PROTOCOLOS DE INTERVENCIÓN PATOLOGÍA DUAL

Directores
Nestor Szerman
Carlos Roncero
Miguel Casas

Autores
Carlos Roncero, Carmen Barral, Lara Grau-López, Elena Ros-Cucurull, Miguel Casas
Sección de Adicciones y Patologia Dual. Servicio de Psiquiatría
Hospital Universitario Vall d´Hebron.CIBERSAM.
Departamento de Psiquiatría. Universidad Autónoma de Barcelona

PATOLOGÍA DUAL EN ESQUIZOFRENIA

© 2016 EdikaMed, S.L.

Josep Tarradellas, 52 - 08029 Barcelona

www.edikamed.com

ISBN:

Impreso por: Depósito legal:

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del Copyright, la reproducción parcial o total de esta obra. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a EdikaMed S.L., o a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar, escanear o hacer copias digitales de algún fragmento de esta obra.

ÍNDICE

Introducción específica del módulo (objetivos específicos) 5

1. Introducción 5

2. Etiopatogenia de la esquizofrenia dual 6

3. Epidemiología 7

3.1 Esquizofrenia y psicoestimulantes 8

3.2 Esquizofrenia y consumo de sustancias depresoras 9

3.3 Esquizofrenia y juego 10

4. Evaluación en esquizofrenia dual 11

5. Revisión de las evidencias científicas 13

6. Clínica 15

6.1 Curso y evolución 15

6.2 Modelos de tratamiento 16

6.3 Tratamiento farmacológico en esquizofrenia dual 18

7. Adhesión y cumplimiento en patología dual 36

8. Atención de enfermería en esquizofrenia dual 38

9. Protocolos de intervención 39

10. Conclusiones 40

Caso clínico 55

Test de evaluación 57

introducción específica del módulo (objetivos específicos)

Los pacientes con trastornos psicóticos frecuentemente presentan trastornos por uso de sustancias (TUS). El consumo de sustancias ensombrece el curso y el pronóstico, y dificulta el tratamiento psicofarmacológico y el abordaje psicoterapéutico.

Existen diversas teorías que podrían explicar la frecuente asociación de los trastornos psicóticos con el TUS, que incluirían desde las hipótesis de la automedicación hasta las teorías sobre las drogoinducción de las psicosis crónicas.

Las drogas podrían ser utilizadas por los esquizofrénicos para controlar o minimizar la sintomatología alucinatoria y la ansiedad, para el manejo de los estados emocionales negativos, o para buscar los efectos estimulantes para contrarrestar la sintomatología negativa y sentirse integrados en su grupo de referencia.

Por otro lado, se conoce que algunas sustancias psicoestimulantes como la cocaína, las anfetaminas, las metanfetaminas, etc., según la cantidad, el tiempo y la vía de consumo, pueden mimetizar la sintomatología de la esquizofrenia en algunos pacientes. El cannabis, los alucinógenos, las drogas de síntesis, los hongos y la fenciclidina, entre otras sustancias, tienen capacidad para producir sintomatología alucinatoria. Además, las sustancias depresoras como el alcohol o las benzodiazepinas pueden producir sintomatología psicótica en los momentos de abstinencia.

No se conoce la relación exacta entre el consumo mantenido de cada sustancia y la presencia de sintomatología psicótica autolimitada, la aparición de psicosis crónicas o la esquizofrenia.

Los objetivos de esta unidad docente son:

- Describir las explicaciones neurobiológicas y epidemiológicas que sustentan la relación entre la esquizofrenia y el TUS.
- Caracterizar las peculiaridades clínicas, la evaluación, la influencia en el curso y el pronóstico de los esquizofrénicos duales.
- Describir el estado actual de las evidencias de los distintos tratamientos psicofarmacológicos utilizados en la esquizofrenia o el TUS.
- Conocer los distintos tratamientos psicoterapéuticos individuales o grupales utilizados en pacientes esquizofrénicos duales.
- Detallar las dificultades relacionadas con la adhesión y con la atención integral de estos pacientes.
- Plantear modelos y protocolos de intervención dentro de los modelos asistenciales presentes en nuestro medio para los pacientes esquizofrénicos con TUS.

1. Introducción

El término de patología dual se empleó por primera vez en la década de 1990 (Stowell, 1991) para definir la coexistencia de un trastorno mental, como la esquizofrenia o las psicosis, y un trastorno por uso de sustancias (TUS), aunque a nivel internacional existen varias denominaciones similares (Szerman et al., 2013).

El consumo de drogas en esquizofrénicos es una realidad clínica observada muy frecuentemente. Los esquizofrénicos duales son especialmente graves, tanto desde la perspectiva psicopatológica como social. Se conoce que presentan características clínicas específicas en relación con los no duales. La edad de presentación de la psicosis es menor en los esquizofrénicos adictos que en los que no lo son (Scheller-Gilkey et al., 1999), lo que se asocia a un peor pronóstico. El comienzo de la sintomatología suele preceder unos dos años de media a la aparición de la adicción (Batel, 2000), aunque se ha publicado que hasta en un tercio de los pacientes, el consumo de sustancias es anterior al primer episodio de esquizofrenia (Lambert et al., 2005). En cuanto a la sintomatología y la gravedad, la mayoría de estudios coinciden en que presentan más síntomas positivos (Margolese et al., 2004), más rehospitalizaciones y mayores tasas de suicidio (Swofford et al., 2000). Sin embargo, algunos autores no observan diferencias importantes en la gravedad de la sintomatología, comparado con los esquizofrénicos no abusadores de sustancias (Batel, 2000), e incluso argumentan que es menor, ya que

se ha propuesto que la conducta de búsqueda de las sustancias requiere un cierto nivel de funcionamiento atribuido a pacientes mejor conservados (Wilkins, 1997). La comorbilidad se ha asociado a mayor prescripción de dosis altas de neurolépticos y refractariedad al tratamiento antipsicótico (Batel, 2000; Laudet et al., 2000). Los patrones de consumo de sustancias en pacientes esquizofrénicos tienen características propias: la dependencia del tabaco es más grave y se desarrolla antes que en la población general (Diwan et al., 1998), y el diagnóstico de abuso de alcohol es tan frecuente como el de dependencia (Batel et al., 1993).

En relación con el sexo, también hay diferencias. Las mujeres esquizofrénicas que consumen tóxicos son especialmente vulnerables a los efectos adversos del uso de sustancias, apareciendo éstos más rápidamente. La presentación y la evolución de la enfermedad en estas pacientes es habitualmente peor si se compara con los varones, al contrario de lo que ocurre cuando se habla de mujeres esquizofrénicas no consumidoras (Gearon y Bellack, 2000).

El perfil del paciente esquizofrénico consumidor de sustancias suele ser de sexo masculino, bajo nivel social y cultural, historia de clínica depresiva, y predominio de sintomatología positiva (Swartz et al., 2006). Presenta hospitalizaciones psiquiátricas a edades más tempranas y tiene mejor ajuste premórbido y mayores tasas de conductas violentas, de suicidio y de incumplimiento terapéutico (Scherller-Gilkey et al., 1999).

2. Etiopatogénia de la esquizofrénia dual

Pese a su alta frecuencia, las relaciones etiopatogénicas entre las psicosis y los TUS no han sido perfectamente establecidas (Mueser et al., 1998). Diversas teorías, unas de carácter más neurobiológico, otras más de tipo ambiental, han intentado dar respuesta a la comorbilidad entre la esquizofrenia y los TUS.

En el inicio y el mantenimiento del consumo de sustancias intervienen factores de personalidad (búsqueda de sensaciones) y características ambientales (accesibilidad, rasgos culturales, etc.). Términos como el reforzamiento positivo y negativo y las conductas aprendidas de características ambientales se complementan con teorías más biologicistas relacionadas con los fenómenos de adicción, como la activación de los circuitos de recompensa mediados principalmente por la dopamina (Green et al., 2007) y en la que intervienen procesos de neuroadaptación y sensibilización, entre otros. Todos estos conceptos se han integrado en las diferentes hipótesis o modelos explicativos que intentan explicar la elevada comorbilidad entre las psicosis y el TUS (Dixon et al., 1990):

- **Drogoinducción.** Esta hipótesis defiende que la interacción de las drogas con determinados sistemas neurobiológicos malfuncionantes puede provocar efectos no esperados, que de manera prolongada podrían conducir a una enfermedad neurotóxica (Álamo et al., 1999).

