

Lara Grau-López¹
Nestor Szerman²
Marta Torrens³
Ignacio Basurte⁴
Pablo Vega⁵
José Martínez-Raga⁶
Miguel Casas⁷
Carlos Roncero⁸

Percepción de los profesionales sobre el uso de la clozapina en pacientes con psicosis dual

¹Sección de Adicciones y Patología Dual. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Vall Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. CIBERSAM. Barcelona (España)

²Servicio Salud Mental Retiro. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid (España)

³Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones. Hospital del Mar. IMIM-Hospital del Mar Medical Research Institut. Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona (España)

⁴Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid (España)

⁵Sociedad Española de Patología Dual. Instituto de Adicciones. Madrid (España)

⁶Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica. Hospital Universitario Doctor Peset y Universitat de Valencia. Valencia (España)

⁷Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Vall Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. CIBERSAM. Barcelona (España)

⁸Servicio de Psiquiatría. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Instituto de Biomedicina de Salamanca. Universidad de Salamanca. Salamanca (España)

Introducción. Los pacientes con trastornos psicóticos presentan con frecuencia trastornos por uso de sustancias y otras adicciones. El objetivo de este estudio fue conocer la situación actual del tratamiento de estos pacientes con el foco puesto en la clozapina, que ha sido propuesta en la mayoría de los consensos como antipsicótico de primera elección en esta indicación.

Material y métodos. Se elaboró una encuesta con 14 preguntas sobre aspectos relacionados con el tratamiento y manejo de la patología dual, haciendo hincapié en el papel de la clozapina en esta enfermedad.

Resultados. La encuesta fue respondida por 199 expertos en enfermedades mentales (90,5% médicos y 9,5% psicólogos). Un 88,4% de los encuestados tenía posibilidad de prescribir la clozapina, pero la mayoría (89,4%) la administraba a pacientes con esquizofrenia resistente sin considerar una patología dual. Solo un 30,8% planteó el uso de la clozapina a pacientes con psicosis dual. La infrutilización de la clozapina en estos pacientes se atribuyó principalmente a los controles del plan de farmacovigilancia, incluido el recuento leucocitario frecuente (57,1%), y a la falta de formación sobre el fármaco (35,6%). Las principales medidas propuestas para incrementar su uso son tener que hacer menos controles hemáticos (29,3%), mayor formación (27,8%) y tener menos problemas administrativos (25,1%).

Conclusiones. Para mejorar el tratamiento de los pacientes con psicosis dual es necesario simplificar la terapia e incrementar la formación de los profesionales sobre el

uso de antipsicóticos atípicos, especialmente la clozapina, considerada como el fármaco de elección en los principales consensos de expertos.

Palabras clave: Antipsicóticos, Psicosis Dual, Percepción de los Profesionales, Esquizofrenia, Alcoholismo, Clozapina

Actas Esp Psiquiatr 2020;48(3):99-105

Professional perception of clozapine use in patients with dual psychosis

Introduction. Patients with psychotic disorders often have substance use disorders and other addictions. The objective of this study was to know the current treatment situation of these patients focusing on clozapine, which was proposed in most consensus as antipsychotic of first choice in this indication.

Material and methods. A survey with 14 questions on aspects related to the treatment and management of the dual disorders was developed, emphasizing the role of clozapine in this disease.

Results. The survey was answered by 199 experts in mental illnesses (90.5% physicians and 9.5% psychologists). A total of 88.4% of experts were able to prescribe clozapine, but the majority (89.4%) administered the drug to patients with resistant schizophrenia without considering a dual disorder. Only 30.8% considered the use of clozapine in patients with dual psychosis. The underutilization of clozapine in these patients was mainly attributed to controls of the pharmacovigilance plan, including frequent leukocyte count (57.1%), and lack of drug education (35.6%). The main measures proposed to increase its use are fewer blood tests (29.3%), more training (27.8%), and fewer administrative problems (25.1%).

Correspondencia:

Carlos Roncero

Servicio de Psiquiatría

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Paseo de San Vicente, 58-182 - 37007 Salamanca (España)

Tel.: +34 923 29 1200 ext 55448

Correo electrónico: croncero@saludcastillayleon.es

Conclusions. In order to improve the treatment of patients with dual psychosis, it is necessary to simplify the therapy and increase the training of professionals in the use of atypical antipsychotics, especially clozapine, designed to be the drug of choice in the main expert consensus.

