embargo, el consumo de alcohol puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de una discinesia tardía (54, 67).

Los fumadores de tabaco y los consumidores de caféina pueden requerir mayores dosis de antipsicóticos (68, 69), en el caso del tabaco posiblemente por incrementar el metabolismo de los antipsicóticos. El tabaco mejora la función cognitiva de la esquizofrenia y los déficits inducidos por antipsicóticos clásicos como el haloperidol, lo que puede potenciar su uso en los pacientes que los toman (70-72), habiéndose descrito déficits de los receptores nicotínicos en la esquizofrenia (73). Por otra parte, el tabaco puede disminuir los efectos sedantes y la hipotensión producida por la clorpromacina (69), además de disminuir sus efectos extrapiramidales (68). Este efecto terapéutico del tabaco apoyaría su elevado consumo entre los psicóticos en tratamiento con antipsicóticos clásicos, aunque parece que la prevalencia del consumo de tabaco es igual en los primeros brotes que en la esquizofrenia crónica, por lo quizá sea la psicosis y no su tratamiento lo que induce el elevado consumo de tabaco (74). Algunos autores recomiendan precaución con la supresión brusca del tabaco, dado que los fumadores suelen usar más dosis de neurolépticos y tienen menos extrapiramidalismo (68) y la abstinencia de tabaco puede conducir a un aumento del extrapiramidalismo (75). Sin embargo, el uso de antipsicóticos atípicos puede favorecer el descenso del consumo de tabaco, por bloquear los efectos de la nicotina o por incrementar los niveles plasmáticos de nicotina mediante una interacción farmacocinética (76).

La elección de un antipsicótico (tipo, dosis de inicio y de mantenimiento, retirada del mismo) precisa considerar la sintomatología presentada, el tipo de dependencia, las respuestas previas al tratamiento, el perfil de efectos secundarios, las preferencias del paciente por una medicación determinada y la vía de administración prevista.

Los efectos secundarios más frecuentes en las medicaciones antipsicóticas clásicas de alta potencia consisten en efectos extrapiramidales (parkinsonismo, distonía aguda, acatisia, discinesia tardía); en efectos anticolinérgicos (hipotensión, sequedad de mucosas, estreñimiento, retención urinaria, alteraciones de la acomodación visual) en los antipsicóticos clásicos de baja potencia. Entre los antipsicóticos clásicos, se recomienda utilizar neurolépticos de alta potencia, por producir menor hipotensión ortostática, taquicardia, sedación y efectos anticolinérgicos que pueden potenciarse por algunas drogas como el cannabis y la cocaína (77).

Los efectos secundarios más frecuentes de la clozapina son agranulocitosis, sedación y aumento de peso. Los nuevos antipsicóticos producen menos efectos extrapiramidales, con menor acatisia, pero causan importante ganancia de peso. La olanzapina produce pocos efectos adversos, siendo los más frecuentes sequedad de boca, sedación y aumento del apetito y de peso (78, 79). Comparado con risperidona, la olanzapina causa mayor ga-

nancia de peso pero menor hiperprolactinemia (80, 81). Los efectos secundarios asociados a la risperidona a dosis bajas son escasos a nivel motor, pero a dosis más altas (mayores de 6 mg/día) presentan distinto perfil de efectos secundarios, con mayor riesgo de producir síntomas extrapiramidales (82). A estas dosis, la risperidona produce más acatisia y otros efectos extrapiramidales que la olanzapina y los que la toman, precisan con frecuencia fármacos anticolinérgicos (83).

Todos los antipsicóticos, con más frecuencia los de alta potencia, pueden provocar un síndrome neuroleptico maligno, efecto raro pero muy grave. Aunque los efectos secundarios de los nuevos antipsicóticos a nivel extrapiramidal son menores que la de los antipsicóticos clásicos, no son fármacos inocuos, así se ha descrito la aparición de síndrome neuroleptico maligno tras la utilización de clozapina (84), de 9 mg/día de risperidona (85), y de 10 mg/día de olanzapina (86-88). En algunos de estos casos los pacientes habían presentado previamente síndrome neuroleptico maligno con haloperidol (86). También se ha descrito la aparición de distonía y diskinesias al suspender la clozapina, en pacientes con historia de síntomas extrapiramidales por otros antipsicóticos (89). Estos autores recomiendan para evitar su aparición disminuir lentamente la clozapina, añadir anticolinérgicos si aparece y reintroducir la clozapina o un antipsicótico atípico. Se ha descrito la aparición de diskinesia tardía y otros efectos extrapiramidales tras risperidona (90-94), tras olanzapina (95-98), y tras su utilización conjunta (99).

Sin embargo, el riesgo de producir diskinesia tardía es mucho menor con los antipsicóticos atípicos que con los clásicos, como se refleja en un estudio que compara 5-20 mg/día de olanzapina con haloperidol (100). Por ello la olanzapina se han utilizado para el tratamiento de la distonía y diskinesia tardía (101-105) y diskinesia respiratoria (106).

Respecto a la hepatotoxicidad, ésta es baja, aunque ha sido descrita en relación con la risperidona, que parece inducir aumento de transaminasas (107, 108).

Deben evitarse las dosis muy elevadas (megadosis) de neurolépticos, pues la acatisia u otros efectos adversos pueden llevar al adicto a consumir como forma de controlar estos síntomas, además de favorecer el incumplimiento del tratamiento. Sin embargo, en el tratamiento de la psicosis en los consumidores de estimulantes y de alcohol han de utilizarse antipsicóticos clásicos a dosis más elevadas de las habituales y el uso de fármacos anticolinérgicos se realiza con mayor frecuencia que entre los no adictos (53, 55, 57, 109). Los adictos a opiáceos y estimulantes presentan hipersensibilidad a diversos efectos secundarios de los neurolépticos, como la acatisia. Por ello se utilizan con mucha frecuencia los antiparkinsonianos, a pesar de que estos fármacos pueden convertirse en droga de abuso, dado que parecen mejorar algunos síntomas negativos y poseen efecto euforizante (110). Siempre que sea posible se deben administrar medicaciones con un bajo potencial de abuso y una relativa seguridad en las so-

breodosis, por lo que es preferible minimizar el uso de anticolinérgicos (111).

Han de evitarse las dosis subterapéuticas, utilizando la dosis mínima eficaz, dosis que no es probable que cause efectos secundarios graves. Esta dosis a de individualizarse, pero suele ser de 5-40 mg/día para el haloperidol, de 300-1.000 mg de clorpromazina, de 30-200 mg de zuclopentixol, de 4-12 mg de risperidona, de 10-30 mg de olanzapina, de 150-900 de quetiapina, 100-900 de clozapina (112).

Los factores antes señalados (efectos extrapiramidales, necesidad de antiparkinsonianos, potenciación del efecto de euforizantes, etc.) han potenciado en pacientes con patología dual la utilización de antipsicóticos atípicos, primero la clozapina (109, 113) y más recientemente los llamados antipsicóticos atípicos como la olanzapina, risperidona o quetiapina (114-119).