- **Vulnerabilidad biológica entre ambos trastornos.** Se fundamenta en que exista algún déficit neurobioquímico similar entre el trastorno mental y el consumo de sustancias (Extein y Gold, 1993). Está involucrado, principalmente, el sistema de recompensa, que se localiza en el haz prosencefálico medial, el área tegmental ventral, el hipotálamo lateral y algunas áreas de la corteza prefrontal (Corominas et al., 2007; Volkow et al., 2000). Se ha descrito que la disfunción dopaminérgica de las neuronas mesocorticolímbicas, localizadas en el haz prosencefálico medio y el núcleo estriado ventral, podría relacionarse con la sintomatología negativa en pacientes con esquizofrenia no tratados (Juckel et al., 2006; Chambers et al., 2001; Olds et al., 1988). Ello podría, a su vez, relacionarse con una vulnerabilidad al consumo de sustancias en estos pacientes (San et al., 2007).

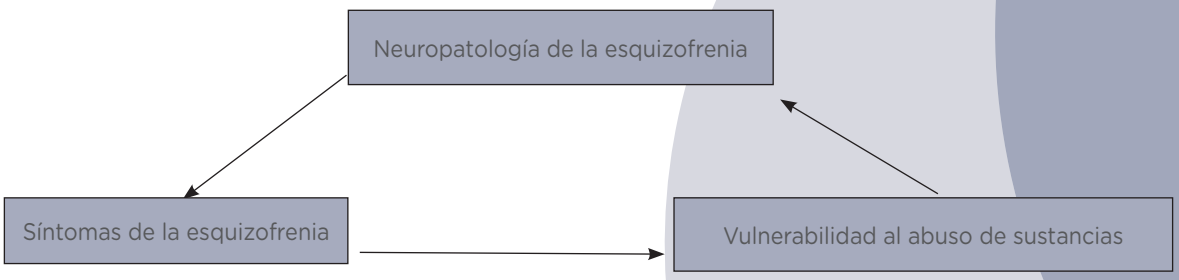
- **Teoría de la automedicación.** Es una de las hipótesis más citadas y conocidas (Casas et al., 2000; Khantzian et al., 1985). Defiende que los pacientes esquizofrénicos se ven abocados, de forma directa o indirecta, al consumo de sustancias como un medio de paliar los síntomas de su enfermedad: síntomas negativos, disforia, síntomas depresivos, efectos secundarios de la medicación (antipsicóticos), síntomas extrapiramidales, problemas de sueño (Extein y Gold, 1993) (Figura 1) o, también, problemas de relación social, ya que el consumo de sustancias en algunos pacientes psicóticos se ha relacionado con una desinhibición y mayor facilidad para

superar la apatía y síntomas negativos y mejorar su habilidad (Dixon et al., 1990).

- **Independencia entre los trastornos.** Una última hipótesis se basaría en la independencia biológica entre el otro trastorno psiquiátrico y el abuso de drogas. En la actualidad es la que parece tener menor argumentación (Loas et al., 1998).

Estas hipótesis pueden ser compatibles entre sí, y seguramente la combinación entre ellas explicaría la prevalencia de los psicóticos duales.

Figura 1. **Hipótesis de la automedicación.**



Adaptado de Chambers et al., 2001.

3. Epidemiología

Los pacientes con esquizofrenia son más vulnerables a desarrollar una dependencia de sustancias. Los datos epidemiológicos así lo demuestran y son reveladores, aunque no todos los estudios aportan las mismas cifras (Green et al., 2002), lo que puede deberse a diferencias en la identificación de los casos, utilización de distintos criterios diagnósticos, de los instrumentos utilizados, de la población estudiada, etc.

El primer gran estudio sobre comorbilidad fue el Epidemiological Catchment Area (ECA) (Regier et al., 1990), estadounidense, realizado a partir de una gran muestra en población general, que confirmó que más del 47% de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia había presentado un diagnóstico comórbido por TUS a lo largo de vida. Otros estudios a destacar son el National Comorbidity Survey (NCS) (Kessler et al., 1994) y su actualización, el NCS-R (Kessler et al., 2005), y el National Longitudinal Alcohol Epidemiological Survey (NLAES) (Grant, 1996) y su actualización, el National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) (Compton et al., 2007).

El estudio CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness), realizado específicamente en pacientes psicóticos, señala que el 60% de pacientes presentaba un TUS y el 37% describía un consumo activo (Swartz et al., 2006). Un estudio reciente español (Estudio epidemiológico para determinar la prevalencia, diagnóstico y actitud terapéutica de la patología dual en la comunidad de Madrid) (Arias et al., 2013), con una muestra de 837 pacientes atendidos tanto en la red de salud mental como en la de drogodependencias, encontró que el 62% cumplían criterios de patología dual y el 11% eran psicóticos (Tabla 1).

En los pacientes esquizofrénicos, la sustancia más prevalente es la nicotina (cerca del 90%, comparando con el 26% de la población general), seguida del alcohol (20-60%); el resto de las prevalencias varía mucho (Buckley, 1998).

Tabla 1. **Prevalencia de trastorno por uso de sustancias y psicosis en estudios epidemiológicos**

Área evaluada	ECA	CATIE	Comunidad de Madrid
Año	1980-1984	2006	2008
Muestra	20.219	1.460	837
Ámbito	General EE.UU.	Esquizofrénicos EE.UU.	Clínico España
Edad	> 18 años	> 18 años	> 18 años
Psicóticos duales	47%	60%	11%

3.1 Esquizofrenia y psicoestimulantes

El consumo de estimulantes (Tabla 2) se ha estimado alrededor de cuatro veces más frecuente en pacientes esquizofrénicos que en los que no lo son (Roncero et al., 2007). El consumo de estimulantes legales, como las xantinas (cafeína, teofilina), también es muy frecuente en esta población (Casas et al., 2006).

En general se considera que en torno a un 9% de los pacientes con psicosis consumen psicoestimulantes, aunque existen variaciones entre los distintos países y continentes (Sara et al., 2015). De todas las sustancias con propiedades psicoestimulantes, la anfetamina se considera como la sustancia de referencia, aunque la cocaína es más prevalente (Patkar et al., 1999), especialmente en nuestro medio (Grau-López et al., 2014). Ambas sustancias se caracterizan por aumentar los niveles de dopamina en el botón sináptico, aunque por mecanismos de acción diferentes. Otros psicoestimulantes son el metilfenidato, el modafinilo, la cafeína y la nicotina. De forma directa o indirecta, los psicoestimulantes actúan a nivel dopaminérgico. Los pacientes esquizofrénicos pudieran utilizarlos con efecto terapéutico para paliar sintomatología psicótica (Roncero et al., 2007). Los pacientes refieren mejora en el humor, mayor sensación de energía y claridad en el pensamiento (Baigent et al., 1995). Por eso, se han propuesto como candidatos al tratamiento de la sintomatología negativa de la esquizofrenia, aunque los resultados publicados hasta el momento no permiten extraer conclusiones definitivas (Carnwath et al., 2002) y siempre se debe valorar el riesgo de descompensación psicopatológica, dado el conocido efecto psicoactivo y psicomimético de estas sustancias (Roncero et al., 2014).

Esquizofrenia y cocaína

La prevalencia del consumo de cocaína en los esquizofrénicos varía entre el 22 y el 31% (Batel, 2000), o entre el 15 y el 50% (Thoma y Daum, 2013), aunque hay autores que lo elevan al 50% (Buckley, 1998) por el crecimiento en los últimos años de su consumo.

Los esquizofrénicos podrían consumirla para mejorar su estado afectivo, ya que paradójicamente se ha sugerido que la cocaína podría reducir la sintomatología positiva y negativa, y mejorar los síntomas depresivos (Laudet et al., 2000). Sin embargo, el abuso de cocaína se ha asociado a una disminución de la eficacia de los neurolépticos y aumento de efectos secundarios, como la distonía aguda y tardía (Van Harten et al., 1998). Los esquizofrénicos dependientes de cocaína tienen mayores niveles de craving (adición) en el periodo temprano de su tratamiento de la dependencia de cocaína que los pacientes sin esquizofrenia (Smelson et al., 2004). El patrón de uso de cocaína de los esquizofrénicos es más intermitente que en la población general, lo que se ha relacionado con las variaciones en la gravedad de la sintomatología positiva y negativa (North et al., 1998).

Esquizofrenia y anfetaminas

La prevalencia del consumo de anfetaminas varía según estudios. Se han descrito prevalencias del 10 al 65% (Nolte et al., 2004) y del 30% (Regier et al., 1990).

El diagnóstico diferencial es complejo entre los pacientes con esquizofrenía que consumen anfetminas y los trastosnos psicóticos asociados de anfetaminas, especialmente de metanfetaminas (Glasner-Edwards et al., 2014), ya puede producir un cuadro psicótico con características similares a un cuadro de esquizofrenia, con trastornos formales de pensamiento y afectación a nivel cognitivo y de la atención (Jacobs et al., 2008; Li et al., 2014), alucinaciones y alteraciones de la conducta (Glasner-Edwards et al., 2014). Con menor frecuencia se describen síntomas negativos, siendo más extraño observar aplanamiento afectivo o alogia (Featherstone et al., 2007).

