

Uso de la olanzapina en el tratamiento del abuso de drogas estimulantes. Una revisión

Olanzapine use in the treatment of addictive disorders due to abuse of stimulants. A review

BAÑO RODRIGO, M.^a D.

Programa Municipal de Drogas. Majadahonda Madrid.

RESUMEN: *Objetivo:* se realiza una revisión del neuroleptico atípico olanzapina en el tratamiento de los trastornos adictivos por abuso de drogas estimulantes.

Material y métodos: se describen los datos existentes sobre la posible capacidad de los antipsicóticos atípicos y en especial de la olanzapina de ser utilizado en el tratamiento de la dependencia a cocaína y/o drogas de diseño por su mecanismo de acción a nivel cerebral. También se revisa el perfil bioquímico de la olanzapina, sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, y las posibles interacciones farmacológicas cuando se coadministran con otras sustancias.

Resultados: los antipsicóticos atípicos (APS) tal como la olanzapina pueden ser utilizados en la farmacoterapia de la dependencia a cocaína al actuar preferentemente en el sistema dopaminérgico mesolímbico que está implicado en los efectos de refuerzo de la cocaína; también puede utilizarse en el abuso de drogas de diseño ya que se ha demostrado a nivel experimental su efectividad en reducir los síntomas psicóticos y la ansiedad inducida por consumo de metanfetamina. Por otra parte las interacciones farmacológicas potenciales entre olanzapina y fármacos habituales que se utilizan concomitantemente no parecen ser muy relevantes.

Conclusiones: la olanzapina es un fármaco potencialmente útil en el tratamiento de la adicción a cocaína y drogas de diseño. Serán necesarios estudios clínicos controlados que establezcan la eficacia terapéutica del mismo.

PALABRAS CLAVE: Cocaína. Drogas de diseño. Antipsicóticos atípicos. Olanzapina.

ABSTRACT: *Objective:* a review of the atypical neuroleptic olanzapine in the treatment of addictive disorders due to abuse of stimulants.

Materials and methods: the paper describes the existing data on the potential of atypical antipsychotic medication, particularly olanzapine, to be used in the treatment of cocaine dependency and/or designer drug dependencies due to their brain level action mechanism. The biochemical profile of olanzapine is also reviewed, as are its pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, and potential drug interactions when administered jointly with other substances.

Results: atypical antipsychotic drugs (APS) such as olanzapine may be used in a drug therapy programme for cocaine dependency through their preferential action on the mesolimbic dopaminergic system involved in the reinforcement effects of cocaine; they may also be used for treatment of designer drug abuse as they have been shown at the experimental level to be effective for the reduction of the symptoms of psychosis and the anxiety induced by the consumption of metamphetamine. On the other hand, the potential pharmacological interactions between olanzapine and other common drugs used concomitantly do not seem to be of relevance.

Conclusions: olanzapine is a potentially useful medicine for the treatment of addictions to cocaine and designer drugs. Controlled clinical trials will be required to establish its therapeutic efficacy.

KEY WORDS: Cocaine. Designer drugs. Atypical antipsychotic drugs. Olanzapine.

Correspondencia:

M.^a DOLORES BAÑO RODRIGO.
C/ Doctor Calero, 20 - 3.^o
28220 Majadahonda. Madrid.
e-mail: lolabr@jazzfree.com

Introducción

El uso de neurolépticos en pacientes adictos a drogas es frecuente como tratamiento de la usual comorbilidad psiquiátrica¹.

Los nuevos neurolépticos atípicos son más eficaces que los clásicos en el alivio de síntomas positivos de la esquizofrenia, además de obtener una mejor respuesta en trastornos psicóticos que responden mal con los clásicos. Por otra parte, investigaciones recientes valoran la posibilidad de su uso en pacientes que abusan de drogas².

En este artículo revisaremos uno de estos antipsicóticos atípico, la olanzapina, que ha demostrado ser eficaz sobre los síntomas positivos, negativos y afectivos de la esquizofrenia³, además de ser bien tolerada y tener una menor incidencia de síntomas extrapiramidales en comparación a los antipsicóticos clásicos⁴. Un estudio de Consley et al, indica que puede ser un tratamiento efectivo para pacientes esquizofrénicos y que además abusen de sustancias⁵, suscitando nuevas expectativas en el tratamiento de las toxicomanías, al demostrarse a nivel experimental, la capacidad de este fármaco de bloquear los efectos de refuerzo de la cocaína⁶ al actuar preferentemente en el sistema dopamínico mesolímbico⁷.