La clozapina ha sido utilizada por la escasa incidencia de efectos secundarios extrapiramidales, cierta mejoría sobre los síntomas negativos y cognitivos y por una posible atenuación del deseo de consumir drogas, bien por su actuación sobre el sistema dopaminérgico, bien por el antagonismo serotoninérgico central (9, 109, 120). Además el consumo de drogas no influye negativamente en la respuesta a la clozapina (109), excepto la cafeína, cuya abstinencia puede disminuir los niveles plasmáticos de clozapina, por interacción en el citocromo CYP1A2 (121). La clozapina debe utilizarse en los pacientes duales con el mismo rigor que en los pacientes con un solo diagnóstico. La posibilidad de discrasias sanguíneas (agranulocitosis) hace que este fármaco precise actualmente para su utilización de controles hemáticos rigurosos, semanalmente las 16 primeras semanas y mensualmente durante el resto del tratamiento, llevando el paciente y el médico una cartilla con los datos del hemograma. Por ello en prácticamente en ningún caso la clozapina se utiliza de primera elección, quedando su uso relegado a pacientes refractarios a otros tratamientos, bajo estrecha supervisión del especialista.

La olanzapina ha sido utilizada con buenos resultados en consumidores con esquizofrenia resistente (114), en psicosis por metanfetaminas (115) y en trastorno psicótico inducido por cannabis (118). Otros estudios utilizan risperidona en psicosis por anfetaminas (116), y abuso de inhalantes (117).

El margen de seguridad de estos fármacos es muy alto, así se han descrito ingestas de 800 mg de olanzapina (122) e incluso de 1.110 mg (123), de las que se recuperaron en 24 horas sin secuelas.

Los antipsicóticos atípicos, por tanto, son eficaces en los síntomas de la psicosis, y producen escasas alteraciones cognitivas, y menos efectos secundarios que los clásicos, mejorando la calidad de vida de estos pacientes (124, 125). Su buena tolerancia y perfil de escasos efectos secundarios a dosis clínicamente eficaces, principalmente de efectos extrapiramidales, los convierten en fármacos de primera elección en el tratamiento de estos pacientes, dentro de las características diferenciadoras de cada fármaco (112).

## TRASTORNOS DE CONDUCTA EN TRASTORNOS DE PERSONALIDAD

### Epidemiología

Los trastornos de la personalidad presentan una elevada prevalencia (alrededor del 5-15%) en la población general (126). La dificultad para el correcto diagnóstico del trastorno de personalidad aumenta en la población drogodependiente (127). Estos pacientes presentan importantes alteraciones de su comportamiento, de las relaciones interpersonales y de la afectividad derivadas directa o indirectamente de los efectos de las sustancias y del estilo de vida que llevan. Estos comportamientos pueden desaparecer una vez que el sujeto se encuentra abstinente, lo que indicaría que se trata más de aspectos circunstanciales que estructurales de su personalidad. A pesar de ello, los estudios epidemiológicos destacan la gran prevalencia de comorbilidad de los trastornos por uso de sustancias y los trastornos de personalidad (128), aunque no se ha podido establecer un patrón de personalidad adictivo.

En los trastornos de personalidad parece frecuente el consumo de sustancias, principalmente en algunos de ellos, como el antisocial y el trastorno límite (129). En muestras de sujetos con trastorno límite de personalidad se han referido prevalencias muy dispares, entre un 11% (130) hasta un 67% de trastornos por uso de sustancias (131). La frecuencia parece ser superior a la población general y predominan la dependencia de alcohol y opiáceos (131).

Parece existir una elevada prevalencia de diversos trastornos de personalidad en adictos, principalmente de trastorno antisocial y límite, aunque hay discrepancias sobre las cifras por las dificultades que plantea el diagnóstico de estos trastornos en dependientes de drogas (132, 133). La prevalencia de trastornos de personalidad en dependientes de opiáceos puede alcanzar cifras del 37% (134) hasta el 65% (135, 136), también en dependientes de cocaína puede oscilar dicha prevalencia entre un 53% (137) a un 74% (138) y en grupos con diversas dependencias de drogas las cifras siguen siendo superiores al 50% (139, 140). En la dependencia de alcohol los datos parecen más discrepantes y puede que sean menos frecuentes estos trastornos, indicando una prevalencia del 11% (141), pero otros encuentran un 46% (139).

### Repercusión en la clínica

El diagnóstico de trastorno antisocial y límite en dependientes de drogas es complicado por la dificultad en diferenciar los rasgos centrales sociopáticos de las conductas asociadas al consumo de sustancias y las conductas antisociales como consecuencia de este consumo (137).

La presencia de un trastorno de personalidad antisocial se ha relacionado con una mayor severidad de la dependencia de drogas, ya sea opiáceos, cocaína o alcohol,

con más consecuencias adversas como problemas médicos, sociales y legales, aparición más precoz de la dependencia, progresión más rápida en el consumo y los problemas derivados, más consumo de otras drogas, más trastornos psiquiátricos, más conductas autodestructivas y peor evolución (131, 136, 137, 142). La presencia de un trastorno de personalidad en adictos produce un distinto patrón del uso de las sustancias, con mayor uso compulsivo, mayor politoxicomanía, más psicopatología asociada y mayor nivel de impulsividad, aislamiento, e insatisfacción con sus vidas (140). El consumo de drogas en individuos con trastornos de personalidad favorece los ingresos por tener mayor gravedad psicopatológica (143). Este trastorno de personalidad puede conllevar un mayor riesgo de consumo de drogas por vía intravenosa (144) y presentar un mayor riesgo de tener anticuerpos para la infección por VIH (145, 146).

### Tratamiento

Ambos trastornos repercuten mutuamente en su tratamiento. La presencia de un trastorno de personalidad puede complicar el tratamiento de la dependencia de drogas con menor adherencia al mismo (140). Más aún que en otras patologías es fundamental el mantener la vinculación del paciente con el programa, fomentando la alianza terapéutica y la adherencia. Las dificultades para la misma provienen de los propios profesionales y de las características de personalidad y del estilo cognitivo de los pacientes (127). El tratamiento es complejo y requiere un programa altamente estructurado. Se recomienda que tengan un control conductual estricto y una estructura firme, enfatizando el «aquí y ahora», confrontándolo con las dificultades actuales.

Los psicofármacos presentan una eficacia limitada en los trastornos de personalidad, sin embargo, frecuentemente se recurre a ellos con una indicación sintomática. Por ello muchos de estos pacientes acaban con diversas combinaciones de psicofármacos.

Los antipsicóticos se utilizan con frecuencia en el trastorno paranoide, en el trastorno esquizoide, en el trastorno antisocial y en el trastorno límite (112). Se usan para el tratamiento de síntomas psicóticos transitorios y para modular algunas de las alteraciones conductuales. El tipo y dosis de antipsicótico utilizado en los trastornos de personalidad para el tratamiento de síntomas psicóticos en la fase aguda, es el semejante al utilizado en los trastornos psicóticos. El tiempo de utilización suele ser menor, al igual que las dosis de mantenimiento, siempre dependiendo de la respuesta y tolerancia al fármaco.