Además del consumo de metanfetaminas, se ha asociado al mayor riesgo de desarrollo de esquizofrenia en familiares consumidores de pacientes con esquizofrenia (Li et al., 2014)

Esquizofrenia y nicotina

La prevalencia de consumo-dependencia de nicotina en la población esquizofrénica ronda el 90% (Buckley, 1998), aunque se debe considerar que hay variaciones en función del género y la localización geográfica (Cao et al., 2016). Baker et al. (2007) describieron las características clínicas y sociodemográficas y la gravedad de la adicción de la nicotina en una muestra de 289 pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo dependientes de nicotina. Los pacientes con trastornos psicóticos fumaban una media de 30 cigarrillos/día, empezaban a fumar sobre los 18 años (5 años antes que el inicio de la enfermedad psicótica) e intentaban abandonar el consumo de cigarrillos dos o tres veces de media a lo largo de su vida. Se puede afirmar que estos pacientes son más vulnerables a la nicotina y desarrollan una dependencia más intensa y de inicio más precoz que la población general o no psiquiátrica, aumentando la posibilidad de sufrir graves consecuencias médicas relacionadas con su consumo (De Leon, 1996). El riesgo de fumar más de 100 cigarrillos a lo largo de la vida es claramente superior en pacientes con esquizofrenia, cuando se les compara con población general (odds ratios 4,61), incluso después de ajustar por parámetros como sexo, raza, edad y región geográfica (Hartz et al., 2014).

En los últimos años se ha postulado que los pacientes psicóticos fuman como medio de regular su estado de humor y para disminuir los niveles de estrés (Mobascher y Winterer, 2008), aunque también hay estudios que contradicen dichas hipótesis (Barnes et al., 2006). Otro efecto positivo atribuido al consumo de nicotina en esquizofrénicos es el descenso de los efectos secundarios de los tratamientos con antipsicóticos, como los síntomas extrapiramidales (Goff et al., 1992). Incluso se ha plateado que la nicotina pudiera mejorar la función cognitiva en personas con alto riesgo de esquizofrenia (Gupta y Mittal, 2014). Por contra, el consumo de nicotina en esquizofrenia se ha asociado a un aumento de síntomas negativos, ansiedad y depresión, y a un aumento en las dosis de antipsicóticos al incidir la nicotina en su metabolismo hepático (Ziedonis et al., 1994). Parece que todos estos efectos se relacionan con la estimulación de la dopamina y los efectos de la acetilcolina sobre los ganglios basales.,Por su acción sobre los receptores anticolinérgicos, la nicotina podría ser una opción terapéutica sobre los déficit cognitivos de la esquizofrenia (Ochoa et al., 2007).

Esquizofrenia y xantinas

El consumo de xantinas, especialmente cafeína, en pacientes esquizofrénicos es muy elevado. Se han descrito prevalencias muy similares al tabaco, de alrededor del 80-90% (Arrojo-Romero et al., 2015; Gurpegui et al., 2004). Entre el 45% (Arrojo-Romero et al., 2015) y el 59% (Gurpegui et al., 2006) consume café diariamente.

Sus efectos se asocian a un descenso de los síntomas de la enfermedad y efectos secundarios de la medicación (Gurpegui et al., 2006) y a una mejoría del nivel de alerta (Thompson et al., 2014), pudiendo tener la cafeína efectos positivos a nivel cognitvo en pacientes con esquizofrenia (Núñez et al., 2015). El consumo de cafeína es más intenso que el de personas no esquizofrénicas y está asociado al de tabaco, posiblemente debido a que los componentes del tabaco inducen su metabolismo en el citocromo P450 1A2 (Gurpegui et al., 2006) y en pacientes con esquizofrenia la cafeína potenciaría la concentración de nicotina (Gandhi et al., 2010). Sin embargo, se ha planteado que el uso de tabaco sería un factor de confusión y que no existiría más relación entre el uso de cafeína y los pacientes con esquizofrenia que la que existe con otros trastornos mentales (Arrojo-Romero et al., 2015). A pesar de todos estas incógnitas, es evidente que es importante detectar y preguntar por los consumos de cafeína a los pacientes, ya que pueden ser motivo de ansiedad en casos de intoxicación, en cuyo caso será importante suprimir o disminuir el consumo. Tambien se debe evaluar el consumo de las modernas bebidas energéticas, por los posibles riesgos de descompensación (Cerimele et al., 2010).

El tratamiento de la dependencia de cafeína está indicado especialmente si se ingiere más de 1 g (o de ocho tazas de café) al día. Lo más recomendado es la disminución gradual del consumo, la sustitución por descafeinados o el empleo de sustitutivos de cafeína en comprimidos (Wilkins, 1997).

3.2 Esquizofrenia y consumo de sustancias depresoras

Entre las sustancias depresoras del sistema nervioso central (Tabla 2) se encuentran el alcohol, el cannabis, los opiáceos y psicofármacos tales como las benzodiazepinas.

Esquizofrenia y alcohol

El consumo de alcohol es más prevalente en esquizofrénicos (hasta tres veces más) que en la población general, entre un 31% (Mohamed et al., 2015), un 33,7% (Regier et al., 1990) y un 60% (Buckley, 1998), según los estudios, aunque recientemente se ha descrito una tendencia a la disminución de estas prevalencias (Koskinen et al., 2009), situándolo en algunos estudios en el 21% a lo largo de la vida (Thoma y Daum, 2013). Presentan un mayor riesgo de desarrollar problemas con el alcohol los varones jóvenes afectos de esquizofrenia y con antedecentes de alcoholismo en la familia (Leposavić et al., 2015).

Los efectos subjetivos del alcohol más frecuentemente apuntados por los propios pacientes son la mejora del humor, de sus relaciones sociales y de los síntomas negativos de la enfermedad. También podrían usar el alcohol con el objetivo de controlar otros síntomas, como las alucinaciones, aunque en algunos pacientes se pueden producir los efectos contrarios (Baigent et al., 1995).

Los pacientes con esquizofrenia paranoide y alucinaciones desarrollan adicción alcohólica más frecuentemente que los demás tipos de esquizofrenia (Batel, 2000). El patrón de consumo de alcohol en los pacientes esquizofrénicos es más irregular que en los alcohólicos sin esquizofrenia (Addington, 1997). Presentan más alteraciones conductuales, comportamiento hostil y conductas suicidas. El alcoholismo es un factor de predicción de suicidio en los esquizofrénicos, al igual que en la población general (Heila et al., 1997; Leposavić et al., 2015) y de deterioro cognitivo (Leposavić et al., 2015). Los pacientes esquizofrénicos que consumen alcohol presentan mayor comorbilidad con otras enfermedades médicas. El alcohol altera la efectividad de los neurolépticos, al aumentar su metabolismo hepático y disminuir sus valores séricos.

En el tratamiento de la dependencia alcohólica en pacientes con esquizofrenia es importante valorar la posible interacción de los interdictores, como el

disulfiram, con el tratamiento neuroléptico. En los últimos años también se ha empezado a usar la naltrexona (Petrakis et al., 2006; Roth et al., 2005).

Esquizofrenia y cannabis

El cannabis es la droga ilegal más consumida en la población general y una de las más prevalentes en pacientes psicóticos (McCreadie et al., 2002). No se conoce con exactitud la prevalencia de su consumo. Algunos estudios la cifran en torno al 30% (Thoma y Daum, 2013) y al 40% (Regier et al., 1990), y cerca del 40% de los primeros epidodios (Myles et al., 2016).

La relación del consumo de cannabis con el desarrollo de psicosis no ha sido totalmente aclarada. Se acepta que es un factor de riesgo y precipitante en población vulnerable (Davis et al., 2013; Kawohl y Rössler, 2008; Roncero et al., 2007), e incluso hay indicios de que podría ser un factor causal en población no vulnerable (Roncero et al., 2007). Son ampliamente conocidos los efectos psicomiméticos de los derivados cannabinoides (Kawohl y Rössler, 2008; D'Souza et al., 2005).

El consumo de cannabis en la esquizofrenia se ha asociado a un peor cumplimiento terapéutico y a un aumento de sintomatología psicótica (Hjorthøj et al., 2009) y empeoramiento del pronóstico (Manrique-Garcia et al., 2014). Son también más intensos los déficit inducidos por la sustancia en las funciones cognitivas, el aprendizaje, la memoria y la vigilancia, y síntomas como la acatisia, rigidez y discinesias (D'Souza et al., 2005). Sin embargo, los pacientes que abandonan el consumo de cannabis después del primer episodio psicótico mejoran claramente su pronóstico en relación con los que no lo abandonan (González-Pinto et al., 2011) y en sentido contrario, el consumo de cannabis después del comienzo de la enfermedad es un marcador de riesgo de recaida (Bergé et al., 2016).