También puede utilizarse como neuroléptico de primera elección en los cuadros alucinatorios-delirantes derivados del uso-abuso de drogas de diseño (MDMA, éxtasis)⁸ y moderar el consumo de alcohol⁹.

Los clínicos deben ser conscientes de la prevalencia y alcance del uso de drogas en el momento actual, sabiendo que el abuso de una droga puede reforzar el uso y abuso de otras y que en general, son pacientes policonsumidores¹⁰ y plurimedicados, pudiendo dar lugar a interacciones farmacológicas entre ellos⁹.

El objetivo de este artículo es revisar la posible eficacia del uso de neurolépticos atípicos en el tratamiento del abuso de drogas estimulantes (cocaína, drogas de diseño), y en especial la olanzapina, teniendo en cuenta su mecanismo de acción a nivel cerebral, aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Epidemiología del consumo de cocaína y drogas de diseño

Cocaína

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^{11,12}, con una mayor prevalencia en varones. Sin embargo, la generalización de su uso hace que aumente el consumo social de cocaína entre mujeres, con patrones de consumo semejantes a los que realizan los varones¹³. Se está produciendo una feminización del consumo de cocaína, que no es exclusivo de determinadas clases sociales y se realiza con un patrón semejante a los varones^{14,15}.

La cocaína es la sustancia psicoactiva que con mayor frecuencia se asocia con trastornos mentales¹⁶. Según el estudio ECA, estos adictos presentan un riesgo 11 veces superior de padecer un trastorno mental añadido frente a los no adictos, y los que tienen trastornos mentales presentan un riesgo mayor de tener una dependencia a la cocaína¹¹.

La prevalencia del consumo de cocaína en pacientes con esquizofrenia es del 15 al 50%^{17,18}, ya que su consumo, puede reducir los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia¹⁹. Por otra parte, los que abusan del consumo de cocaína, sin un diagnóstico de esquizofrenia, suelen ser policonsumidores, muchos de ellos con problemas de abuso de alcohol, conductas antisociales y problemas de comorbilidad psiquiátrica²⁰. Los trastornos psiquiátricos hallados con más frecuencia en dependientes de cocaína son depresión mayor, alcoholismo y personalidad antisocial^{16,21}.

La mayoría de los consumidores tienen una edad entre 20-35 años, con una edad de inicio entre los 15 y los 25 años, siendo la relación hombre-mujer de 3:1²².

Drogas de diseño

Fueron sintetizadas en los laboratorios alemanes de E. Merk y su patente se formalizó en 1914. Fue ensayada por su interés como anorexígeno, pero nunca pasó de la etapa preclínica²³. Permaneció ignorada hasta los años setenta, cuando se desvelaron los estudios de Hardman et al, sobre su toxicidad preclínica comparativa con respecto a otros psicomiméticos²⁴.

Su consumo comienza a aumentar a mediados de los 80, cuando comienza a utilizarse, sobre todo, en medio de la denominada new age, pasando posteriormente a ser consumida por los seguidores de la house music, que después ha tenido como descendientes directos la música tecno, hard core, música Bakalao⁸. En esta época se empieza a demostrar la neurotoxicidad del MDMA²⁵⁻²⁷ y es a partir de los 90, sobre todo en Europa, cuando empiezan a aparecer complicaciones psiquiátricas asociadas al uso de esta sustancia^{28,29}.

Mecanismo de acción de la cocaína y drogas de diseño en el sistema de recompensa cerebral

Cocaína

La cocaína es un estimulante del sistema nervioso central con una incomparable capacidad de recompensa o refuerzo positivo.

Su mecanismo de acción es por bloqueo de la recaptación presináptica en las sinapsis noradrenérgicas, dopaminérgicas y en menor medida serotoninérgicas. Su potencialidad adictiva se relaciona con la transmisión dopaminérgica a través de los receptores D1 y D2. Los lugares de acción de la cocaína son el núcleo *accumbens*, corteza prefrontal media, núcleos caudado, putamen e hipocampo¹³.

La cocaína promueve la adicción al hiperexcitar el circuito mesolímbico y mesocortical que aumenta la euforia³⁰.