Es frecuente la utilización de antipsicóticos para provocar sedación y controlar episodios de agitación psicomotriz. Los síntomas a tratar en estos pacientes son ansiedad, irritabilidad, aumento de la agresividad, deterioro del control de impulsos, ya sea por efecto directo de la sustancia o bien por el síndrome de abstinencia (112). Se ha utilizado la olanzapina en pacientes con personalidad borderline y esquizotípica, para mejorar síntomas como

el psicoticismo, la irritabilidad y la angustia (147). La desorganización cognitiva y conductual pueden tratarse con antipsicóticos convencionales o con atípicos (olanzapina, risperidona) (112). La elección del antipsicótico en drogodependientes con trastorno de personalidad precisa consideraciones parecidas a las de los psicóticos drogodependientes. Es riesgo de efectos extrapiramidales, que potencian el abandono del tratamiento, hace que los antipsicóticos atípicos sean de elección en estos pacientes, ajustando la dosis al síntoma a tratar. En líneas generales la dosis utilizada es mucho menor para tratar síntomas conductuales que para tratar síntomas psicóticos.

## DEPENDENCIA DE COCAÍNA

### Epidemiología

El consumo de cocaína se ha convertido en un importante problema de salud pública. En los últimos años parece aumentar el consumo de drogas estimulantes, como la cocaína, con formas de utilización más poderosas (base, crack), tal y como reflejan los estudios epidemiológicos, con una mayor prevalencia en varones, aunque son las mujeres dependientes las que presentan en proporción más trastornos psicopatológicos (148-150). Sin embargo, la generalización de su uso hace que aumente el consumo social de cocaína entre las mujeres, con patrones de consumo semejantes a los que realizan los varones. La mayoría de las personas que consumen cocaína tienen entre 20-35 años, con una edad de inicio entre los 15 y los 25 años, siendo la relación hombre-mujer de 3:1 (151-154).

Al estudiar la prevalencia de consumo de cocaína encontramos que según los datos del amplio estudio ECA (2), la prevalencia global o a lo largo de la vida es de 6,1% para el abuso o dependencia de drogas ilegales y de 0,2% para la cocaína. El DSM IV (155) ofrece una prevalencia global del 0,2% para la dependencia de cocaína. En nuestro medio se refiere una prevalencia de 0,6-2,3% de adictos a cocaína entre la población de 15 a 44 años y que el 3,3% la ha consumido en alguna ocasión (148, 156).

### Tratamiento con antipsicóticos

La intoxicación por cocaína puede producir síntomas paranoides. Aunque los antipsicóticos pueden ser eficaces, la mayoría de los pacientes se recupera en unas horas y no requieren tratamiento específico. Aquellos con marcada agitación pueden sedarse con benzodiazepinas o con antipsicóticos con acción sedantes (47, 156). Los estudios en animales aconsejan que se eviten los bloqueantes adrenérgicos y los antagonistas dopaminérgicos en el tratamiento de la intoxicación aguda por cocaína (157, 158).

Diversos estudios tratan de encontrar fármacos que atenúen los efectos euforizantes de la cocaína, estudián-

dose entre ellos diversos neurolepticos, sin resultados concluyentes (159). Así los antipsicóticos clásicos como el haloperidol parecen provocar de forma aguda disminución de los efectos de las drogas estimulantes, pero a largo plazo pueden reforzar el consumo de dichas sustancias (58). El mecanismo por el que se produce este aumento de la respuesta a la cocaína, probablemente esté en relación, con la up-regulation de los receptores postsinápticos de dopamina secundaria al tratamiento con neurolepticos. Por el contrario, se ha descrito como la clozapina (59), la olanzapina (60) y la risperidona (61) disminuyen el deseo de consumo en consumidores de cocaína. Sin embargo, hay discrepancia sobre estos efectos (47, 154).

Se discute la utilidad de fármacos en la abstinencia de cocaína (111, 160). La hipersensibilidad del autorreceptor de dopamina se ha relacionado con el síndrome de abstinencia, por lo que se ha supuesto que algunos antipsicóticos podrían ser útiles en la abstinencia aguda, aunque posteriormente, en la abstinencia crónica, podrían aumentar el deseo de consumo. Uno de los antipsicóticos antagonistas dopaminérgicos utilizados como agentes bloqueantes de la euforia ha sido el zuclopentixol, con resultados poco concluyentes (161).

Al estudiar la influencia de la cocaína sobre el riesgo de efectos extrapiramidales que pueden provocar los antipsicóticos, algunos refieren que el abuso crónico de cocaína no es un riesgo de parkinsonismo en los que reciben terapia antipsicótica a largo plazo (162), mientras que otros refieren que sí aumenta el riesgo de producirse distonia aguda por neurolepticos (57).

## TRASTORNOS DE CONDUCTA EN DETERIORO COGNITIVO

### Epidemiología

La estrecha asociación en nuestro medio de la dependencia y la infección por VIH, y la afectación que este virus produce en el SNC (163, 164), hace que sea muy frecuente en la clínica los pacientes adictos de sustancias con deterioro cognitivo. La infección por VIH produce diferentes síndromes psiquiátricos asociados a la evolución de la enfermedad o como una primera expresión de la infección. El Complejo Demencia-Sida es la alteración más frecuente del SNC y se manifiesta por disfunción cognitiva, motora y conductual y suele aparecer después de la presentación de infecciones oportunistas que caracterizan la enfermedad avanzada y sólo ocasionalmente se presenta en pacientes asintomáticos. Las alteraciones conductuales más frecuentes en las primeras fases este cuadro son cambios en la personalidad, con apatía y aplanamiento de la respuesta emocional que puede ser confundido con un síndrome depresivo. También pueden aparecer alteraciones de la conducta en relación con sintomatología psicótica. En fases avanzadas los problemas de conducta son los derivados de un deterioro cognitivo global (165-168).

En nuestro país el 65% de los pacientes con infección por HIV son adictos a drogas (169, 170). Según datos del Plan Nacional sobre Drogas a finales de 1997 había unos 56.000 adictos en PMM, de los que más del 40% eran VIH+ (171).

Respecto a los efectos neuropsicológicos de las distintas sustancias psicoactivas se ha referido que el cannabis parece inocuo y el LSD y los psicoestimulantes producen pequeñas alteraciones cognitivas, pero hay escasos estudios sobre los efectos cognitivos del consumo de cocaína (172). El consumo de cocaína se asocia con lesiones cerebrales isquémicas, que pueden producir secuelas cognitivas. Los defectos cognitivos de los dependientes de opiáceos están menos estudiados. En poliadictos se ha observado algún deterioro neuropsicológico en un porcentaje relevante de los sujetos, con dificultades en la percepción visoespacial, en la resolución de problemas, en el razonamiento abstracto y en la rapidez psicomotriz (173). Son numerosos los estudios sobre los efectos neuropsicológicos del alcohol, aunque existen controversias sobre el papel de éste en el deterioro cognitivo observado en los alcohólicos (174, 175).

### Tratamiento

Los antipsicóticos son prescritos con frecuencia en pacientes con infección por VIH, para el tratamiento de problemas psiquiátricos concurrentes, o bien para control de trastornos de conducta en delirium u otros trastornos orgánicos cerebrales. La frecuente utilización de antirretrovirales y la complejidad de los mismos hace imprescindible valorar sus interacciones de los psicofármacos.

El tratamiento simultáneo de clozapina con análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa (zidovudina, didanosina, zalcitabina, lamivudina, estavudina) puede potenciar la toxicidad hematológica de ambos fármacos, por lo que se evitará su uso conjunto, o bien se realizarán controles hematológicos muy rigurosos (176).