Keywords: Antipsychotics, Dual Psychosis, Professional Perception, Schizophrenia, Alcoholism, Training

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con trastornos psicóticos presentan frecuentemente trastornos por uso de sustancias y otros trastornos adictivos. El consumo de estas sustancias ensombrece el curso y pronóstico de la patología. Además, dificulta el tratamiento psicofarmacológico y el abordaje psicoterapéutico de los trastornos mentales.

Los pacientes con esquizofrenia que consumen sustancias psicoactivas presentan unas características clínicas diferentes de los psicóticos no duales. La edad de presentación de la psicosis es más temprana en los pacientes adictos que en los que no lo son¹, especialmente si la sustancia consumida es cannabis². La coexistencia del fenotipo esquizofrenia con los trastornos por uso de sustancias implica una mayor presencia de conductas impulsivas y agresivas³ y un mayor riesgo de suicidio⁴. A nivel psicopatológico, se han encontrado síntomas positivos más prominentes en pacientes con esquizofrenia en relación al consumo de sustancias⁵, con una menor presencia de síntomas negativos⁶.

Además de estas características clínicas, los pacientes con psicosis dual presentan más recaídas y rehospitalizaciones, y una peor adhesión (habitualmente denominada en la práctica clínica adherencia) a los tratamientos⁷, ya que tienen mayor riesgo de experimentar efectos secundarios, interacciones farmacológicas y ser polimedcados⁸. Al mismo tiempo, tienen mayores tasas de exclusión social, menor asistencia a los dispositivos de salud y, en general, un peor pronóstico en comparación con los pacientes no duales.

Actualmente no hay suficiente literatura contrastada para poder proponer pautas de actuación psicofarmacológica en pacientes con psicosis dual, siendo frecuente el uso concomitante de antipsicóticos y fármacos específicos para la adicción. La mayoría de los estudios indican que los antipsicóticos producen una clara mejoría de la sintomatología psicótica y un efecto más controvertido sobre el trastorno por uso de sustancias⁹. Se ha descrito la posibilidad de que los antipsicóticos atípicos no empeoran el deseo de consumo (en inglés, *craving*) por el consumo de sustancias, sugiriendo que podrían ayudar a la remisión de los trastornos por uso de sustancias en pacientes esquizofrénicos^{10,11}. Cabe destacar

un estudio realizado por Scheller-Gilkey et al. en el que se afirmó que los antipsicóticos atípicos se asocian con un menor uso de sustancias, comparados con los convencionales¹².

Sin embargo, estudios controlados y metanálisis recientes han aportado nuevos datos sobre la superioridad de la clozapina sobre la risperidona en la disminución subjetiva del *craving* y la reactividad de señales (en inglés, *cue reactivity*) sobre el consumo de cannabis^{13,14}. Tanto los nuevos como los anteriores hallazgos indican que la clozapina parece tener una cierta ventaja tanto en la reducción de estos síntomas como en el abuso de sustancias^{10,15,16}. A partir de una base de datos de pacientes australianos con psicosis, un estudio comprobó que aquellos que tomaban clozapina tenían un menor riesgo de consumo de alcohol, cannabis y otras drogas que los que tomaban otros fármacos antipsicóticos¹⁷.