El consumo de cannabis en estos pacientes se podría justificar por sus efectos, al menos transitoriamente, ansiolíticos y antidepresivos (Addington et al., 1997). Otras hipótesis defienden que los pacientes con esquizofrenia podrían presentar anomalías en el funcionamiento del sistema cannabinoide, haciéndoles más susceptibles o vulnerables al desarrollo de una esquizofrenia y abuso de cannabis (Ponce, 2007). No hay evidencias en el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos con consumo de cannabis, y es principalmente sintomático (Hjorthøj et al., 2009).

Esquizofrenia y opiáceos

La prevalencia de la dependencia de opiáceos en esquizofrénicos oscila entre el 4-7% (Arias et al., 1997) y el 12% (Buckley, 1998); aunque es parcialmente conocida en estudios realizados en pacientes en tratamiento en programas de mantenimiento con opiáceos, principalmente metadona, la prevalencia de trastornos psicóticos era del 12% (Roncero et al., 2011). El consumo de opiáceos en pacientes esquizofrénicos se ha relacionado con una reducción de los síntomas psicóticos durante el consumo, dado su posible efecto antipsicótico y un empeoramiento en periodos de abstinencia (Pérez de los Cobos y Casas, 1992). Tambien se debe considerar el riesgo de abuso o dependenica de los analgésicos opiáceos en los pacientes con esquizofrenia (Kern et al., 2014)

En el tratamiento de la dependencia de opiáceos en pacientes psicóticos, los programas de mantenimiento con agonistas opiáceos son más recomendables que la desintoxicación (Haro et al., 2003; Cervera et al., 1997). Incluso en ocasiones se ha utilizado la metadona (Brizer et al., 1985) o la buprenorfina (Schmauss et al., 1987), con el fin de potenciar su efecto terapéutico como antipsicótico añadido al tratamiento antipsicótico de base.

Esquizofrenia y benzodiazepinas

No se conoce la prevalencia real del abuso o dependencia de benzodiazepinas en psicóticos. Su administración tiene por objeto disminuir la ansiedad, el insomnio o las dosis de antipsicóticos (Ochoa et al., 2002). Aunque en algunos casos su uso mantenido pudiera tener efectos positivos en psicóticos (Chaudhry et al, 2015), generalmente su prescipción se debe hacer con cautela y por periodos de tiempo limitado, por el riesgo de desarrollar una dependencia. Además, el uso crónico de dosis altas se ha asociado con mayor riesgo de muerte en pacientes con esquizofrenia (Tiihonne et al., 2015). Para minimizar los riesgos, se recomienda utilizar benzodiazepinas de vida media larga, que tienen menos poder adictivo. No hay muchas evidencias científicas en la literatura en relación con los trastornos psicóticos y la dependencia de benzodiazepinas, por lo que las recomendaciones en el tratamiento se basan principalmente en la experiencia clínica (Brunette et al., 2003) y en estudios de pacientes con trastonos metales graves tras el alta hospitalaria (Lin et al., 2011). Se aconseja sustituir las de vida media corta por las de vida media larga para, posteriormente, iniciar una reducción gradual, con el fin de evitar un síndrome de abstinencia. En estudios preliminares, para la retirada de las benzodiacepinas tambien se han utilizado sustancias como melatonina (Baandrup et al., 2011) y agomelatina (Morera-Fumero y Abreu-González, 2010).

3.3 Esquizofrenia y juego

Los individuos con psicosis tienen un riesgo cuatro veces mayor de tener un problema con el juego que la población general (Yakovenko et al., 2015). Se ha

Tabla 2. Prevalencia de trastorno por uso de sustancias y psicosis en estudios epidemiológicos

Sustancia	Prevalencia estimada (%)
Cocaína	15-50
Anfetaminas	10-65
Nicotina	90
Cafeína	80-90
Alcohol	20-60
Cannabis	12-42
Opiáceos	4-12

descrito una relación de 1:5 (de cada cinco pacientes con psicosis, uno tiene problemas de juego) (Desai et al., 2009). Además de escasos, los estudios publicados en este campo se han centrado casi exclusivamente en la descripción de la comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos y sus prevalencias. Una revisión reciente ha descrito un riesgo de juego patológico en la esquizofrenia por encima de cualquier otro diagnóstico psiquiátrico (Aragay et al., 2012).

Es una comorbilidad que tiende a ser poco explorada en consulta (Yakovenko et al., 2015). Para ello se han utilizado entrevistas clínicas y cuestionarios, como el Cuestionario de Juego Patológico de South Oaks (SOGS, South Oaks Gambling Scale), del que recientemente se ha elaborado una versión breve, el Cuestionario Breve sobre Juego Patológico (CBJP) de tan sólo cuatro ítems (Fernández-Montalvo et al., 1995).

La comorbilidad esquizofrenia y juego patológico confiere a estos pacientes de una mayor gravedad (Quigley et al., 2015) tanto por el efecto del juego en la exacerbación de los síntomas psicóticos como por el impacto de la psicosis en su mantenimiento y su efecto a nivel psicosocial (exclusión social, precariedad económica).

En estos pacientes no hay evidencias de recomendaciones terapéuticas a nivel psicofarmacológico (Dowling et al., 2016). En la literatura se describen casos clínicos aislados (Borras y Huguelet , 2007) y el manejo es principalmente a nivel psicoterapéutico, con intervenciones de tipo cognitivo conductual y la entrevista motivacional, con resultados favorables a corto plazo (Yakovenko et al., 2015) Echeburúa et al., 2011), por lo que son necesarios más estudios para acumular una mayor evidencia científica.

4. Evaluación en esquizofrenia dual

La adecuada caracterización de pacientes que presentan clínica psicótica y consumo de sustancias es fundamental para poder realizar un adecuado abordaje. El principal dilema diagnóstico es dilucidar si el trastorno psicótico asociado al TUS es primario o inducido. Por ello, es fundamental una evaluación clínica exhaustiva para realizar un diagnóstico certero y poder trazar un plan individualizado de tratamiento.

Es necesario considerar el consumo de las sustancias valorando exhaustivamente los siguientes aspectos:

a) historia toxicológica (edad de inicio, patrón de consumo, abuso/dependencia, evolución);

b) relación temporal del consumo con la sintomatología psicótica;

c) antecedentes familiares de consumo;

d) factores de riesgo y protección, y

e) estadiaje del momento de cambio en el que se encuentra el paciente.

Asimismo, se debe realizar una evaluación clínica que incluya:

a) exploración de la sintomatología, inicio y gravedad de los síntomas psicóticos positivos y negativos, ideación autolítica, posible deterioro cognitivo;

b) antecedentes psiquiátricos familiares;

c) factores estresantes relacionados con la aparición de episodios psicóticos, y

d) tratamientos previos y psicofármacos.

Para realizar una evaluación diagnóstica, se han desarrollado distintas entrevistas diagnósticas basadas en los criterios del DSM-IV (Bobes et al., 2009) y que se consideran a continuación.

- **SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV).** Permite realizar los diagnósticos de trastorno primario o inducido por sustancias, pero con la desventaja de que no proporciona unas guías específicas para la valoración de los criterios psicopatológicos propuestos por el DSM-IV. Existen dos entrevistas clínicas distintas, una para la valoración de los trastornos del eje I y otra para el eje II.

- **PRISM (Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders for DSM-IV).** Especialmente diseñada para realizar el diagnóstico de comorbilidad en personas consumidoras de sustancias, en nuestro medio demuestra tener buenos índices de fiabilidad y validez en los diagnósticos que establece (Torrens, 2004). La diferenciación que establece entre trastornos primarios e inducidos está basada en la secuencia temporal de los acontecimientos y en una exploración detallada de los periodos de abstinencia. Se consideran trastornos primarios cuando ocurren durante un periodo de abstinencia, comienzan antes de un periodo de intenso consumo o persisten más de cuatro semanas tras el cese del consumo. Además, incluye referencias sobre qué drogas son relevantes para inducir un episodio psicótico (Hasin et al., 2006).

- **DDSI (Dual Diagnosis Screening Instrument).** Es un instrumento de screening basado en la entrevista PRISM, que evalúa depresion, mania, psicosis, trastono de pánico, fobia social y fobias específicas a lo largo de la vida. Ha sido desarrollado por el mismo grupo que desarrolló la PRISM en español y su tiempo de pasación es de unos 15-20 minutos (Mestre-Pintó et al., 2014).

- **MINI (International Neuropsychiatric Interview).** Se trata de una entrevista diagnóstica estructurada, relativamente breve y de fácil utilización que permite explorar los principales diagnósticos del eje I de acuerdo a los sistemas DSM o CIE (Sheehan et al., 1998).

También se han desarrollado instrumentos estandarizados que permiten valorar la gravedad de la adicción, así como cuestiones relativas al consumo de cada sustancia. Entre ellos cabe citar el ASI (Adiction Severity Index) y su versión europea, el EuropASI (European Adiction Severity Index). Es una entrevista semiestructurada sobre aspectos de la vida del paciente que han podido contribuir a su síndrome de abuso de sustancias (Bobes et al., 2008). Recoge información acerca de siete áreas vitales (salud física, empleo, drogas, alcohol, situación legal, relaciones familiares y salud mental).