El ritonavir (inhibidor de la proteasa) inhibe el metabolismo de antipsicóticos como clorpromazina, perfenazina, tioridazina, haloperidol, risperidona y olanzapina, multiplicando por 1,5-3 las concentraciones plasmáticas del antipsicótico, por lo que debe usarse con precaución. También inhibe el metabolismo de pimozide y clozapina, aumentando de forma importante la concentración plasmática de estos fármacos, por lo que ambos se contraíndican en asociación con ritonavir (176-178). El pimozide esta contraíndicado también con el resto de los inhibidores de la proteasa y con los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa pueden disminuir la concentración plasmática del haloperidol.

La clorpromazina, perfenacina, tioridazina, clozapina, risperidona y olanzapina no interacciona con los inhibidores de la proteasa (excepto el ritonavir) ni con los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (176).

La sensibilidad aumentada de los pacientes con VIH a los efectos secundarios extrapiramidales de los antipsi-

cóticos bloqueantes de la dopamina, hacen que se utilicen con cautela a la hora de dar dosis altas de antipsicóticos como el haloperidol. A dosis bajas, estos antipsicóticos pueden ser seguros y eficaces (179). Los antipsicóticos atípicos han sido utilizados con buenos resultados en el manejo de la agitación en demencia HIV con síntomas psicóticos (180-182).

El delirium en pacientes drogodependientes ha de tratarse al igual que en pacientes no drogodependientes en función de los síntomas y la tolerancia a los efectos secundarios. Los antipsicóticos son la medicación de elección en el tratamiento del delirium, y en el tratamiento de la agitación y los síntomas psicóticos en pacientes con enfermedades médicas (183, 184), donde es más útil usar fármacos antipsicóticos que benzodiacepinas. Cada vez es más frecuente el uso de los nuevos antipsicóticos en el tratamiento del delirium. Así se utiliza la olanzapina en pacientes hospitalizados con delirium, siendo mejor tolerada que el haloperidol (185), en delirium durante su estancia en UVI (186), y en delirium en pacientes con cáncer, donde fue bien tolerado, mientras que previamente habían presentado síndrome extrapiramidal tras haloperidol (187).

La demencia en pacientes drogodependientes ha de considerarse de forma semejante a la de pacientes no drogodependientes, valorándose los síntomas y la tolerancia a los efectos secundarios. El tratamiento de la agitación y psicosis de los pacientes con demencia precisa de antipsicóticos a veces durante períodos prolongados. Los ensayos iniciales de los nuevos antipsicóticos sugieren que producen un riesgo bajo o nulo de efectos extrapiramidales para los pacientes dementes, así como de acatisia, discinesia tardía y síndrome neuroléptico maligno. Los nuevos antipsicóticos y la clozapina pueden ser útiles incluso a dosis bajas, en los síntomas psicóticos de las demencias, de la enfermedad de Parkinson y en la enfermedad por cuerpos de Lewy y en Alzheimer que sean sensibles a los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos convencionales (188). La utilización de nuevos antipsicóticos en la enfermedad de Alzheimer es cada vez más frecuente, así la risperidona a dosis de 1 mg/día se ha mostrado útil para tratar los síntomas psicóticos, afectivos y los trastornos de la conducta, disminuyéndose los síntomas extrapiramidales que aparecían con antipsicóticos clásicos (189, 190), aunque casi la mitad de los pacientes presentaron algún síntoma extrapiramidal (191). También la olanzapina ha sido muy útil, bien tolerada y beneficiosa en reducir la aparición de síntomas psicóticos en el Alzheimer (192). En la enfermedad de Parkinson, además de la clozapina han sido utilizados los nuevos antipsicóticos (193-197).

No es aconsejable el uso sistemático de fármacos anticolinérgicos correctores y si se administran debe hacerse con precaución a fin de evitar su alto riesgo de producir cuadros confusionales (183, 198). También en demencia el riesgo de producir diskinesia tardía es mucho menor con los atípicos que con los antipsicóticos clásicos, como se refleja en un estudio que los compara con haloperidol (190).

Asimismo cada vez es más frecuente el uso de atípicos en trastornos de conducta en pacientes con retraso mental límite (199), o con retraso mental moderado y profundo (200), donde son bien tolerados, apareciendo pocos efectos extrapiramidales (201, 202).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stowell RJ. Dual diagnosis issues. *Psychiatr Ann* 1991;21:98-104.
2. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *JAMA* 1990;264:2511-8.
3. Weller MP, Ang PC, Latimer-Sayer DT, Zachary A. Drug abuse and mental illness. *Lancet* 1988;1:997.
4. Brady KT, Anton R, Ballanger JC, Lydiard RB, Adinoff B, Selander J. Cocaine abuse among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1990;147:1164-7.
5. Dixon L, Haas G, Weiden PJ, Sweeney J, Frances AJ. Drug abuse in schizophrenic patients: Clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 1991;148:224-30.
6. Shaner A, Khalsa ME, Roberts L, Wilkins J, Anglin D, Hsieh S. Unrecognized cocaine use among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993;150:758-62.
7. Chouljian TL, Shumway M, Balancio E, Valdes E, Surber R. Substance use among schizophrenic outpatients: prevalence, course, and relation to functional status. *Ann Clin Psychiatry* 1995;7:19-24.
8. Brunette MF, Mueser KT, Xie H, Drake RE. Relationship between symptoms of schizophrenia and substance abuse. *J Nerv Ment Dis* 1997;185:13-20.
9. Buckley PF. Substance abuse in schizophrenia: a review. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Supl 3):26-30.
10. Arias F, Padin JJ, Fernández-González MA. Consumo y dependencia de drogas en la esquizofrenia. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr* 1997;25:379-89.
11. Menezes PR, Johnson S, Thornicroft G, Marshall J, Prosser D, Bebbington P, Kuipers E. Drug and alcohol problems among individuals with severe mental illnesses in south London. *Br J Psychiatry* 1996;168:612-9.
12. Allebeck P, Adamsson C, Engstrom A. Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of cases treated in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88:21-4.
13. Ochoa E, Vicente N. Esquizofrenia en una población de adictos a opiáceos en tratamiento con naltrexona. *Psiquiatr Biol* 1996;3:85-9.
14. 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.
15. Pérez de los Cobos J, Casas M. Opiáceos y Esquizofrenia. En: Casas M, ed. *Trastornos psíquicos en las toxicomanías*. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1992. p. 91-104.