Aunque en general hay pocos estudios controlados y prospectivos, y los existentes cuentan con muestras reducidas de pacientes¹⁸, en ellos se sugiere que la clozapina debería ser considerada como el tratamiento de elección en pacientes con esquizofrenia y patología dual^{10,15,16}. Sin embargo, la obligatoriedad de realizar controles periódicos y el riesgo de efectos adversos graves asociados a este fármaco, aunque muy poco frecuentes^{19,20}, podrían explicar el por qué en la práctica clínica habitual no es utilizado como primera opción. Por este motivo se planteó el siguiente estudio, cuyo objetivo es conocer cuál es el uso de la clozapina entre los profesionales que tratan a pacientes con psicosis dual y cuáles son las dificultades a las que se enfrentan estos profesionales en su utilización.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal entre profesionales médicos que tratan habitualmente a pacientes con psicosis y trastornos por uso de sustancias para conocer de qué forma emplean en la práctica clínica la clozapina. La encuesta constaba de 14 preguntas sobre la patología dual y el uso de la clozapina en estos pacientes, y fue distribuida entre los asistentes al primer congreso de la Asociación Mundial de Patología Dual (*World Congress of the World Association on Dual Disorders*, WADD) y quinto de la Asociación Española de Patología Dual (SEPD) que se celebró en Madrid entre el 23 y 26 de marzo de 2017. En el congreso participaron 2.000 especialistas de 72 países. Las encuestas fueron rellenadas por escrito y recogidas durante el evento. Los profesionales participaron de manera voluntaria y el estudio no fue remunerado.

RESULTADOS

Un total de 199 profesionales sanitarios completaron la encuesta: 180 de ellos eran médicos (90,5%) y 19 eran psi-

cólogos (9,5%). La mayoría trabajaba en hospitales (39,9%) o en Centros de Salud Mental (38,4%). El resto se distribuían entre Unidades de Agudos de Psiquiatría de hospitales generales, Unidades de Adicciones y Centros de día. Solo dos encuestados se encontraban realizando su periodo de residencia como Médicos Internos Residentes (MIR) en psiquiatría en el momento del estudio. El resto de los resultados de la encuesta se muestra en la tabla 1.

La mayoría de los encuestados tenía posibilidad de prescribir la clozapina de forma directa (88,4%), mientras que el resto lo hacían derivando a los pacientes a Unidades de Psiquiatría (1,5%). El 70,2% de los encuestados atendía a pacientes en tratamiento con la clozapina. Sin embargo, solo 30,8% se planteaba el uso de la clozapina para la psicosis dual, a pesar de que el 59,9% de los profesionales encuestados refirieron saber que en los consensos clínicos la clozapina es el fármaco de elección para los pacientes diagnosticados de esquizofrenia y patología dual.

El 54,5% de los encuestados indicó que no se plantea el uso de la clozapina hasta haber transcurrido 3-5 años del diagnóstico de la esquizofrenia y más de un 50% tras utilizar previamente 2 o más antipsicóticos. El 61,8% de los profesionales encuestados consideraron el manejo de la clozapina más complicado respecto a otros tratamientos, debido principalmente al plan de farmacovigilancia y a controles hemáticos (57,1%), a la falta de formación en el uso de la clozapina (35,6%) y a los problemas con los visados de control (7,3%). De hecho, poco más de la mitad de ellos (59,1%) analizaba habitualmente los niveles plasmáticos de clozapina. Además, más de un 20% de los encuestados no había recibido formación sobre el manejo, instauración o utilización de la clozapina durante su residencia.

Las medidas elegidas por los profesionales encuestados para incrementar el uso de la clozapina son tener que hacer menos controles hemáticos (29,3%), proporcionar mayor formación sobre el uso del fármaco (27,8%), tener menos problemas administrativos (25,1%) y que los médicos de Atención Primaria puedan prescribir el fármaco a pacientes psicóticos con patología dual (5,8%). Un 54,8% consideró que debería otorgarse un Índice de Calidad en los Servicios de Psiquiatría que tengan unos porcentajes elevados de pacientes tratados con clozapina, tal como ocurre en otros países.

DISCUSIÓN

Mediante la encuesta del presente estudio se ha podido comprobar la situación respecto al uso de la clozapina entre expertos en salud mental (principalmente psiquiatras) para el tratamiento de pacientes con psicosis dual. A pesar de que la mayoría de los profesionales sanitarios dedicados al tra-