Este circuito consta de neuronas, que se extienden desde el tegmento mesencefálico y forman sinapsis con neuronas del núcleo *accumbens*. La estimulación se produce cuando el neurotransmisor dopamina se une a los receptores de las células postsinápticas. En el cerebro sin droga, la señal se amortigua porque la dopamina es recaptada por las propias neuronas que la liberan. La cocaína bloquea esa recaptación induciendo la acumulación de la dopamina en la sinapsis y con ello la activación intensa del circuito.

Las hipótesis sobre la neuroadaptación a cocaína se centran en el estudio de la depleción de los depósitos de dopamina, hipersensibilidad de los receptores postsinápticos de dopamina y noradrenalina, hipersensibilidad de los autorreceptores de dopamina, interacción con otros neurotransmisores como serotonina, encefalinas o GABA, y también degeneración tóxica de las neuronas dopaminérgicas, interviniendo factores de transcripción y alteración en la expresión de determinados genes³¹.

Drogas de diseño (MDMA, éxtasis)

Hasta el momento actual, no existen evidencias de que el éxtasis sea adictivo, pero en estudios experimentales realizado en animales, sí aparece una tendencia a la administración de MDMA³², así como un condicionamiento positivo³³. Estos efectos pueden inducir a la autoadministración a través de la capacidad del MDMA de producir refuerzo positivo²⁷.

El éxtasis (MDMA), produce efectos indirectos en los sistemas de neurotransmisión del Sistema

Nervioso Central (SNC), en particular sobre el sistema serotoninérgico y dopaminérgico, apareciendo un rápido descenso de los niveles de serotonina (5-HT) y de su principal metabolito, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) promoviendo a su vez la liberación de dopamina. Existe una alta afinidad del MDMA sobre el receptor 5-HT₂ promoviendo la liberación de serotonina e inhibiendo su recaptación, lo que lleva a largo plazo a un persistente descenso de los niveles de 5-HT y 5-HIAA así como la densidad de los locus de recaptación de 5-HT, esta actividad deplecionadora también produce cambios morfológicos en axones serotoninérgicos, sobre todo en áreas ricas en serotonina^{25,34}.

Uso de antipsicóticos atípicos en el tratamiento del abuso de cocaína

En general los tratamientos farmacológicos para la dependencia o abuso de cocaína, se han centrado en el mecanismo de acción de esta sustancia:

— Modificación de la función dopaminérgica: agonistas dopa, antagonistas dopa.

— Modificación de la función noradrenérgica: antidepresivos tricíclicos.

— Modificación de la función serotoninérgica: I.S.R.S.

— También se han usado otros tratamientos como estimulantes (en consumidores de cocaína con un trastorno por déficit de atención), litio (si además existe un trastorno bipolar), precursores de neurotransmisores (L-tiroxina o L-triptófano), carbamacepina, y buprenorfina.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (I.S.R.S) ofrecen resultados contradictorios^{35,36}. La cocaína es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina. Se ha sugerido que el uso crónico de cocaína puede conducir a un déficit serotoninérgico. Estudios realizados en animales sugieren que la serotonina juega un papel importante en la autoadministración de estimulantes.

Los antipsicóticos (APS) atípicos, se han desarrollado en los últimos años, buscando el aumento de la selectividad antidopaminérgica (sulpiride, amisulpiride) o medicamentos que sean antiserotoninérgicos y antidopaminérgicos (clozapina, risperidona, olanzapina, sertindol, seroquel, zipradossina). Además de bloquear a los receptores DA y 5-HT, tienen efectos presinápticos secundarios sobre liberación de DA, 5-HT, glutámico y GABA, y sobre otros receptores como los del glutámico y GABA.

Otro aspecto que los diferencia de los APS clásicos es que modifican la plasticidad neuronal a largo plazo y tienen efecto neuroprotector.

No existe un acuerdo unánime sobre los criterios que definen un neuroléptico como atípico, pero algunos rasgos de los estudios preclínicos y clínicos sirven de orientación general. Por ejemplo Meltzer et al definieron los neurolépticos atípicos sobre la base de criterios clínicos y preclínicos³⁷. Recientemente, Kinon y Lieberman los definieron atendiendo exclusivamente a criterios clínicos³⁸. Según estos últimos criterios, un neuroléptico atípico es un fármaco con eficacia antipsicótica, escasa tendencia a provocar efectos secundarios extrapiramidales durante tratamientos cortos e incapaz de ocasionar discinesia tardía durante tratamientos prolongados, produciendo elevaciones reducidas de la prolactina sérica y en general, mayor aceptación del paciente y eficacia sobre síntomas positivos y negativos. En consecuencia, el criterio adicional de la eficacia para combatir los signos y síntomas negativos de la esquizofrenia, junto con los signos y síntomas positivos, se agrega a veces para definir los neurolépticos atípicos^{39,40}.