16. Brady KT, Lydiard RB, Malcolm R, Ballenger JC. Cocaine-induced psychosis. *J Clin Psychiatry* 1991;52:509-12.
17. Tien AY, Anthony JC. Epidemiological analysis of alcohol and drug use as risk factors for psychotic experiences. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:473-80.
18. Sterling RC, Gottheil E, Weinstein SP, Shannon DM. Psychiatric symptomatology in crack cocaine abusers. *J Nerv Ment Dis* 1994;182:564-9.
19. Rounsaville BJ, Anton SF, Carroll K, Budde D, Prusoff BA, Gawin F. Psychiatric diagnoses of treatment-seeking cocaine abusers. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:43-51.
20. Smith J, Hucker S. Schizophrenia and substance abuse. *Br J Psychiatry* 1994;165:13-21.
21. LeDuc PA, Mittleman G. Schizophrenia and psychostimulant abuse: a review and re-analysis of clinical evidence. *Psychopharmacol* 1995;121:407-27.
22. Westermeyer J. Schizophrenia and substance abuse. En: Tasman A, Riba MB, eds. *Review of psychiatry*. Vol. 11. Washington: American Psychiatric Press; 1992.
23. Zisook S, Heaton R, Moranville J, Kuck J, Jernigan T, Braff D. Past substance abuse and clinical course of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992;149:552-3.
24. Peralta V, Cuesta MJ. Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:127-30.
25. Serper MR, Alpert M, Trujillo M. Recent cocaine use decreases negative signs in acute schizophrenia: a case study over two consecutive admissions. *Biol Psychiatry* 1996;39:816-8.
26. Nuñez LA. Consumo de cannabis en sujetos esquizofrénicos. *Adicciones* 1998;10:239-45.
27. Drake RE, Osher FC, Wallach MA. Alcohol use and abuse in schizophrenia: a prospective community study. *J Nerv Ment Dis* 1989;177:408-14.
28. Newman R, Miller N. Substance abuse and psychosis. *Curr Opin Psychiatry* 1992;5:25-8.
29. Cornelius JR, Salloum IM, Mezzich J, Cornelius MD, Fabrega H, Ehler JG, et al. Disproportionate suicidality in patients with comorbid major depression and alcoholism. *Am J Psychiatry* 1995;152:358-64.
30. Mueser KT, Drake RE, Miles KM. The course and treatment of substance use disorder in persons with severe mental illness. *NIDA Res Monogr* 1997;172:86-109.
31. Neeleman J, Farrell M. Suicide and substance misuse. *Br J Psychiatry* 1997;171:303-4.
32. Soni SD, Brownlee M. Alcohol abuse in chronic schizophrenics: implications for management in the community. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:272-6.
33. Ayuso-Gutiérrez JL, del Río J. Factors influencing relapse in the long-term course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;28:199-206.
34. 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.
35. Gerding LB, Labbate LA, Measom MO, Santos AB, Arana GW. Alcohol dependence and hospitalization in schizophrenia. *Schizophr Res* 1999;38:71-5.
36. Arndt S, Tyrrell G, Flaum M, Andreasen NC. Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. *Psychol Med* 1992;22:379-88.
37. Hall W, Farrell M. Comorbidity of mental disorders with substance misuse. *Br J Psychiatry* 1997;171:4-5.
38. Bartels SJ, Teague GB, Drake RE, Clark RE, Bush PW, Noordsy DL. Substance abuse in schizophrenia: Service utilization and costs. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:227-32.
39. Martínez MJ, Varo JR, Aguinaga M, Calcedo A. Consumo de cannabis y alcohol como factores pronósticos en la evolución a corto plazo de la esquizofrenia. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1995;23:189-92.
40. Drake RE, Wallach MA. Moderate drinking among people with severe mental illness. *Hosp Community Psychiatry* 1993;44:780-2.
41. Pérez de los Cobos J, Casas M. Toxicomanías y trastornos psíquicos concomitantes: El consumo de drogas en la esquizofrenia. En: Cervera S, Martínez-Villa E, eds. *Nuevas Perspectivas en Psiquiatría Biológica*. Pamplona: Eurograf; 1995. p. 677-93.
42. Schumauss C, Yassouridis A, Emrick HM. Antipsychotic effect of buprenorphine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987;144:1340-2.
43. Brizer DA, Hartman N, Sweeney J, Millman RB. Effect of methadone plus neuroleptics on treatment-resistant chronic paranoid schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1985;142:1106-7.
44. Johnson S. Dual diagnosis of severe mental illness and substance misuse: a case for specialist services? *Br J Psychiatry* 1997;171:205-8.
45. Nigam R, Schottenfeld R, Kosten TR. Treatment of dual diagnosis patients: a relapse prevention group approach. *J Subst Abuse Treat* 1992;9:305-9.
46. Crawford V. Comorbidity of substance misuse and psychiatric disorders. *Curr Opin Psychiatry* 1996;9:231-4.
47. American Psychiatric Association. *Directrices para la práctica clínica en el tratamiento de pacientes con trastornos por consumo de sustancias*. Barcelona: Edika Med; 1997.
48. Hellerstein DJ, Rosenthal RN, Miner CR. A prospective study of integrated outpatient treatment for substance-abusing schizophrenic patients. *Am J Addictions* 1995;4:33-42.
49. Mowbray CT, Solomon M, Ribisl KM, Ebejer MA, Deiz N, Brown W, et al. Treatment for mental illness and substance abuse in a public psychiatric hospital. *J Subst Abuse Treat* 1995;12:129-39.
50. Miller L, Guttman. The integration of pharmacological therapy for comorbid psychiatric and addictive disorders. *J Psychoactive Drugs* 1997;29:249-54.
51. Satel SL, Southwick SM, Gawin FH. Clinical features of cocaine-induced paranoia. *Am J Psychiatry* 1991;148:495-8.
52. D'Mello DA, Boltz MK, Msibi B. Relationship between concurrent substance abuse in psychiatric pa-