Tabla 1		
Encuesta llevada a cabo entre los participantes del estudio		
Preguntas y respuestas	Respuestas	%
¿Cuál es su especialidad? (n=199)		
Medicina	180	90,5%
Psicología	19	9,5%
¿Cuál es su lugar de trabajo? (n=198)		
Hospital	79	39,9%
Centro de Salud Mental	76	38,4%
Unidad de Agudos	19	9,6%
Unidad de Adicciones	16	8,1%
Centro de día	6	3,0%
MIR psiquiatría	2	1,0%
¿Tiene posibilidad de prescribir clozapina? (n=198)		
Sí	175	88,4%
No	15	7,6%
Sí, derivó al paciente a la Unidad de Psiquiatría	3	1,5%
No, derivó al paciente a la Unidad de Psiquiatría	5	2,5%
¿Actualmente atiende a pacientes en tratamiento con clozapina? (n=198)		
Sí	139	70,2%
No	59	29,8%
¿En qué perfiles de paciente se plantea el uso de la clozapina?*		
Esquizofrenia resistente	177	89,4%
Pacientes con una sintomatología extrapiramidal marcada	96	48,5%
Pacientes psiquiátricos con elevada agresividad	94	47,5%
Psicosis en enfermedad de Parkinson	83	41,9%
Ideación suicida	75	37,9%
Patología dual	61	30,8%
¿Sabe usted que en los consensos clínicos el fármaco de elección para pacientes con esquizofrenia y patología dual es la clozapina? (n=192)		
Sí	115	59,9%
No	77	40,1%
Desde el diagnóstico de la esquizofrenia en un paciente, ¿cuánto tiempo pasa hasta plantearse el uso de la clozapina? (n=187)		
1-2 años	68	36,4%
3-5 años	102	54,5%
> 5 años	17	9,1%
Ante una esquizofrenia refractaria, ¿después de cuántos tratamientos considera la clozapina como una opción? (n=192)		
1	15	7,8%
2	101	52,6%

Tabla 1 Continuación		
Preguntas y respuestas	Respuestas	%
Ante una esquizofrenia refractaria, ¿después de cuántos tratamientos considera la clozapina como una opción? (n=192)		
3	62	32,3 %
≥ 4	14	7,3%
¿Cómo considera que es el manejo de la clozapina con respecto a otros tratamientos? (n=191)		
Igual	53	27,7%
Más complicado	118	61,8%
Menos complicado	20	10,5%
¿A qué cree que se debe el bajo uso de la clozapina? (n=191)		
Al plan de farmacovigilancia y a los controles hemáticos	109	57,1%
A la falta de formación en el manejo de la clozapina	68	35,6%
A los problemas con la inspección	14	7,3%
¿Analiza los niveles plasmáticos de clozapina? (n = 193)		
Sí	114	59,1%
No	79	40,9%
¿Durante su residencia fue formado en el manejo, instauración del tratamiento y utilización de la clozapina? (n=192)		
Sí	150	78,1%
No	42	21,9%
¿Qué medidas le harían utilizar más la clozapina? (n=191)		
Tener que hacer menos controles hemáticos	56	29,3%
Mayor formación en el manejo de la molécula	53	27,8%
Tener menos trabas administrativas	48	25,1%
Que los médicos de Atención Primaria puedan prescribirla	11	5,8%
NS/NC	23	12,0%
¿Considera que debería otorgarse un Índice de Calidad en el Servicio de Psiquiatría cuando se alcance un elevado porcentaje de pacientes tratados con la clozapina, como ocurre en otros países? (n=188)		
Sí	103	54,8%
No	85	45,2%

* Cada respondedor podía elegir más de una respuesta

tamiento de enfermedades mentales conoce y tiene capacidad para prescribir este fármaco, su bajo uso en la patología dual se atribuye a barreras metodológicas y administrativas, a los planes de farmacovigilancia y, sobre todo, a la falta de formación. De hecho, aunque buena parte de los encuestados refirió recibir información sobre el uso de la clozapina

durante su período de residencia, aún hubo un porcentaje importante de ellos que no recibió información sobre su manejo, instauración y utilización. El uso de la clozapina objetivado en el presente estudio se corresponde con estudios realizados sobre prescripción de profesionales y manejo en la práctica clínica diaria realizados tanto en España²¹ como en otros países¹⁹.