La afinidad relativa de un neuroléptico por los receptores de la serotonina-2A (5-HT_{2A}) con respecto a los de la dopamina D₂ también predice de alguna manera su carácter atípico⁴¹ ya que el bloqueo de los receptores cerebrales 5-HT_{2A} que es una vía para reducir la función serotoninérgica en clínica se opone desde el punto de vista bioquímico y modera la reducción de la función dopaminérgica resultante del bloqueo de los receptores D₂. Por este motivo y además por el hecho de tener selectividad regional sobre la vía A10 (mesolímbica mesocortical), y no sobre la A9 justifica la baja incidencia de síntomas extrapiramidales.

Los neurolépticos atípicos se clasifican de acuerdo con el mecanismo de acción en APS atípicos no selectivos: aquellos que buscan el aumento de la selectividad antidopaminérgica y antiserotonérgica (clozapina, risperidona, olanzapina, sertindol, seroquel, ziprasidona, quetiapina) y APS atípicos selectivos: aquellos que buscan el aumento de la selectividad antidopaminérgica (p. ej., sulpiride, amisulpiride).

Olanzapina

La olanzapina es un análogo de la clozapina introducido recientemente en EEUU⁴². El segundo antipsicótico moderno que se comercializa en España. Su

efecto antipsicótico es potente. Dosis de 10-25 mg/día.

Es un antagonista de la familia D₁, D₂, M₁-M₄, 5-HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₃, 5-HT₆, 5-HT₇, H₁.

Al tener una afinidad reducida por los receptores dopaminérgicos D₂ (o gran afinidad por los receptores 5HT_{2A} muscarínicos m₁) indica una escasa tendencia a los problemas endocrinos y extrapiramidales. Así produce mínimas alteraciones de la prolactina, como consecuencia de la aparición de galactorrea y alteraciones menstruales en las mujeres y disfunciones sexuales (impotencia) en los varones son poco frecuentes⁴².

La olanzapina, a diferencia de los típicos sólo modifican las neuronas A10 (zona tegmentaria ventral) que contribuyen a los efectos terapéuticos y no a los efectos secundarios extrapiramidales como ocurre con las neuronas A9 (parte compacta de la sustancia negra). Esto explica el por qué provocan pocos o ningún efecto extrapiramidal.

Al igual que la clozapina y otros antipsicóticos pueden producir incremento de peso, sedación y somnolencia que raramente obliga a retirar el tratamiento. Esto se debe a que los receptores de histamina del cerebro intervienen en una serie de funciones como la vigilia (H₁) y la regulación del apetito (H₁). El bloqueo de los receptores histaminérgicos H₁ produce un efecto estimulante del apetito y un efecto sedante-hipnótico.

El bloqueo de los receptores alfa-1 puede determinar, hipotensión ortostática, mareos y una forma de taquicardia refleja que en el caso de la olanzapina es muy leve⁴³.

La sialorrea inducida por la olanzapina sugiere que se trata de un agonista muscarínico^{44,45}. Un antagonista muscarínico debería reducir la salivación y no aumentarla. Sin embargo, se corrige con un antagonista muscarínico^{46,47}.

Farmacocinética de la olanzapina

Su vida media en individuos sanos es de 33 horas (rango de 21 a 54 horas). El aclaramiento medio en plasma es de 25 L/h. (rango de 12 a 47 L/h). Los fumadores y los hombres tienen un aclaramiento mayor que las mujeres y los no fumadores, lo que obliga en estas circunstancias a ajustar las dosis.

Se excreta el 60% aproximadamente por orina y el 30% por las heces. Se une a la albúmina (90%) y 77% a la alfa 1 glicoproteína ácida⁴³.

Las enzimas implicadas en el metabolismo de la olanzapina se han identificado *in vitro* recientemente⁴⁸.