- tients and neuroleptic dosage. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1995;21:257-65.
53. Wilkins JN. Pharmacotherapy of schizophrenia patients with comorbid substance abuse. *Schizophr Bull* 1997;23:215-28.
  54. Bailey L, Maxwell S, Brandabur MM. Substance abuse as a risk factor for tardive dyskinesia: a retrospective analysis of 1027 patients. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:177-81.
  55. Satel SL, Swann AC. Extrapyramidal symptoms and cocaine abuse (letter). *Am J Psychiatry* 1993;150:347.
  56. Sevy S, Kay SR, Opler LA, Van Praag HM. Significance of cocaine history in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:642-8.
  57. Van Harten PN, Van Trier JC, Horwitz EH, Matroos GE, Hoek HW. Cocaine as a risk factor for neuroleptic-induced acute dystonia. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:128-30.
  58. Kosten TA. Enhanced neurobehavioral effects of cocaine with chronic neuroleptic exposure in rats. *Schizophr Bull* 1997;23:203-13.
  59. Kosten TA, Nestler FJ. Clozapine attenuates cocaine conditioned place preference. *Life Sci* 1994;55:9-14.
  60. Meil WM, Schechter MD. Olanzapine attenuates the reinforcing effects of cocaine. *Eur J Pharmacol* 1997; 340:17-26.
  61. Smelson DA, Roy A, Roy M. Risperidone diminishes cue-elicited craving in withdrawn cocaine-dependent patients. *Can J Psychiatry* 1997;42:984.
  62. Ávila JJ, Álvarez A. Tratamiento de los trastornos comórbidos en pacientes dependientes de opiáceos. *Monografías Psiquiatr* 1999;4:41-8.
  63. Wines JD, Weiss RD. Opioid withdrawal during risperidone treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19:265-7.
  64. Marchesi GF, Santone G, Cotani P, Giordano A, Chelli F. Naltrexone in chronic negative schizophrenia. *Clin. Neuropharm.* 1992;15(Supl 1):56A-7A.
  65. Knudsen P, Vilmar T. Cannabis and neuroleptic agents in schizophrenia. *Act Psychiatr Scand* 1984; 69:162-74.
  66. Tandon R, Dutchak D, Greden JF. Cholinergic syndrome following anticholinergic withdrawal in a schizophrenic patient abusing marijuana. *Br J Psychiatry* 1989;154:712-4.
  67. Duke PJ, Pantelis C, Barnes TRE. South Westminister Schizophrenia Survey. Alcohol use and its relationship to symptoms, tardive dyskinesia and illness onset. *Br J Psychiatry* 1994;164:630-6.
  68. Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: Relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992;149:1189-94.
  69. Pantuck EJ, Pantuck CB, Anderson KE, Conney AH, Kappas A. Cigarette smoking and chlorpromazine disposition and actions. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31:533-8.
  70. Levin ED, Wilson W, Rose JE, McEvoy J. Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15:429-36.
  71. Lee C, Frangou S, Russell MAH, Gray JA. Effect of haloperidol on nicotine-induced enhancement of vigilance in human subjects. *J Psychopharmacol* 1997; 11:253-7.
  72. McEvoy JP, Freudenreich O, Levin ED, Rose JE. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1995;119:124-6.
  73. Griffith JM, O'Neill JE, Petty F, Garver D, Young D, Freedman R. Nicotinic receptor desensitization and sensory gating deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998;44:98-106.
  74. McEvoy JP, Brown S. Smoking in first-episode patients with schizophrenia (letter). *Am J Psychiatry* 1999;156:1120-1.
  75. Dalack GW, Meador-Woodruff JH. Smoking, smoking withdrawal and schizophrenia: case reports and a review of the literature. *Schizophr Res* 1996;22: 133-41.
  76. George TP, Sermyak MJ, Ziedonis DM, Woods SW. Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry* 1995;56:344-6.
  77. Siris SG. Substance abuse in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1992;180:595-6.
  78. Conley RR, Meltzer HY. Adverse events related to olanzapine. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Supl 8): 26-30.
  79. Tandon R, Milner K, Jibson MD. Antipsychotics from theory to practice: integrating clinical and basic data. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Supl 8):21-8.
  80. Ganguli R. Weight gain associated with antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Supl 21):20-4.
  81. Gupta S, Dronev T, Al-Samarrai S, Keller P, Frank B. Olanzapine: weight gain and therapeutic efficacy (letter). *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:273-5.
  82. Conley RR. Risperidone side effects. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Supl 8):20-3. Discussion 24-5.
  83. Ho BC, Miller D, Nopoulos P, Andreasen NC. A comparative effectiveness study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60:658-63.
  84. DasGupta K, Young A. Clozapine-induced neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1991;52: 105-7.
  85. Aguirre C, García JC, Mendibil B. Síndrome neuroléptico maligno asociado a risperidona. *Med Clin Barc* 1998;110:239.
  86. Burkhard PR, Vingerhoets FJ, Alberque C, Landis T. Olanzapine-induced neuroleptic malignant syndrome (letter). *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:101-2.
  87. García MM, Cipres L, de Cendra E, Vilalta J. Síndrome neuroléptico maligno asociado a olanzapina. *Med Clin Barc* 1999;113:239.
  88. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome after the initiation of olanzapine (letter). *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:477-8.
  89. Ahmed S, Chengappa KN, Naidu VR, Baker RW, Parepally H, Schooler NR. Clozapine withdrawal-emer-

- gent dystonias and dyskinesias: a case series. *J Clin Psychiatry* 1998;59:472-7.
90. Campbell M. Risperidone-induced tardive dyskinesia in first-episode psychotic patients (letter). *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:276-7.
  91. Hong KS, Cheong SS, Woo JM, Kim E. Risperidone-induced tardive dyskinesia (letter). *Am J Psychiatry* 1999;156:1290.
  92. Silberbauer C. Risperidone-induced tardive dyskinesia. *Pharmacopsychiatry* 1998;31:68-9.
  93. Kumar S, Malone DM. Risperidone implicated in the onset of tardive dyskinesia in a young woman. *Postgrad Med J* 2000;76:316-7.
  94. Carroll NB, Boehm KE, Strickland RT. Chorea and tardive dyskinesia in a patient taking risperidone (letter). *J Clin Psychiatry* 1999;60:485-7.
  95. Ananth J, Kenan J. Tardive dyskinesia associated with olanzapine monotherapy (letter). *J Clin Psychiatry* 1999;60:870.
  96. Dunayevich E, Strakowski SM. Olanzapine-induced tardive dystonia (letter). *Am J Psychiatry* 1999;156:1662.
  97. Landry P, Cournoyer J. Acute dystonia with olanzapine (letter). *J Clin Psychiatry* 1998;59:384.
  98. Herran A, Vazquez-Barquero JL. Tardive dyskinesia associated with olanzapine (letter). *Ann Intern Med* 1999;131:72.
  99. Snodgrass PL, Labbate LA. Tardive dyskinesia from risperidone and olanzapine in an alcoholic man. *Can J Psychiatry* 1999;44:921.
  100. Glazer WM. Expected incidence of tardive dyskinesia associated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Supl 4):21-6.
  101. Jaffe ME, Simpson GM. Reduction of tardive dystonia with olanzapine (letter). *Am J Psychiatry* 1999;156:2016.
  102. Almeida OP. Olanzapine for the treatment of tardive dyskinesia (letter). *J Clin Psychiatry* 1998;59:380-1.
  103. Littrell KH, Johnson CG, Littrell S, Peabody CD. Marked reduction of tardive dyskinesia with olanzapine (letter). *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:279-80.
  104. Lykouras L, Malliori M, Christodoulou GN. Improvement of tardive dyskinesia following treatment with olanzapine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:367-8.
  105. Soutullo CA, Keck PE Jr, McElroy SL. Olanzapine in the treatment of tardive dyskinesia: a report of two cases. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:100-1.
  106. Gotto J. Treatment of respiratory dyskinesia with olanzapine. *Psychosomatics* 1999;40:257-9.
  107. Geller WK, Zuiderwijk PB. Risperidone-induced hepatotoxicity? (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:246-7.
  108. Whitworth AB, Liensberger D, Fleischhacker WW. Transient increase of liver enzymes induced by risperidone: two case reports (letter). *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:475-6.
  109. Buckley P, Thompson P, Way L, Meltzer HY. Substance abuse among patients with treatment-resistant schizophrenia: Characteristics and implications for clozapine therapy. *Am J Psychiatry* 1994;151:385-9.
  110. Soler PA. Abuso y dependencia de antiparkinsonianos. En: Casas M, Gutiérrez M, San L, eds. *Adicciones a psicofármacos*. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1993.
  111. PSA-R. *Trastornos por abuso de sustancias. Autoevaluación y actualización en psiquiatría*; 1999.
  112. PSA-R. *Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Autoevaluación y actualización en psiquiatría*; 1999.
  113. Marcus P, Snyder R. Reduction of comorbid substance abuse with clozapine (letter). *Am J Psychiatry* 1995;152:959.
  114. Conley RR, Kelly DL, Gale EA. Olanzapine response in treatment-refractory schizophrenic patients with a history of substance abuse. *Schizophr Res* 1998;33:95-101.
  115. Misra LK, Kofoed L, Oesterheld JR, Richards GA. Olanzapine treatment of methamphetamine psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:393-4.
  116. Jha A, Fourie H. Risperidone treatment of amphetamine psychosis (letter). *Br J Psychiatry* 1999;174:366.
  117. Misra LK, Kofoed L, Fuller W. Treatment of inhalant abuse with risperidone (letter). *J Clin Psychiatry* 1999;60:620.
  118. Berk M, Brook S, Trandafir AI. A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:177-80.
  119. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999;35:51-68.
  120. Tsuang JW, Eckman TE, Shaner A, Marder SR. Clozapine for substance-abusing schizophrenic patients (letter). *Am J Psychiatry* 1999;156:1119-20.
  121. Carrillo JA, Herraiz AG, Ramos SI, Benítez J. Effects of caffeine withdrawal from the diet on the metabolism of clozapine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:311-6.
  122. Bosch RF, Baumbach A, Bitzer M, Erley CM. Intoxication with olanzapine (letter). *Am J Psychiatry* 2000;157:304-5.
  123. Gardner DM, Milliken J, Dursun SM. Olanzapine overdose (letter). *Am J Psychiatry* 1999;156:1118-9.
  124. Meltzer HY. Outcome in schizophrenia: beyond symptom reduction. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Supl 3):3-7.
  125. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999;25:233-55.
  126. De Girolamo G, Reich JH. *Epidemiología de los trastornos mentales y de los problemas psicosociales*:

- trastornos de la personalidad. OMS. Madrid. Meditor, eds; 1996.
127. Cervera G, Bolinches F, Valderrama JC. Trastornos de personalidad y drogodependencias. *Trastornos Adictivos* 1999;1:991-9.
  128. Ekleberry S. Dual Diagnosis: Adiction and Axis II Personality Disorders. *The Counselor*, March/April; 1996. p. 7-13.
  129. Toner BB, Gillies LA, Prendergast P, Core FH, Browne C. Substance use disorders in a sample of canadian patients with chronic mental illness. *Hosp Community Psychiatry* 1992;43:251-4.
  130. Baxter L, Edell W, Gerner R, Fairbanks L, Gwirtzman H. Dexamethasone suppression test and axis I diagnoses of inpatients with DSM-III borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1984;45:150-3.
  131. Dulit RA, Fyer MR, Haas GL, Sullivan T, Frances AJ. Substance use in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147:1002-7.
  132. Casas M. Trastornos de personalidad en pacientes adictos a opiáceos. En: *Trastornos psíquicos en las toxicomanías*. Barcelona. Neurociencias; 1993. p. 305-12.
  133. Sánchez E, Tomás V, Climent A. Trastornos de personalidad en adictos a opiáceos. *Adicciones* 1999; 11:221-7.
  134. Brooner RK, Herbst JH, Schmidt CW, Bigelow GE, Costa PT. Antisocial personality disorder among drug abusers. Relations to other personality diagnoses and the five-factor model of personality. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:313-9.
  135. Khantzian EJ, Treece C. DSM-III psychiatric diagnosis of narcotic addicts. Recent findings. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:1067-71.
  136. San Narciso GI, Gutiérrez E, Saíz PA, González MP, Bascarrán MT, Bobes J. Evaluación de trastornos de personalidad en pacientes heroínómanos mediante el IPDE. *Adicciones* 2000;12:43-6.
  137. Carroll KM, Ball SA, Rounsaville BJ. A comparison of alternate systems for diagnosing antisocial personality disorder in cocaine abusers. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:436-43.
  138. Weiss RD, Mirin SM, Griffin ML, Gunderson JG, Hufford C. Personality disorders in cocaine dependence. *Compr Psychiatry* 1993;34:145-9.
  139. Koenigsberg HW, Kaplan RD, Gilmore MM, Cooper AM. The relationship between syndrome and personality disorder in DSM-III: Experience with 2.462 patients. *Am J Psychiatry* 1985;142:207-12.
  140. Nace EP, Davis CW, Gaspari JP. Axis II comorbidity in substance abusers. *Am J Psychiatry* 1991;148: 118-20.
  141. Blow FC, Loveland CA, Booth BM, Falcon SP, Friedman MJ. Age-related psychiatric comorbidities and levels of functioning in alcoholic veterans seeking outpatient treatment. *Hosp Community Psychiatry* 1992;43:990-5.
  142. Brooner RK, King VL, Kidorf M, Schmidt CW, Bigelow GE. Psychiatric and substance use comorbidity among treatment-seeking opioid abusers. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:71-80.
  143. Bunt G, Galanter M, Lifshutz H, Castaneda R. Cocaine/«crack» dependence among psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry* 1990;147:1542-6.
  144. Dinwiddle SH, Reich T, Cloninger CR. Psychiatric comorbidity and suicidality among intravenous drug users. *J Clin Psychiatry* 1992;53:364-9.
  145. Gill K, Nolimal D, Crowley TJ. Antisocial personality disorder, HIV risk behavior and retention in methadone maintenance therapy. *Drug Alcohol Depend* 1992;30:247-52.
  146. Compton WM, Cottler LB, Spitznagel EL, Ben Abdallah A, Gallagher T. Cocaine users with antisocial personality improve HIV risk behaviors as much as those without antisocial personality. *Drug Alcohol Depend*, 1998;49:239-47.
  147. Schulz SC, Camlin KL, Berry SA, Jesberger JA. Olanzapine safety and efficacy in patients with borderline personality disorder and comorbid dysthymia. *Biol Psychiatry* 1999;46:1429-35.
  148. SEIT. Sistema Estatal de Información sobre Toxicomanías. Plan Nacional sobre Drogas; 1995.
  149. Crone B. Gender differences in substance misuse and psychiatric comorbidity. *Curr Opin Psychiatry* 1997;10:194-8.
  150. Weiss RD, Martínez-Raga J, Griffin ML, Greenfield SE, Hufford C. Gender differences in cocaine dependent patients: a 6 month follow-up study. *Drug Alcohol Depend* 1997;44:35-40.
  151. Anta GB, Orta JV, Portela MJ, DeHoz LD. The epidemiology of cocaine in Spain. *Drug Alcohol Depend* 1993;34:45-57.
  152. Gossop M, Griffiths P, Powis B, Strang J. Cocaine: patterns of use, route of administration and severity of dependence. *Br J Psychiatry* 1994;164:660-4.
  153. Schifano F. Cocaine misuse and dependence. *Curr Opin Psychiatry* 1996;9:225-30.
  154. Spitz HI, Rosecan JS. Abuso de cocaína. Barcelona. Neurociencias; 1990.
  155. Asociación Psiquiátrica Americana. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. 4ª eds. Barcelona, España. Editorial Masson; 1995.
  156. Galindo A. Manejo del paciente con dependencia a la cocaína. *Trastornos Adictivos* 2000;2:122-32.
  157. Gawin FH, Kleber HD. Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in chronic cocaine abusers. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:107-13.
  158. Satel SL, Price LH, Palumbo JM, McDougle CJ, Krystal JH, Gaxin F. Clinical phenomenology and neurobiology of cocaine dependence: a prospective inpatient study. *Am J Psychiatry* 1991;148: 1712-6.
  159. Gawin FH. Neuroleptic reduction of cocaine-induced paranoia but not euphoria? *Psychopharmacology (Berl)* 1986;90:142-3.
  160. San L, Arranz B, Ramírez N. Tratamiento psicofarmacológico de la dependencia de cocaína. *Trastornos Adictivos* 1999;1:34-47.