En España ya se han llevado a cabo estudios previos que han evaluado la percepción de profesionales sanitarios sobre el tratamiento de pacientes con patología dual, pero hasta ahora ninguno había puesto el foco en la importancia de la clozapina en estos pacientes²⁰⁻²⁴. Del mismo modo que pusieron de manifiesto los encuestados de nuestro estudio, en los estudios previos también se expuso la falta de formación y de conocimiento sobre el manejo y tratamiento de la patología dual. En estos estudios, los encuestados describieron una falta de recursos, así como una baja adhesión de los pacientes hacia el tratamiento. Respecto a la baja adhesión al tratamiento, los expertos lo atribuyeron a un déficit de conocimiento de la enfermedad por parte de los pacientes, a la presencia de efectos adversos, a la falta de eficacia del tratamiento y a las posologías complicadas. Para solucionar estos inconvenientes de adhesión, los encuestados propusieron utilizar fármacos con pocos efectos secundarios y fáciles de manejar, además de recurrir a la psicoeducación, a las técnicas motivacionales y al tratamiento psicológico individual²⁰.

Aunque existen numerosas guías de tratamiento, bien para los trastornos mentales o bien para los trastornos por uso de sustancias, poco más de la mitad de ellas incluyen, al menos, una recomendación para los pacientes con patología dual, y pocas hacen referencia exclusiva a la psicosis dual²⁵. Ello hace que los profesionales sanitarios no dispongan de la suficiente información para identificar y monitorizar la coexistencia trastornos por uso de sustancias y otros trastornos mentales. Algunas de las principales guías que hacen referencia específica a esta situación son las proporcionadas por la Guía de Práctica Clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con un trastorno mental grave y un trastorno por uso de sustancias, promovida por varias sociedades españolas de psiquiatría y adicciones²⁶, y la del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)^{27,28}, abordando tanto los servicios sociales necesarios como su evaluación y manejo en el entorno sanitario.

Respecto al tratamiento farmacológico de estos pacientes, y tal como se indica en la ficha técnica de la clozapina, las guías NICE establecen que este fármaco debería ofrecerse a pacientes con esquizofrenia cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente al tratamiento, a pesar del uso secuencial de, al menos, dos antipsicóticos (incluyendo antipsicóticos atípicos)^{28,29}. Sin embargo, las mismas guías

aclaran que aunque este antipsicótico puede desempeñar un papel importante en pacientes con psicosis dual, no hay evidencia suficiente sobre su uso en ellos²⁸.

A pesar de las evidencias controvertidas y la recomendación de las guías NICE, existen numerosos trabajos llevados a cabo en la práctica clínica, y algunos en ensayos controlados, que sitúan a la clozapina como un tratamiento de elección en pacientes con psicosis dual^{13,17,30}, lo que pone de relieve la diferencia existente entre las guías clínicas y la práctica habitual. En una revisión de la bibliografía se puso de manifiesto que de los antipsicóticos atípicos descritos, la clozapina era el más efectivo para reducir el consumo de alcohol, cocaína y cannabis en aquellos pacientes con esquizofrenia³¹.

En otra revisión sistemática reciente, que incluyó principalmente estudios prospectivos, aleatorizados y multicéntricos, se expuso que la evidencia sobre el uso de la clozapina en pacientes con patología dual es robusta¹³. Se ha comprobado que la administración de 200-600 mg/día de clozapina durante 12 semanas a pacientes con esquizofrenia disminuía el consumo de nicotina en comparación con dosis menores (50-150 mg/día)^{32,33}. No obstante, fumar puede aumentar el metabolismo de la clozapina a través de su acción inductora del citocromo CYP1A2. Los niveles plasmáticos de la clozapina pueden reducirse hasta en un 50% en pacientes fumadores y pueden aumentar drásticamente al dejar de fumar de forma abrupta³⁴. En estudios a corto plazo (4 y 12 semanas), esos mismos pacientes tratados con clozapina mostraron un menor consumo de cannabis que los tratados con risperidona^{15,35,36}. También se ha comprobado el efecto de la clozapina a muy largo plazo (2-3 años). Se ha observado que el porcentaje de pacientes que consiguió mantenerse sin consumir sustancias fue mayor con clozapina que con otros antipsicóticos de primera generación, como haloperidol y flufenazina^{10,37,38}.