Hay toda una serie de cuestionarios, delimitados por sustancias específicas, que permiten valorar diferentes aspectos de la conducta adictiva. No todos ellos se han estudiado específicamente en pacientes psicóticos, pero en la práctica diaria se utilizan los siguientes:

- **AUDIT (Development of de Alcohol Use Disorders Identification Test).** Permite detectar bebedores de riesgo y explora el consumo de alcohol y los problemas derivados de él (Saunders et al., 1993). Comparando el AUDIT con el DAST-10 (Drug Abuse Screening Test) en población dual, se ha constatado la utilidad clínica de ambos instrumentos para valorar el consumo de alcohol en pacientes con trastorno mental grave (Maisto et al., 2000).

- **SADQ (Severity of Alcohol Dependence Questionnaire).** Es un cuestionario autoadministrado que permite obtener una medida cuantitativa de la intensidad del síndrome de dependencia (Rubio y Gil, 1996).

- **EIDA (Escala de Intensidad de la Dependencia Alcohólica).** Es un cuestionario autoadministrado que evalúa síntomas físicos y psicológicos, conductas para aliviar el síndrome de abstinencia, el consumo de alcohol y las dificultades para el control y la reaparición de los síntomas con la recaída (Rubio et al., 1998).

- **CIWA-AR (Clinical Institute Withdrawal Assessment).** Administrado por personal sanitario, es útil para evaluar la intensidad de la sintomatología de abstinencia (Sullivan et al., 1989).

- **OCDS (The Obssessive Compulsive Drinking Scale).** Valora la preocupación por la bebida (componente obsesivo) y el consumo (componente compulsivo) (Rubio y López, 1999).

- **EMCA (Escala Multidimensional de Craving de Alcohol).** Mide dos factores del craving, el deseo y la desinhibición conductual, entendida como la falta de resistencia (Guardia et al., 2004).

- **CSSA (Cocaine Selective Severity Assessment).** Cuantifica la intensidad de la sintomatología inicial de la abstinencia de cocaína (Kampman et al., 1998).
- **CCQ (Cocaine Craving Questionnaire).** Cuantifica la intensidad de craving de cocaína en un momento temporal concreto (CCQ-Now) o durante los últimos siete días (CCQ-General) (Tiffany et al., 1993).
- **OOWS y SOWS (Objective Opiate Withdrawal Scale y Subjective Opiate Withdrawal Scale).** Evalúan la intensidad de la sintomatología de abstinencia a los opiáceos (Bradley et al., 1987).

Para evaluar la sintomatología psicótica, se pueden emplear los instrumentos estandarizados habituales:

- **PANSS (Positive and Negative Síndrome Scale).** Permite evaluar la esquizofrenia desde dos perspectivas, una dimensional, valorando la gravedad de la sintomatología positiva, negativa y de la psicopatología general del trastorno, y otra categorial, clasificando el trastorno esquizofrénico en positivo, negativo o mixto (Kay y Sevy, 1990). Es el instrumento más conocido. Es necesario que sea administrado por un clínico a modo de entrevista semiestructurada.
- **BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale).** Se puede utilizar también como una medida de gravedad e incluso de subtipificación (positivo o negativo) del trastorno esquizofrénico (Ventura et al., 1993).

Recientemente se ha desarrollado un instrumento específico para esquizofrénicos duales, la escala ReSUS (Reasons for Substance Use in Schizophrenia), que explora la relación existente entre motivos para el uso de sustancias, síntomas psiquiátricos y consumo. Con los datos iniciales, se ha sugerido que es un instrumento válido y fiable para población dual psicótica (Gregg et al., 2009).

Si se interviene desde una perspectiva motivacional, es necesario valorar la motivación al cambio del paciente; para ello, existen varios instrumentos:

- **URICA (University of Rhode Island Change Assessment).** Parte de la teoría de los estadios del cambio de Prochaska y DiClemente. Pretende medir y operativizar en qué fase se encuentran los enfermos para poder modular la intervención terapéutica adaptándola al correspondiente nivel motivacional. Se han evaluado las propiedades psicométricas de la URICA en pacientes esquizofrénicos dependientes de cocaína, comparándolos con población cocainómana sin diagnóstico comórbido. La fiabilidad y validez es adecuada, lo que apoyaría su uso en esquizofrénicos con TUS (Nidecker et al., 2008).
- **RCQ (Readiness to Change Questionnaire).** Sigue la misma línea (Rollnick et al., 1992).

5. Revisión de las evidencias científicas

La aparición en los últimos años de evidencias científicas sobre características clínicas, diagnóstico, fármacos y modalidades de psicoterapias en los pacientes con diagnóstico de trastorno psicótico y TUS han supuesto un progreso y una optimización del cuidado de los pacientes. Sin embargo, existen pocos estudios específicos y la mayoría de los hallazgos son preliminares y están pendientes de confirmación.

Los pacientes psicóticos duales son un grupo de población que presenta grandes dificultades para su estudio debido a las características de los propios pacientes, a las dificultades diagnósticas y a los problemas metodológicos, éticos y logísticos para realizar estudios y ensayos clínicos aleatorios (ya sean farmacológicos o psicoterapéuticos). Por eso, es difícil obtener evidencias científicas de alta calidad. La realización de ensayos clínicos aleatorios farmacológicos en esquizofrénicos duales es muy difícil. También se debe conocer que la realización de estudios sobre psicoterapia en estos pacientes no puede tener un control máximo. Se debe destacar que los estudios sobre caracterización clínica, por su propia naturaleza, no podrán tener nivel de evidencia superior. Ello explica por qué cuando se habla de psicóticos duales, parte del conocimiento y de las recomendaciones se extrapolen a partir de muestras de esquizofrénicos no duales o de drogodependientes no psicóticos (Tabla 3). Son necesarios más estudios para poder apoyar la experiencia clínica con pacientes duales en evidencias científicas.

Tabla 3 Recomendaciones en psicóticos duales

Recomendaciones
Buena historia clínica
Control de riesgo suicida
Control de la violencia
Mayor frecuencia de controles médicos y de serologías

Éstas, recopiladas sobre clínica, tratamiento farmacológico y modelos de tratamiento, han sido clasificadas de acuerdo con los niveles de evidencia y los diversos grados de recomendación (Tabla 4). Los criterios utilizados son los siguientes:

- **Niveles de evidencia:**

1. Ensayos clínicos controlados, aleatorios y bien diseñados, y metanálisis.
2. Ensayos clínicos que tienen pequeñas limitaciones metodológicas.
3. Estudios descriptivos, comparativos y de casos-control.
4. Consenso de comités de expertos, informes técnicos de las autoridades sanitarias y series de casos.

- **Niveles de evidencia:**

1. Máxima. Nivel de evidencia 1.
2. Alta. Nivel de evidencia 2 y 3.
3. Media. Nivel de evidencia 4.

Tabla 4 Niveles de evidencias científicas sobre clínica, curso, pronóstico y evolución de los esquizofrénicos duales

Recomendaciones	NIvel 1	Nivel 2	Nivel 3	Nivel 4
Edad psicosis menor en trastorno por uso de sustancias			X	
Empeoramiento del curso en las mujeres			X	
Sin relación entre la gravedad de los síntomas del primer brote psicótico y la presencia o intensidad del consumo			X	
Mayor violencia		X		
Mayor riesgo de enfermedad infecciosa			X	
Mayor riesgo de suicidio		X		
Más síntomas positivos			X	
Peor curso			X	
Peor evolución			X	
Peor pronóstico			X	
Peor adhesión al tratamiento			X	

6. Clínica

Los esquizofrénicos consumidores de drogas presentan características clínicas diferentes de los esquizofrénicos no duales. La edad de presentación de la psicosis es menor en los adictos que en los que no lo son (Hall, 2004), especialmente si el tóxico consumido es cannabis (Veen et al., 2004). El comienzo de la sintomatología esquizofrénica precede a la aparición de la adicción dos años de media (Batel, 2000). La gravedad de los síntomas en el primer episodio no se ha relacionado con la presencia o intensidad del consumo (Rabinowitz et al., 1998).