161. Levin FR, Evans SM, Coomaraswamy S, Collins DE, Regent N, Kleber HD. Flupenthixol treatment for cocaine abusers with schizophrenia: a pilot study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1998;24:343-60.
162. Dhopes V, Macfadden A, Maany I, Gamble G. Absence of parkinsonism among patients in long-term neuroleptic therapy who abuse cocaine. *Psychiatr Serv* 1997;48:95-7.
163. Fenton TW. AIDS related psychiatric disorder. *Br J Psychiatr* 1987;151:579-88.
164. Ochoa E. Psicopatología en pacientes VIH+. *Trastornos Adictivos* 1999;1:100-9.
165. Perry SW. Organic mental disorders caused by HIV: update on early diagnosis and treatment. *Am J Psychiatry* 1990;147:696-710.
166. Treisman G, King J, Lyketsos C, Fishman M. Neuropsychiatry and HIV infection. *Curr Opin Psychiatry* 1994;7:102-5.
167. Lozano M, Padín JJ, Buzón L. Trastornos mentales en la infección por VIH-1. *Rev Clin Esp* 1996;11:774-84.
168. Pérez-Poza A, Pérez-Echeverría MJ, Pascual A, Civeira JM, Día JL. Aspectos psiquiátricos en pacientes con SIDA en el hospital general. *An Psiquiatria* 1998;14:411-5.
169. Andres Medina R. Epidemiología del VIH/SIDA en usuarios de drogas en España. Aspectos contextuales. *Adicciones* 1995;7:277-98.
170. Vigilancia epidemiológica del SIDA/HIV, situación a nivel nacional y regional. Dirección General de Salud Pública. Informe trimestral nº 3; 1998.
171. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Características de los centros con tratamiento de mantenimiento con metadona en España. Madrid; 1999.
172. García A, Ezquiaga E. Trastornos neuropsicológicos en toxicómanos. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1988;16:425-33.
173. Fals-Stewart W, Schafer J. The relationship between length of stay in drug-free therapeutic communities and neurocognitive functioning. *J Clin Psychol* 1992;48:539-43.
174. Saunders PA, Copeland JRM, Dewey ME, Davidson IA, Mc William C, Sharma V, Sullivan C. Heavy drinking as a risk factor for depression and dementia in elderly men. Findings from the Liverpool Longitudinal Community Study. *Br J Psychiatry* 1991;159:213-6.
175. Parsons OA. Intellectual impairment in alcoholics: Persisten issues. *Acta Med Scand* 1987;717(Supl):33-46.
176. Mateu G, Cendros P, Martín-Santos R, Torrens M. Fármacos antirretrovirales: interacciones con agentes psicotrópicos y efectos secundarios neuropsiquiátricos. *Psicofarmacología* 2000;4:23-32.
177. Fuerte A, Otero MJ. Interacciones de los fármacos antirretrovirales. *Med Clin (Barc)* 1999;26:94-102.
178. Tseng AL, Foisy MM. Significant interacciones with new antiretrovirals and psychotropic drugs. *Ann Pharmacother* 1999;44:190-4.
179. Hriso E, Kuhn T, Masdeu JC, Grundman M. Extrapiramidal symptoms due to dopamine-blocking agents in patient with AIDS encephalopathy. *Am J Psychiatry* 1991;148:1558-61.
180. Lodge P, Tanner M, McKeogh MM. Risperidone in the management of agitation in HIV dementia (letter). *Palliat Med* 1998;12:206-7.
181. Maha A, Goetz K. Risperidone for the treatment of delusional disorder due to HIV disease (letter). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:111.
182. Singh AN, Golledge H, Catalan J. Treatment of HIV-related psychotic disorders with risperidone: a series of 21 cases. *J Psychosom Res* 1997;42:489-93.
183. PSA-R. Delirium y demencia. Autoevaluación y actualización en psiquiatría; 1999.
184. Breitbar W, Marotta R, Platt MM, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996;153:231-7.
185. Sipahimalani A, Masand PS. Olanzapine in the treatment of delirium. *Psychosomatics* 1998;39:422-30.
186. Anand HS. Olanzapine in an intensive care unit (letter). *Can J Psychiatry* 1999;44:397.
187. Passik SD, Cooper M. Complicated delirium in a cancer patient successfully treated with olanzapine. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:219-23.
188. Salzmar C, Vaccaro B, Lieff J, Weiner A. Clozapine in older patients with psychoses and behavioral disturbances. *Am J Geriatr Psychiatry* 1995;3:26-33.
189. Barcia D, Giles E, Herraiz M, Morinigo A, Roca M, Rodríguez A. Risperidona en el tratamiento de los síntomas psicóticos, afectivos y trastornos de la conducta asociados a demencia tipo Alzheimer. *Actas Esp Psiquiatr* 1999;27:185-90.
190. Jeste DV, Okamoto A, Napolitano J, Kane JM, Martínez RA. Low incidence of persistent tardive dyskinesia in elderly patients with dementia treated with risperidone. *Am J Psychiatry* 2000;157:1150-5.
191. Herrmann N, Rivard ME, Flynn M, Ward C, Rabheru K, Campbell B. Risperidone for the treatment of behavioral disturbances in dementia: a case series. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:220-3.
192. Clark WS, Street JS, Sanger TM, Feldman PD, Breier AF. Olanzapine in the prevention of psychosis among nursing home patients with behavioral disturbances associated with Alzheimer's dementia. Chicago. APA; 2000.
193. Leopold NA. Risperidone treatment of drug-related psychosis in patients with parkinsonism. *Mov Disord* 2000;15:301-4.
194. Cohen SA, Ihrig K, Lott RS, Kerrick JM. Risperidone for aggression and self-injurious behavior in adults with mental retardation. *J Autism Dev Disord* 1998;28:229-33.
195. Friedman JH, Factor SA. Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:201-11.

196. Molho ES, Factor SA. Worsening of motor features of parkinsonism with olanzapine. *Mov Disord* 1999; 14:1014-6.
197. Menza MM, Palermo B, Mark M. Quetiapine as an alternative to clozapine in the treatment of dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Ann Clin Psychiatry* 1999;11:141-4.
198. Soler Insa PA, Gascón J. Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales. RTM-II. Comité de consenso de Catalunya en terapéutica de los trastornos mentales. 2ª ed. Barcelona: Masson SA; 1999.
199. Buitelaar JK. Open-label treatment with risperidone of 26 psychiatrically-hospitalized children and adolescents with mixed diagnoses and aggressive behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10: 19-26.
200. Cohen SA, Ihrig K, Lott RS, Kerrick JM. Risperidone for aggression and self-injurious behavior in adults with mental retardation. *J Autism Dev Disord* 1998; 28:229-33.
201. Findling RL, McNamara NK, Branicky LA, Schlachter MD, Lemon E, Blumer JL. A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:509-16.
202. Horrigan JP, Barnhill LJ. Risperidone and explosive aggressive autism. *J Autism Dev Disord* 1997;27: 313-23.

Correspondencia:  
Enriqueta Ochoa  
Servicio de Psiquiatría  
Hospital Ramón y Cajal  
28034 Madrid  
E-mail: eochoa@hrc.insalud.es