A pesar de toda la evidencia mostrada respecto al tratamiento de la psicosis dual, buena parte de los expertos en enfermedades mentales aún no administran la clozapina en estos pacientes. Si bien es cierto que un porcentaje elevado de los expertos consultados (89,39%) administraba este fármaco a pacientes con esquizofrenia resistente, tal como indica la ficha técnica del producto²⁹, solo un 30,81% lo hacía en pacientes con psicosis dual. Así mismo, como se detalla en la ficha técnica de la clozapina, la mayoría de estos expertos administraba el antipsicótico tras dos tratamientos previos²⁹. Una gran proporción de los encuestados en nuestro estudio alegó que la baja utilización de la clozapina en estos pacientes podía ser debida a la mayor complicación en su uso respecto a otros antipsicóticos (>70%), a los planes de farmacovigilancia (57,1%) o a la falta de formación sobre su manejo (35,6%). Respecto al manejo del fármaco, es cierto que el manejo de la clozapina es más complejo que el resto de antipsicóticos de segunda generación, pues requiere un ajuste de dosis personalizado y un recuento leucocita-

rio antes de iniciar el tratamiento debido a la posibilidad de producirse agranulocitosis²⁹. Por el contrario, otros antipsicóticos que no son efectivos en la psicosis dual, como la risperidona, se administran habitualmente a una dosis fija y sin necesidad de un control hemático tan estricto³⁹⁻⁴¹.

Las principales limitaciones de este estudio son las mismas inherentes a este tipo de estudios y la posibilidad de que las respuestas ofrecidas sean muy subjetivas. Otra limitación del estudio es el número de encuestas recogidas, que si bien no es una cifra desdeñable, supone un porcentaje muy bajo respecto del total de asistentes al congreso. Dada la posible subjetividad de las respuestas, los resultados y las conclusiones han de tomarse con cautela antes de ser extrapolados a la práctica clínica habitual.

CONCLUSIONES

A pesar de conocerse el tratamiento y de la existencia de estudios y trabajos controlados sobre el uso de la clozapina en pacientes con psicosis dual, aún existen numerosos obstáculos que dificultan su uso en este tipo de pacientes. Por un lado están las diferencias existentes entre las guías clínicas y la evidencia disponible en la práctica clínica. En ese sentido, las opiniones de numerosos expertos en patología dual y psicosis dual, pueden dar una visión más completa de la situación del uso de la clozapina en estos pacientes. Estos expertos destacan las dificultades a las que se enfrentan al tratar pacientes con psicosis dual, entre las que cabe destacar la complejidad del manejo del fármaco y la falta de formación sobre su uso adecuado. No cabe duda que la simplificación del tratamiento, la disminución de barreras administrativas y la formación de los profesionales sobre el uso de este fármaco, ayudarían a incrementar su prescripción y a mejorar el tratamiento de estos pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer al Dr. Fernando Sánchez Barbero y a Content Ed Net su ayuda en la preparación de este manuscrito.

FINANCIACIÓN

Los autores recibieron financiación de ADAMED España para cubrir los gastos de preparación del manuscrito. ADAMED no intervino ni en el diseño del trabajo ni en el análisis e interpretación de los resultados.

CONFLICTOS DE INTERESES

L.G.L. ha recibido honorarios por conferencias de Janssen-Cilag y Lundbeck. N.S. ha recibido honorarios por

conferencias de Janssen-Cilag, Adamed, Lundbeck, Indivior, Shire y Exeltis. M.T. ha recibido honorarios por su participación como asesor para Gilead, Merck Sharp & Dohme, Indivior, Adamed y Lundbeck. I.B. ha recibido honorarios por conferencias de Lundbeck, Exeltis y Laboratorios Rovi. P.V. ha recibido honorarios por parte de MSD, Gilead, Abbvie e Indivior. J.M.R. ha recibido honorarios por participación en conferencias para Lundbeck, Janssen-Cilag, Exeltis y Shire y Laboratorios Rovi. M.C. ha recibido becas, apoyo a la investigación y ha sido asesor y consultor de las siguientes empresas farmacéuticas: Eli Lilly, Janssen-Cilag, Shire and Laboratorios Rubió. C.R. ha recibido honorarios por conferencia de Janssen-Cilag, Ferrer-Brainfarma, Pfizer, Indivior, Lundbeck, Otsuka, Servier, GSK, Rovi, Astra, Gilead, MSD, Sanofi y Exeltis. También ha recibido compensación económica por su participación como consejero de Janssen-Cilag, Lundbeck, Gilead, MSD, Mundipharma, Indivior, Exeltis y Martindale. Ha participado en el proyecto PROTEUS, que ha sido financiado por Reckitt-Benckiser/Indivior. Ha recibido dos becas por parte de Gilead.