En relación con el género, existe una clara influencia en el comienzo y desarrollo de la enfermedad en los esquizofrénicos duales. Las mujeres habitualmente tienen un comienzo de la enfermedad más tardío y tienen mejor funcionamiento premórbido. También es más probable que puedan llegar a realizar estudios, tener éxito profesional o incluso a casarse, en relación con los esquizofrénicos de sexo masculino. Habitualmente las mujeres presentan mayor sintomatología afectiva, como la disforia, y mayor vulnerabilidad para la paranoia y las alucinaciones (Andia et al., 1995). Sin embargo, el curso y la presentación de la enfermedad suele ser más benigno en mujeres que en varones; esto desaparece en las esquizofrénicas que consumen sustancias, mostrando en ellas una virulencia muy superior. Respecto a los varones, las mujeres tienen mayor facilidad para intoxicarse, llegan a desarrollar una adicción con más facilidad y muestran trastornos relacionados con la sustancia más precozmente (Schuckit et al., 1995), por lo que son especialmente vulnerables a los efectos adversos del uso de sustancias, apareciendo la sintomatología psicótica más rápidamente (Gearon y Bellack, 2000). Además, presentan mayor riesgo de infecciones. Las esquizofrénicas duales tienen una tasa 3,8 veces mayor que los varones de infección por VIH (Krakow et al., 1998). En los varones, la comorbilidad también implica un peor pronóstico de la enfermedad a largo plazo (Green, 2005), puesto que facilita el mal cumplimiento del tratamiento (Owen et al.,1996), una mayor resistencia a él (Laudet et al., 2000) y la aparición de efectos secundarios, al igual que en las mujeres.

La comorbilidad entre esquizofrenia y TUS implica mayor presencia de conductas impulsivas y agresivas (Bailey et al., 1997). En el estudio ECA (Regier et al., 1990) se observó que la prevalencia de violencia entre las personas con esquizofrenia era del 12,7%, del 24,5% entre los que presentaban dependencia alcohólica y del 34,7% entre los consumidores de otro tipo de tóxicos.

La hostilidad se midió con la BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) en una muestra de esquizofrénicos que seguían controles en consulta externa, y evidenció que el 55% de los caracterizados como hostiles eran abusadores de sustancias. Sólo el 17% de los caracterizados como no violentos presentaban consumo de tóxicos (Bartels et al., 1991). Cuando se han estudiado las causas de violencia entre los pacientes con esquizofrenia, se ha observado que las principales son tanto la intoxicación aguda como los consumos mantenidos sin signos de intoxicación aguda, la presencia de síntomas psicóticos activos que impliquen sensación de amenaza o de pérdida de control (Walsh et al., 2002) y el mal cumplimiento del tratamiento (RachBeisel et al., 1999).

Los pacientes con esquizofrenia que son sexualmente activos tienen más probabilidad de presentar conductas de alto riesgo. Esto implica una prevalencia de VIH y de hepatitis C mayor que en la población general. Carey et al. (1995) observaron que los pacientes con patología psiquiátrica presentaban tasas de infección del VIH del 8%, que es muy superior a la población general, mientras que en otros estudios las prevalencias alcanzaban el 19%.

También se ha objetivado que los pacientes esquizofrénicos duales presentan mayor riesgo de suicido (Hawton et al., 2005), aunque se desconoce con exactitud si el uso de sustancias es un factor de riesgo independiente (Green et al., 2003).

A nivel psicopatológico, se han encontrado síntomas positivos más prominentes en esquizofrénicos con relación al consumo de sustancias. Algunos autores han señalado un incremento de síntomas positivos al mantenerse el consumo, con una disminución de los negativos (Green et al., 1999), aunque otros no han observado esta asociación (Batel, 2000). Hay estudios que encuentran una menor presencia de psicopatología en los abusadores de sustancias. Se ha propuesto como explicación que la conducta de búsqueda de la sustancias requiere un cierto nivel de funcionamiento, por lo que sólo podrían realizarlo pacientes inicialmente menos graves (Wilkins et al., 1997).

6.1 Curso y evolución

Dado el amplio uso de sustancias en los pacientes esquizofrénicos, en ocasiones desde la adolescencia, se debe tener en cuenta la influencia de las conductas adictivas sobre el desarrollo y el curso evolutivo de la esquizofrenia, y el impacto sobre las

estrategias terapéuticas. Se debe realizar una buena historia clínica con especial atención a la presentación y al curso de los síntomas, a fin de evitar tanto la posibilidad de sobrediagnosticar esquizofrenia en pacientes consumidores de drogas, como la de obviar el diagnóstico al atribuir todos los síntomas psicóticos del paciente al efecto de los tóxicos (Smith y Hucker, 1994).

Los psicóticos duales son pacientes que se caracterizan por una mayor gravedad psicopatológica y social (Tabla 5). Presentan más recaídas y rehospitalizaciones, y peor adherencia a los tratamientos (Zhornitsky et al., 2011). Al mismo tiempo, tienen mayores tasas de exclusión social y de suicidio, menor asistencia a los dispositivos de salud y peor pronóstico en comparación con los pacientes no duales, ya que además a menudo presentan otras comorbilidades médicas (infección por VIH, infección por el virus de la hepatitis C, etc.).

En su evolución y estabilidad jugarán un papel importante el tratamiento de los síntomas psicóticos. En la línea de la hipótesis de automedicación, aquellos pacientes que presentan más anheonia y peor adaptación social serán más vulnerables al consumo (Potvin et al., 2008). El pronóstico de los pacientes con esquizofrenia es peor si hay consumo de sustancias (Zipursky, 2014).

En las fases más premórbidas de la enfermedad, en población especialmente vulnerable, se recomienda una prevención primaria, que incluya la elaboración de programas de detección precoz de consumo y medidas de intervención psicosocial (escolarización, entorno social, coordinación de los recursos de salud). Se ha descrito que los pacientes duales podrían ser aquellos que, por disponer de más recursos o mejor funcionamiento premórbido, pudieran acceder con mayor facilidad de acceso al consumo, convirtiéndose en población más vulnerable. En fases más evolucionadas de la enfermedad, en donde se pueden explorar síntomas subclínicos, es importante valorar la necesidad de hacer un buen diagnóstico diferencial dado el riesgo de solapamiento de síntomas psicóticos con el consumo, valorar la necesidad de un tratamiento psicofarmacológico y evitar el riesgo de precipitación de debut de la enfermedad que supone el consumo de sustancias. En fases más posteriores, la intervención debe ser más de tipo terciario, evitando la recaída en los consumos por el riesgo de descompensación psicopatológica y con ello, mayor gravedad y pronóstico.

Las adicciones tienen una clara influencia en el curso de la esquizofrenia, ya que la comorbilidad con trastornos adictivos se asocia con mayor número de ingresos y urgencias psiquiátricas y mayores tasas de reingreso (San y Casas, 2004; Laudet et al., 2000). En un estudio prospectivo desarrollado por Dixon et al. (1998) se evaluaba a lo largo de un año a los pacientes con una enfermedad mental grave que en el momento del ingreso psiquiátrico presentasen un consumo activo de sustancias. Se comparaba con pacientes que, aunque habían consumido en el pasado, no lo hacían en el momento de ingresar, observando que al ingreso presentaban más recaídas de su enfermedad, precisaban más consultas en los servicios sanitarios por problemas relacionados con el consumo y el de alcohol se había mantenido durante más meses. Las pacientes que en el momento de ingresar no estaban consumiendo tenían más probabilidades de permanecer estables a lo largo del año de seguimiento (Dixon et al., 1998).

En general, el abuso de sustancias es un poderoso predictor de recaídas en esquizofrénicos (Laudet et al., 2000), ya sea por su influencia en el curso natural de la enfermedad, en el peor cumplimiento terapéutico, en la necesidad de administración de dosis más elevadas de neurolépticos, en la aparición de discinesias tardías, en el mayor número de casos refractarios al tratamiento (Batel, 2000) o en la peor adhesión al seguimiento.

Se han descrito las características asociadas con la comorbilidad de esquizofrenia y TUS, y el perfil de estos pacientes es el siguiente: hombre joven, con una primera hospitalización a edad temprana, mayor presencia de sintomatología positiva y menor de sintomatología negativa, mayor presencia de trastornos afectivos, mayor riesgo de suicidio consumado, mejor ajuste premórbido, mayores tasas de conductas violentas y delictivas, mayor incumplimiento terapéutico, un patrón de conductas marcado por la impulsividad, búsqueda de novedades, personalidad antisocial y policonsumo (Grau-López et al., 2012; Scheller-Gilkey et al., 2003), peor funcionamiento social, mayor inestabilidad familiar y marginación social, y un acceso deficitario a la red asistencial (San y Casas, 2004; Casas et al., 2002).

6.2 Modelos de tratamiento

El tratamiento adecuado de los esquizofrénicos duales comporta una mejoría de los síntomas propios de la esquizofrenia, una disminución de las conductas de búsqueda y consumo de sustancias, un incremento de la calidad de vida y de la satisfacción del paciente y una mejora de la capacidad cognitiva, lo que conduce a una menor utilización de los servicios sanitarios y un mayor bienestar por parte de los familiares del paciente (Green, 2005). Sin embargo, los programas específicos para abordar a los pacientes duales son escasos (Szerman et al., 2014).

Existen tres modelos de abordaje de pacientes duales: en serie, en paralelo e integrado.