Interacciones de la olanzapina

Citocromo P450 y olanzapina

La enzima CYP1A2 cataliza la formación de 4'-N-desmetilolanzapina y 7-hidroxiolanzapina y CYP2D6 cataliza la formación de 2-hidroximetilolanzapina, siendo éste un camino menor y flavin-mono-oxigenasa3 (FMO3) cataliza la formación de olanzapina 4'-N-óxido⁴².

El 10-N-Glucurónido es el metabolito más importante, pero el 4'-N-desmetilolanzapina está correlacionado con el aclaramiento de la olanzapina.

Estudios de interacciones *in vitro*, indican que la olanzapina no inhibe las isoenzimas del citocromo CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A⁴⁹.

Se han realizado diferentes estudios para evaluar diferentes interacciones con olanzapina y varios sustratos del citocromo P450. Teofilina para la CYP1A2, warfarina para la CYP2C9, diazepam para CYP2C19 y CYP3A y dos antidepresivos tricíclicos que son sustratos del CYP2D6, no encontrándose interacciones farmacocinéticas entre ellas⁵⁰. Tampoco se han encontrado interacciones metabólicas significativas entre olanzapina y alcohol, imipramina, aminofilina, biperideno, litio, fluoxetina⁴³. Un estudio realizado para ver las interacciones de olanzapina y metadona en 21 pacientes tampoco encontraron ninguna interacción entre ambas⁵¹. La fluvoxamina un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, inhibe la isoenzima CYP2A2, incrementando las concentraciones en plasma de olanzapina, en cambio los fumadores de tabaco, y la carbamacepina induce la isoenzima CYP2A2 disminuyendo las concentraciones de olanzapina.

Interacciones farmacodinámicas de la olanzapina

Aunque durante la realización de los ensayos clínicos no se observaron interacciones farmacocinéticas entre olanzapina y alcohol, la coadministración de ambos provocó efectos más pronunciados en el SNC que el fármaco sólo. Por lo tanto debería disuadirse a los pacientes de tomar alcohol mientras estén en tratamiento con olanzapina. En el caso del diazepam se encontraron resultados similares, no habiendo interacción farmacocinética, pero sí farmacodinámica, manifestada por un incremento en la frecuencia cardíaca, sequedad de boca y sedación⁵².

Sí se han encontrado interacciones farmacodinámicas entre olanzapina y alcohol, y con imipramina, lo

que implica que los pacientes en tratamiento con estos medicamentos deberían evitar conducir cuando estén bajo el efecto de ambos medicamentos⁴³.

Dado el amplio espectro de afinidades de unión a receptores de olanzapina, existe la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacodinámicas (por ejemplo antagonismo de la medicación dopaminérgica en pacientes con enfermedad de Parkinson). Este potencial de interacción farmacodinámica se ha estudiado poco y en cuanto al potencial clínico de dichas interacciones, aún se desconoce. Existen datos de un estudio que mostró el potencial de olanzapina como antagonista de los efectos de levodopa y de los agonistas dopaminérgicos. Se administró olanzapina a pacientes parkinsonianos con psicosis inducida por levodopa y éstos experimentaron una reducción en los síntomas psicóticos sin que empeoraran los trastornos del movimiento⁵³.

Olanzapina en el tratamiento de la dependencia a cocaína

Los APS atípicos, tales como clozapina y olanzapina pueden ser usados en la farmacoterapia de la dependencia a cocaína.

Metzger et al³⁷ indican que los neurolépticos atípicos, al tener una alta afinidad por los receptores de la dopamina (D1/D2/D4), 5-hidroxitriptamina (5HT) y receptores muscarínicos^{37,54}, pueden ser eficaces en el tratamiento de la dependencia a cocaína, y parecen actuar preferencialmente en el sistema dopaminérgico mesolímbico^{7,55} los cuales están implicados en los efectos de refuerzo de la cocaína^{56,57}.

El antagonismo de los receptores 5-HT, producido por los neurolépticos atípicos puede también estar involucrado en los efectos subjetivos de la cocaína, ya que ni los antagonistas de los receptores dopaminérgicos D1 ni D2 solos o juntos antagonizan completamente los estímulos discriminatorios de la cocaína.

Un estudio realizado en animales de experimentación⁵⁸, indica que la olanzapina puede atenuar los efectos de refuerzo de la cocaína a dosis de 3,0 mg/kg. En esta dosis la olanzapina bloqueó el lugar preferente condicionado sin producir efectos aversivos y alteró la hiperactividad inducida por la cocaína⁵⁸.