BIBLIOGRAFÍA

- Hall W. The psychotogenic effects of cannabis use: challenges in reducing residual uncertainties and communicating the risks. *Addiction*. 2004;99:511-2.
- Veen ND, Selten JP, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004;161:501-6.
- Bailey LG, Maxwell S, Brandabur MM. Substance abuse as a risk factor for tardive dyskinesia: a retrospective analysis of 1,027 patients. *Psychopharmacol Bull*. 1997;33:177-81.
- Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ. Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *Br J Psychiatry*. 2005;187:9-20.
- Green AI. Schizophrenia and comorbid substance use disorder: effects of antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:21-6.
- Green AI, Zimmet SV, Strous RD, Schildkraut JJ. Clozapine for comorbid substance use disorder and schizophrenia: do patients with schizophrenia have a reward-deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine? *Harv Rev Psychiatry*. 1999;6:287-96.
- Zhornitsky S, Stip E, Desfosses J, Pampoulova T, Rizkallah E, Rompre PP, et al. Evolution of substance use, neurological and psychiatric symptoms in schizophrenia and substance use disorder patients: A 12-week, pilot, case-control trial with quetiapine. *Front Psychiatry*. 2011;2:22.
- Grau-López L, Roncero C, Daire C, Miquel L, Barral C, Gonzalvo B, et al. Observational study on medications prescribed to dual-diagnosis outpatients. *J Addict Med*. 2014;8:84-9.
- Sepede G, Lorusso M, Spano MC, Di Nanno P, Di Iorio G, Di Giannantonio M. Efficacy and safety of atypical antipsychotics in bipolar disorder with comorbid substance dependence: A systematic review. *Clin Neuropharmacol*. 2018;41:181-91.
- Brunette MF, Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull*. 2006;32:637-43.
- Murthy P, Chand P. Treatment of dual diagnosis disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25:194-200.
- Scheller-Gilkey G, Woolwine BJ, Cooper I, Gay O, Moynes KA, Miller AH. Relationship of clinical symptoms and substance use in schizophrenia patients on conventional versus atypical antipsychotics. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2003;29:553-66.
- Arranz B, Garriga M, García-Rizo C, San L. Clozapine use in patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28:227-42.
- Machielsen MWJ, Veltman DJ, van den Brink W, de Haan L. Comparing the effect of clozapine and risperidone on cue reactivity in male patients with schizophrenia and a cannabis use disorder: A randomized fMRI study. *Schizophr Res*. 2018;194:32-8.
- Machielsen M, Beduin AS, Dekker N, Genetic Risk Outcome of Psychosis investigators, Kahn RS, Linszen DH, et al. Differences in craving for cannabis between schizophrenia patients using risperidone, olanzapine or clozapine. *J Psychopharmacol*. 2012;26:189-95.
- Kim JH, Kim D, Marder SR. Time to rehospitalization of clozapine versus risperidone in the naturalistic treatment of comorbid alcohol use disorder and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:984-8.
- Siskind DJ, Harris M, Phillipou A, Morgan VA, Waterreus A, Galletly C, et al. Clozapine users in Australia: their characteristics and experiences of care based on data from the 2010 National Survey of High Impact Psychosis. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2017;26:325-37.
- Rubio Valladolid G, Casas Brugue M. Revisión del tratamiento de la esquizofrenia en individuos con abuso de drogas. *Actas Esp Psiquiatr*. 2001;29:124-30.
- Clerici M, de Bartolomeis A, de Filippis S, Ducci G, Maremmani I, Martinotti G, et al. Patterns of management of patients with dual disorder (psychosis) in Italy: A survey of psychiatrists and other physicians focusing on clinical practice. *Front Psychiatry*. 2018;9.
- Roncero C, Gómez-Baeza S, Vázquez JM, Terán A, Szerman N, Casas M, et al. Perception of Spanish professionals on therapeutic adherence of dual diagnosis patients. *Actas Esp Psiquiatr*. 2013;41:319-29.
- Szerman N, Vega P, Grau-López L, Barral C, Basurte-Villamor I, Mesías B, et al. Dual diagnosis resource needs in Spain: a national survey of professionals. *J Dual Diagn*. 2014;10:84-90.
- Roncero C, Vega P, Martínez-Raga J, Barral C, Basurte-Villamor I, Rodríguez-Cintas L, et al. Professionals' perceptions about healthcare resources for co-occurring disorders in Spain. *Int J Ment Health Syst*. 2014;8:35.
- Roncero C, Vega P, Grau-López L, Mesías B, Barral C, Basurte-Villamor I, et al. Relevant differences in perception and knowledge of professionals in different Spanish autonomous communities regarding availability of resources for patients with dual disorders. *Actas Esp Psiquiatr*. 2016;44:1-12.
- Roncero C, Szerman N, Terán A, Pino C, Vázquez JM, Velasco E, et al. Professionals' perception on the management of patients with dual disorders. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1855-68.
- Perron BE, Bunker A, Bender K, Vaughn MG, Howard MO. Treatment guidelines for substance use disorders and serious mental illnesses: do they address co-occurring disorders? *Subst Use Misuse*. 2010;45:1262-78.
- San Molina L, Bernardo Arrollo M, Arrojo Romero M, Arranz Martí B, Becoña Iglesias E, Caballero Martínez L, et al. Guía práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con un trastorno mental grave y un trastorno por uso de sustancias. 2017 [accessed 21 January 2019]; Available in: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_570_Guia_Patologia_Dual_compl.pdf.
- National Institute for Health and Care Excellence. Coexisting