- En el modelo de tratamiento en serie o secuencial, el paciente es atendido por una de las dos redes (de salud mental o de drogodependencias) y debe completar el tratamien-

Tabla 5 Evolución y curso de los pacientes con psicosis dual

Etapa y progresión de la esquizofrenia dual	Media de Edad	Signos clínicos	Intervención
Fase premórbida	0-10 años	Mejor adaptación premórbida en los pacientes duales que en los pacientes psicóticos no consumidores, que en parte es lo que les facilita el acceso al consumo	Prevención primaria en poblaciones especialmente vulnerables (exclusión social, antecedentes familiares de psicosis, drogodependencias, etc.) Detección de pacientes de riesgo con síntomas subclínicos.
Fase de pródromos	10-20 años	El consumo de drogas puede precipitar la manifestación de la enfermedad, al mismo tiempo que puede enmascarar o mimetizar síntomas psicóticos	Se recomiendan intervenciones psicoeducativas y seguimiento en estos pacientes de alto riesgo para favorecer la toma de conciencia de la enfermedad No se recomienda el tratamiento psicofarmacológico para la psicosis, a excepción de los síntomas psicóticos atenuados La intervención se centra en la prevención de las recaídas y en fomentar la adherencia a los dispositivos de salud
Fase de progresión	20-30 años	El consumo de drogas puede afectar a la evolución y al pronóstico de la enfermedad, con mayores tasas de recaídas y rehospitalizaciones	En un paciente con mala evolución y mala respuesta al tratamiento siempre es importante explorar el consumo de sustancias Se debe fomentar la conciencia de enfermedad y los riesgos del consumo (psicoeducación) El objetivo en estos pacientes es la abstinencia o, de no ser así, la estabilización o la minimización de los riesgos del consumo (reducción del daño)
Fase de estabilización-recaídas	30-50 años y más		

to antes de ser atendido en la otra. En el caso de los esquizofrénicos con TUS, por lo general se trataría primero el TUS y se derivarían a la red de salud mental los casos en remisión o abstinencia.

- En el modelo de tratamiento en paralelo, se abordan de manera independiente y desde distintos dispositivos los dos trastornos, esquizofrenia y el TUS (Drake et al., 2000). En la práctica, muchos pacientes psicóticos con TUS son excluidos de ambas redes, por presentar comorbilidad, y no pueden acceder a los recursos que ambas redes disponen.
- El modelo de tratamiento integrado supone que el paciente es atendido por un único equipo, que aborda tanto el trastorno psicótico como el TUS. Desde la década de 1980 (Ridgely et al., 1990), se plantea la necesidad de dispositivos de tratamiento específicos para pacientes duales, ya que el enfoque tradicional, que incluía servicios por separado, se hace insuficiente (Drake y Mueser, 2000). Se ha sugerido que el tratamiento de los esquizofrénicos duales debe realizarse siguiendo un modelo integrado. Los servicios de salud mental deben plantearse implementar programas específicos de patología dual en los servicios sanitarios (Laudet et al., 2000), realizar una búsqueda activa de estos pacientes (Negrete, 2003) y atender las necesidades, sobre todo, de los más difíciles y de peor pronóstico (Timko y Moos, 2002).

A pesar de estas propuestas, lo cierto es que todavía no hay un consenso sobre el tratamiento de los enfermos psicóticos duales (Horsfall et al., 2009) y no todos los estudios son congruentes: mientras algunos defienden la efectividad de los tratamientos integrados frente al paralelo (Bellack et al., 2006), otros señalan la falta de evidencias que supongan una clara ventaja de los primeros (Cleary et al., 2008;

Ley et al., 2003). Una de las razones que explicaría los resultados discordantes puede ser la diversidad en la selección de pacientes o la heterogeneidad de las muestras del estudio; por ejemplo, diferencias en las variables demográficas, los criterios de inclusión, el marco de tratamiento, la variedad de las intervenciones psicosociales y las medidas utilizadas para la valoración de resultados (Cleary et al., 2008). Son necesarios más estudios que permitan evaluar los tipos de tratamiento, pero los resultados favorables en algunos permiten aconsejar el modelo de tratamiento integrado para pacientes duales con un nivel de recomendación de grado B. Inconvenientes importantes de estos modelos de tratamiento es que son costosos, requieren más recursos y son de más difícil implementación dentro de los servicios de salud (Brunette et al., 2008).

No hay un modelo único de tratamiento integrado. Existen diversos programas de atención integral a trastornos duales ambulatorios con diferencias en el contenido e intensidad de las intervenciones (Lehman et al., 1993), en unidades de internamiento (Bachmann et al., 1997), en contextos mixtos (Tsuang et al., 1997) y en hospital de día (Hanson et al., 1990).

Se ha propuesto que un modelo de tratamiento integrado debería incluir (Guardia et al., 1994):

- Hospitalización completa o parcial a valorar según las necesidades de cada paciente. La hospitalización completa está indicada para los casos que no se han podido abordar desde un marco ambulatorio, bien por las condiciones de gravedad psicopatológica (en los cuales también sería preciso valorar un internamiento forzoso si el paciente no colabora) o bien por antecedentes de desintoxicaciones ambulatorias fallidas o condiciones sociales precarias. En estos casos se aconseja un ingreso promedio de 2-4 semanas mínimo para valorar la psicopatología de base fuera de condiciones de intoxicación. La hospitalización parcial puede ser utilizada en aquellos casos con mejor soporte sociofamiliar y como medio de trabajar una futura vinculación ambulatoria.
- Determinaciones de drogas en orina para valorar consumos activos y/o la abstinencia.
- Tratamiento psicofarmacológico completo, tanto de la psicosis como de la adicción. Es importante controlar los niveles plasmáticos para valorar el cumplimiento y los posibles efectos indeseados.
- Grupos familiares y de pacientes, orientados a la terapia motivacional y la prevención de recaídas.
- Equipo multidisciplinar entrenado en el cuidado del paciente esquizofrénico dual.

En el tratamiento de los psicóticos duales, se deben conocer las características propias de estos pacientes en comparación con los pacientes con TUS o psicosis únicamente. En ocasiones son pacientes con importante deterioro cognitivo, con limitaciones para mantenimiento de autonomía, condiciones sociales más precarias, etc., por lo que los objetivos de tratamiento han de plantearse a largo plazo y teniendo en cuenta la vulnerabilidad y el riesgo de recaídas.

Como se ha señalado en la atención de los psicóticos duales, se debe contemplar la participación de unidades hospitalarias de agudos y de media estancia, centros ambulatorios, hospitales/centros de día, talleres ocupacionales, etc, que deben trabajar en red con el objetivo de atender de una manera completa y diacrónica al paciente (Roncero et al., 2014; Szerman et al., 2014). Por ello, además de la organización del proceso asistencial se debe contemplar los aspectos organizativos, la conexión entre los dispositivos y su acceso. Sin embargo, los recusos para los pacientes duales son insuficientes (Szerman et al., 2014) y además son poco conocidos por los profesionales (Roncero et al., 2014). Incluso en España se ha descrito que existen diferencias entre las distintas comunidades autónomas (Roncero et al., 2016). Por todo ello se ha sugerido la necesidad de la realización de un registro de recursos dirigidos a pacientes con patología dual (Roncero et al., 2016) que pueda servir tanto para mejorar el conocimiento y facilitar la coordinación y la disponibilidad de los recursos ya existentes, como para solucionar los déficitis asistenciales en cada zona geográfica.

6.3 Tratamiento farmacológico en esquizofrenia dual

No hay suficiente literatura contrastada para poder proponer pautas de actuación psicofarmacológica definitivas en esquizofrénicos duales. La mayoría de los estudios indican que los antipsicóticos producen una clara mejoría de la sintomatología psicótica y un efecto moderado sobre la drogodependencia. Asimismo, los estudios centrados en el control del craving (deseo de consumir) no son concluyentes. En los pacientes esquizofrénicos duales, además de los antipsicóticos se utilizan fármacos para tratar el TUS, como los interdictores, los anticraving, los agonistas o antagonistas opiáceos y otros fármacos que son útiles para el tratamiento de la psicopatología añadida o incluso sobre la dependencia (como antiepilépticos o antiimpulsivos, antidepresivos y otros) (Tablas 6 y 7). Por dicho motivo, la polifarmacia, las interacciones farmacológicas y la prescripción fuera de ficha técnica (prescripción off-label) son frecuentes en los pacientes psicóticos duales (Grau-López et al., 2014; Hilton, 2007; Barral et al., 2014). Grau-López et al. (2014) describieron en una muestra de 107 pacientes duales que aquellas personas que tenían diagnóstico de psicosis dual tenían prescrito más de 4 fármacos, siendo dichos pacientes los que mayor número de medicamentos tenían prescritos respecto a los pacientes afectivos o ansiosos duales (4,4 ± 2,1 frente a 3,7 ± 1,3 frente a

2,9 ± 1,2 , p < 0,005). Debido a la polifarmacia de los pacientes duales, son frecuentes las interacciones farmacológicas entre los diferentes fármacos utilizados y entre las sustancias consumidas y los fármacos prescritos, lo que dificulta la respuesta y adherencia al tratamiento farmacológico en los pacientes duales (Hilton, 2007). Asimismo como prácticamente no existen fármacos específicos para tratar el TUS, la prescripción off-label es frecuente en los pacientes adictos y en patología dual es la norma, más que la excepción. Barral et al. (2014) realizaron una revisión sobre la prescripción off-label en pacientes duales y objetivaron que la mayor cantidad de estudios sobre la evidencia científica en patología dual son en trastornos psicóticos duales, seguidos de trastorno bipolar dual y trastornos del ánimo duales.