No existen hasta la fecha estudios clínicos que hablen de la eficacia de la olanzapina en la adicción a cocaína, sólo datos preliminares de su eficacia en una muestra reducida de pacientes⁵¹.

Olanzapina en el tratamiento de la patología asociada al consumo de drogas de diseño

Tras el consumo de drogas de diseño, se han producido diferentes alteraciones psiquiátricas. Los trastornos depresivos, ataques de pánico, insomnio, ansiedad etc. parecen tener un tratamiento farmacológico adecuado mediante inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y/o benzodiazepinas³⁴.

En relación al tratamiento de los cuadros de psicosis inducidas por el consumo de estas sustancias, los primeros trabajos que se publican en la década de los 90, han sido tratados con neurolépticos clásicos con escasos resultados^{29,59-61}. Estudios realizados en animales de experimentación y humano indican que la efectividad de la olanzapina en reducir los síntomas psicóticos y la ansiedad en pacientes consumidores de metanfetamina puede estar asociado con el bloqueo de la recaptación de serotonina y dopamina^{62,63}, sugiriendo que puede ser efectivo en el tratamiento de psicosis aguda y residual inducida por consumo de metanfetamina⁶⁴.

Recientemente, Landabaso et al⁸ han publicado una experiencia con 38 pacientes tratando con olanzapina

los cuadros alucinatorios-delirantes tras consumo de éxtasis. Los resultados preliminares obtenidos, abren un camino en cuanto a la eficacia de la olanzapina en este tipo de pacientes⁸.

Conclusiones

Los pocos resultados clínicos que existen hasta la fecha en relación a la eficacia de la olanzapina en el abuso de drogas estimulantes como cocaína y drogas de diseño, indican su potencial utilidad como coadyuvante en el tratamiento, tanto en la disminución del consumo y ansiedad, así como en el control de los cuadros psicóticos producidos por abuso de anfetaminas. Por otra parte las interacciones farmacológicas potenciales entre olanzapina y fármacos habituales que se utilizan concomitantemente no parecen ser muy relevantes.

Sería necesario realizar estudios controlados de éste y otros antipsicóticos atípicos en este tipo de población para poder establecer la eficacia terapéutica de los antipsicóticos atípicos.

Bibliografía

1. Moreno Brea MR, Rojas Corrales MO, Gibert-Rahola J, Mico JA. Interacciones medicamentosas de metadona con psicofármacos sustancias de abuso. *Actas Españolas de psiquiatría*. 1999;27:103-10.
2. Glazer WM. Olanzapine and the new generation of antipsychotic agents: patterns of use. *J. Clin Psychiatry* 1997;58(supl 10):18-21
3. Yui K. Clinical efficacy of olanzapine. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 1999;19:101-10.
4. Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, Beasley CM. Olanzapine: Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clinical Pharmacokinetics* 1999;37:177-93.
5. Consley R, Kelly D, Gale E. Olanzapine response in treatment-refractory schizophrenic patients with a history of substance abuse. *Schizophrenia Research* 1998;33:95-101.
6. Meil WM., Schechter MD. Olanzapine attenuates the reinforcing effects of cocaine. *European Journal of Pharmacology* 1997;340:17-26.
7. Batholoni G. Preferential effect of noncataleptic neuroleptics on mesolimbic dopaminergic function. *Adv Biochem Pharmacol* 1977;16:607-14.
8. Landabaso Vázquez MA, Jiménez Lerma JM, Sanz Etxebarria J. Tratamiento de los problemas psíquicos relacionados con el consumo de drogas de diseño (MDMA, Éxtasis). *Trastornos Adictivos* 1999;2:110-16.
9. Hutchinson KE, Swift R, Attias E, Monti P, Rohsenow D. Effects of olanzapine on cue elicited craving in moderate to heavy social drinkers: preliminary results. Effects of olanzapine on alcohol-induced stimulation preliminary results. *Alcoholism Clin Exp Res* 1998;vol 22:114 (A661).
10. Buckley PF. Substance abuse in schizophrenia: a review. *J Clin Psychiatry* 1998;59(supl 3):26-30.
11. Regier DA, Farmer ME, Rae DS. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the epidemiology catchment area (ECA) study. *JAMA* 1990;264:2511-8.
12. Kessler RC, McConagle KA, Zhao S. Lifetime and 12-month prevalence of DSM III R Psychiatry disorder in the United States. Results from the national Comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
13. Ochoa E. Cocaína y comorbilidad psiquiátrica. *Actas Españolas de Psiquiatría* 2000;28:40-52.
14. Sterk-Elifson C. Just for fun? Cocaine use among middleclass women. *J Drug Issues* 1996;26:63-76.
15. Kandel D, Chen K, Warner LA, Kessler RC, Grant B. Prevalence and demographic correlates of symptoms of last year dependence on alcohol, nicotine, marijuana and cocaine in the U.S population. *Drug Alcohol Depend* 1997;44:11-29.
16. Rousanville BJ, Foley S, Carroll K, Budde D, Prusoff BA, Gawin F. Psychiatry diagnoses of treatment seeking cocaine abusers. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:43-51.
17. Schneier FR, Siris SG. A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia: patterns of drug choice. *J Nerv Ment Dis* 1987;175:641-52.