- severe mental illness and substance misuse: community health and social care services. [accessed 27 november 2018]; Available in: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng58>.
28. National Institute for Health and Care Excellence. Coexisting severe mental illness (psychosis) and substance misuse: assessment and management in healthcare settings. [accessed 27 november 2018]; Available in: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg120>.
 29. Ficha técnica de clozapina (Nemea®, Adamed). [accessed 27 november 2018]; Available in: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71566/FT_71566.html.
 30. Roncero C, Barral C, Grau-López L, Bachiller D, Szerman N, Casas M, et al. Protocols of duals diagnosis intervention in schizophrenia. *Addict Disord Their Treat*. 2011;10:131-54.
 31. Kelly TM, Daley DC, Douaihy AB. Treatment of substance abusing patients with comorbid psychiatric disorders. *Addict Behav*. 2012;37:11-24.
 32. McEvoy J, Freudenreich O, McGee M, VanderZwaag C, Levin E, Rose J. Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1995;37:550-2.
 33. McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH. Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999;46:125-9.
 34. Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50:410-72.
 35. Machielsen MW, Veltman DJ, van den Brink W, de Haan L. The effect of clozapine and risperidone on attentional bias in patients with schizophrenia and a cannabis use disorder: An fMRI study. *J Psychopharmacol*. 2014;28:633-42.
 36. Brunette MF, Dawson R, O'Keefe CD, Narasimhan M, Noordsy DL, Wojcik J, et al. A randomized trial of clozapine vs. other antipsychotics for cannabis use disorder in patients with schizophrenia. *J Dual Diagn*. 2011;7:50-63.
 37. Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2000;26:441-9.
 38. Swanson J, Van Dorn RA, Swartz MS. Effectiveness of atypical antipsychotics for substance use in schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2007;94:114-8.
 39. Ficha técnica de risperidona (Risperidal®, Janssen-Cilag). [accessed 27 november 2018]; Available in: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65213/FT_65213.html.
 40. Ficha técnica de olanzapina (Zolafren®, Adamed). [accessed 27 november 2018]; Available in: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73569/FT_73569.html.
 41. Ficha técnica de ziprasidona (Zeldox®, Pfizer). [accessed 27 november 2018]; Available in: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64851/FT_64851.html.