18. Ziedonis D, Richardson T, Lee, et al. Adjunctive desipramine in the treatment of cocaine abusing schizophrenics. *Psychopharmacology Bull* 1992;28:309-14.
19. Drake RE, Osher FC, Wallach MA. Alcohol use and abuse in schizophrenia: a prospective community study. *J Nerv Ment Dis* 1989;177:408-14.
20. Ball JC, Ross A. The effectiveness of methadone maintenance treatment patients, programs, services and outcome. New York, Springer Verlag, 1991.
21. Newcomb MD, Bentler PM, Fathy B. Cocaine use and psychopathology: associations among young adults. *Int J Addict* 1987;22:1167-8.
22. 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.
23. Camí J. *Farmacología y toxicidad de la MDMA (Éxtasis)*. Barcelona: ed Neurociencias, 1995.
24. Hardman HF, Haavik CO, Seevers MH. Relationship of the structure of mescaline and seven analogs to toxicity and behaviour in five species of laboratory animals. *Toxicol Appl Pharmacol* 1973;25:299-309.
25. Barnes DM. New data intensify the agony over ecstasy. *Science*. 1988;239:864-6.
26. Peroutka SJ. Ecstasy: A Human Neurotoxin? *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:191.
27. Schmidt CJ. Neurotoxicity of the psychedelic amphetamine MDMA. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;240:1-7.
28. Cohen RS, Cocores J. Neuropsychiatry manifestation following the use of 3,4-met hylenedioxymetamphetamine (MDMA «ecstasy»). *Prog Neuro-Psychopharmacology & Biol Psychiatry* 1997;21:727-34.
29. Williams H, Meaguer D, Galligan P. MDMA («Ecstasy»): a case of possible drug-induced psychosis. *Irish J Med Sci* 1993;162 (supl 2):43-4.
30. Nunes EV, Rosecam JS. Neurobiología humana de la cocaína. En: Spitz HI, Rosecam JS, eds. *Cocaína abuso*. Barcelona, Ediciones Neurociencias, 1990:49-97.
31. Nestler EJ. Molecular mechanism of opiate and cocaine addiction. *Curr Opin Neurobiol* 1997;7:713-9.
32. Lamb RJ, Griffiths RR. Self injection of D-1-3-4. Methylenedioxymethamphetamine MDMA in the baboon. *Psychopharmacology* 1987;91:268-72.
33. Bilsky EJ, Huy Y, Hubell CC, Reid LD. Methylenedioxymethamphetamine's capacity to establish place preferences and modify intake of an alcoholic beverage. *Pharmacol Biochem Behav* 1990;37:633-8.
34. Bobes J, Lorenzo P, Sáiz PA. *Éxtasis (MDMA): un abordaje comprensivo*. Barcelona: Ed. Masson; 1998.
35. Pollack MH, Rossenbaum JF. Fluoxetine of cocaine abuse in heroin addicts. *J Clin Psychiatry* 1991;52:31-3.
36. Baño MD, Agujetas M, Tena T. Eficacia de la fluoxetina (fx) en el tratamiento de la adicción a cocaína en pacientes en mantenimiento con metadona y su interacción en los niveles plasmáticos. *Actas Españolas de Psiquiatría* 1999;27(5):321-4.
37. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D1, D2, and serotonin; pK values. *J Pharmacology Exp Ther* 1989;251:238-46.
38. Kinon BJ, Lieberman JA. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacology* 1996;124:2-34.
39. Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, et al. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;15:20-6.
40. Coffey L. Options for the treatment of negative symptoms of schizophrenia CNS. *Drug* 1994;1:107-18.
41. Richelson E. Receptor pharmacology of neuroleptics: relation to clinical effects. *J Clin Psychiatry* 1999;60(supl 10):5-14.
42. Fang J, Gorrod JW. Metabolism, Pharmacogenetics and metabolic drug-drug interactions of antipsychotic drugs. *Cellular and molecular neurobiology* 1999;19:491-510.
43. Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, Beasley CM. Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinetic* 1999;37:177-93.
44. Zeng XP, Le F, Richelson E. Muscarinic m4 receptor activation by some atypical antipsychotic drugs. *Eur J Pharmacol* 1997;321:349-54.
45. Zorn SH, Jones SB, Ward KM. Clozapine is a potent and selective muscarinic M4 receptor agonist. *Eur J Pharmacology* 1994;269:R1-R2.
46. Fritze J, Ellinger T. Piperenzepine for clozapine-induced hypersalivation (letter). *Lancet* 1995;346:1034.
47. Spvak B, Adlersberg S, Rosen L. Trixyphenidyl treatment of clozapine-induced hypersalivation. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:213-15.
48. Ring BJ, Binkley SN, Vandenbranden M, Wrihgton SA. In vitro interaction of the antipsychotic agent olanzapine with human cytochromes P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A.Br. *J Clin Pharmacol* 1996;41(3):181-6.
49. Wrighton S, Ring B. Predicting drug interactions and pharmacokinetic variability with in vitro methods: The olanzapine experience. *Drug Metabolism Reviews* 1999;31:15-28.
50. Ereshefsky L. Serotonin selective reuptake inhibitor drug interactions and the cytochrome P450 system. *J Clin Psychiatry* 1996;80:17-24.
51. Baño MD, Mícó JA, Agujetas M, López ML, Guillén JL. Eficacia del antipsicótico olanzapina en el tratamiento del abuso de cocaína en pacientes en mantenimiento con metadona. Interacción en los niveles plasmáticos. *Actas Españolas de Psiquiatría*. En prensa.
52. Eli Lilly and Company. «New Drug Application submission to the Food and Drug Administration for Olanzapine» (no pharmacokinetic interaction was observed) New drug application n.º 20-592 (1996).
53. Wolters Ech, Jansen ENH, Tuynman-Qua HG, Bergmans PL. Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1996;47(4):1085-7.
54. Van Tol HH, Bunzow JR, Guan HC, et al. Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 1991;350:610-14.
55. Hand TH, Hu XT, Wang RY. Differential effects of acute clozapine and haloperidol on activity of ventral tegemental (A10) and nigrostriatal (A9) dopamine neurons. *Brain Res* 1987;415:257-63.
56. Roberts DCS, Loh EA, Vickers G. Self-administration of cocaine on a progressive ratio schedule in rats:Dose-response relationship and effect of haloperidol pretreatment. *Pharmacology* 1989;97: 535-8.

57. Roberts DCS, Koob GF. Disruption of cocaine self administration following 6-hydroxydopamine lesions of the ventral tegmental area in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 1982;6:615-20.
58. Meil WM, Boja JW, Schechter MD. Olanzapine attenuates the discriminative stimulus and reinforcing effects of cocaine. *Coll Prob Drug Dependence Abst* 1997;105.
59. McGuire Phk, Falthy ThA. Chronic paranoid after misuse of MDMA («ecstasy»). *BMJ* 1991;302:697.
60. Schifano F. Chronic atypical psychosis associated with MDMA («ecstasy») abuse. *Lancet* 1991;302:697.
61. Series H, Boeles S, Dorkins E, Peveler R. Psychiatry complications of ecstasy use. *J Psychopharmacology* 1994;8:60-1.
62. Arndt J, Skarsfeldt T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology* 1998;18:63-101.
63. Hillard JR. Emergency treatment of acute psychosis. *J Clin Psychiatry* 1998;59:57-60.
64. Misra LK, Kofoed L, Oesterheld JR, Richards GA. Olanzapine treatment of methamphetamine psychosis. *J Clin Psychopharmacology* 2000;203:393-4.