Tabla 6 **Niveles de evidencias científicas sobre clínica, curso, pronóstico y evolución de los esquizofrénicos duales**

Fármaco	NIvel 1	Nivel 2	Nivel 3	Nivel 4
Antipsicóticos clásicos			X	
Antipsicóticos i.m.	X			
Clozapina		X		
Olanzapina	X			
Risperidona	X			
Quetiapina		X		
Ziprasidona	X			
Aripiprazol	X			
Amisulpiride			X	
Loxapina inhalada				
Disulfiram		X		
Naltrexona		X		
Acamprosato				X
Metadona			X	
Buprenorfina			X	
Topiramato				X
Valproato				X
Carbamazepina				X
Oxcarbazepina				X
Lamotrigina				X
Gabapentina				X
Pregabalina				X
Desimipramina			X	
ISRS				X
Antidepresivos duales				X
Estimulantes				X
Benzodiazepinas (evitarlas)			X	
Bupropion (antitabaco)		X		
Vareniclina				X

Evidencias basadas exclusivamente en estudios con esquizofrénicos duales.
ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Tabla 7 Recomendaciones basadas en la evidencia científica en pacientes con esquizofrenia dual

Recomendación	Grado de recomendación
Se recomienda la utilización de antipsicóticos atípicos en el tratamiento de psicóticos duales. Se recomiendan antipsicóticos con poco efecto anticolinérgico y sedativo. Los antipsicóticos bajan el umbral anticonvulsivo. Precaución en pacientes en tratamiento para dependencia de alcohol y/o benzodiazepinas. Entre los antipsicóticos de segunda generación, los que tienen más evidencias sobre su eficacia en esquizofrénicos duales son olanzapina, risperidona, clozapina y aripiprazol, probablemente porque son los antipsicóticos con los que se han realizado mayor n úmero de estudios. La clozapina no se considera fármaco de primera elección entre los antipsicóticos atípicos, debido a la presencia de efectos adversos y a la necesidad de realizar una estrecha vigilancia.	A
Los antipsicóticos inyectables de larga duración mejoran la adhesión y el cumplimiento del tratamiento farmacológico en psicóticos duales. Se recomiendan los antipsicóticos intramusculares de segunda generación debido a su mejor pefil de efectos secundarios.	A
La metadona y la buprenorfina son el tratamiento farmacológico de primera elección en pacientes con trastorno por dependencia de opiáceos, pero no hay evidencia científica específica suficiente en pacientes esquizofrénicos dependientes de opiáceos sobre su administración.	C
Hay evidencias científicas que avalan la eficacia de los interdictores en pacientes esquizofrénicos duales. Se recomienda su uso con precaución ante riesgo de posibles descompensaciones psicopatológicas.	C
La naltrexona se recomienda como fármaco de primera elección en pacientes esquizofrénicos con trastorno por dependencia de alcohol y, como segunda elección, en pacientes esquizofrénicos con trastorno por dependencia de opiáceos.	B
En el tratamiento de psicóticos duales con antidepresivos, se recomiendan los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, venlafaxina, duloxetina, mirtazapina o bupropion por su menor riesgo de efectos secundarios y su escaso potencial de abuso.	C
Se recomienda evitar el uso de benzodiazepinas en pacientes esquizofrénicos duales, dado su potencial adictivo.	C

Antipsicóticos

Los antipsicóticos se clasifican en clásicos o de primera generación (haloperidol, tiaprida, etc.) y atípicos o de segunda generación (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, paliperidona, aripiprazol, ziprasidona, asenapina, amisulpiride o nuevas vías de administración, como loxapina inhalada). Existen revisiones sobre la eficacia de los diferentes tratamientos antipsicóticos que concluyen que los antipsicóticos de primera generación son escasamente eficaces en los esquizofrénicos duales porque no tienen acción sobre el TUS; en cambio, los antipsicóticos de segunda generación tienen mayor efecto, ya que mejoran la sintomatología defectual y pueden disminuir el craving (Murthy y Chand, 2012; Lubman et al., 2010; San et al., 2007). También hay estudios sobre antipsicóticos de primera y segunda generación de administración intramuscular (Green et al., 2015; Vázquez et al., 2014, a y b ; Williams et al., 2015; Rubio et al., 2006; Battle et al., 2004; Soyka et al., 2003).

Antipsicóticos de primera generación o clásicos

La mayoría de los estudios de los antipsicóticos de primera generación vía oral se centran en haloperidol, sólo o comparándolo con los antipsicóticos de segunda generación. También existen estudios sobre tiaprida (Shaw et al., 1994) y perfenazina (Bowers et al., 1990).

Se ha descrito que la administración de antipsicóticos clásicos aumenta el craving. McEvoy et al. (1995) documentaron que la administración de haloperidol provocaba una peor evolución, con aumento del consumo de tóxicos en pacientes esquizofrénicos duales. Sin embargo, en un ensayo controlado con 16 pacientes alcohólicos en el que comparaban haloperidol con placebo, se observó que los pacientes tratados con haloperidol presentaban una disminución del deseo de consumir drogas (Modell et al., 1993). Otro ensayo controlado con placebo en el que se incluyeron a 54 pacientes alcohólicos constató que los que recibían tiaprida consumían menos alcohol (Shaw et al., 1994).

Antipsicóticos atípicos o de segunda generación

A mediados de la década de 1990 comenzaron a publicarse trabajos en los que se utilizaban estos fármacos (Tabla 8). Predominan los estudios abiertos y los de observación, aunque también se han publicado algunos ensayos clínicos aleatorios.

Se ha descrito que los antipsicóticos atípicos o de segunda generación no aumentan el deseo por el consumo de drogas, sugiriendo que ayudan a la remisión del TUS en esquizofrénicos duales (Brunette et al., 2006; Murthy y Chand, 2012). Cabe destacar un estudio realizado por Scheller-Gilkey et al. (2003) en el que se reafirma que los antipsicóticos atípicos se asocian con menor uso de sustancias, comparados con los convencionales. Murthy y Chand (2012) realizaron una revisión de la literatura y observaron que no existe diferencia entre risperidona y olanzapina, pero clozapina parece tener una ventaja distinta en reducción de los síntomas psicóticos, así como el abuso de sustancias. Además, los antipsicóticos atípicos presentarían las siguientes ventajas (Potvin et al., 2006): a) actuación preferencial sobre los sistemas de recompensa y menor producción de síntomas extrapiramidales; b) rápida disociación del receptor D2; c) mayor eficacia sobre síntomas negativos y depresivos; d) impacto positivo sobre cognición, y e) acción diversificada sobre receptores serotoninérgicos, noradrenérgicos y otros, pudiendo así mejorar el humor y la ansiedad.

Clozapina

Es un antipsicótico con acción sobre receptores de dopamina D1, D2 y D4, y sobre los sistemas serotoninérgicos, adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos.

Un estudio retrospectivo con 331 pacientes diagnosticados de esquizofrenia dual a los que siguieron durante 47 semanas de media (Volavka, 1999) mostró que, al igual que en esquizofrénicos no duales, clozapina mejoraba la hostilidad y la agresividad. Drake et al. (2000) realizaron un estudio abierto con 151 pacientes duales con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo y, tras un seguimiento de 3 años, compararon el efecto de la clozapina con antipsicóticos de primera generación, observando tasas de remisión del consumo de sustancias en el 67-79% en los tratados con ella frente a un 34% de los tratados con antipsicóticos convencionales (haloperidol). En un estudio retrospectivo en el que incluyeron a 58 pacientes esquizofrénicos o esquizoafectivos con comorbilidad con TUS, Zimmet et al. (2000) objetivaron que el 85% de los pacientes que habían iniciado tratamiento con clozapina y lo continuaban, al cabo de varios meses disminuía el abuso de sustancias y mejoraba la sintomatología psicótica. Green et al. (2003) publicaron un estudio en el que compararon la clozapina (n = 33) con la risperidona (n = 8) en pacientes esquizofrénicos que consumían alcohol y cannabis, y observaron que al año los pacientes tratados con clozapina tenían tasas de remisión estadísticamente significativa más elevadas (54%) que los tratados con risperidona (13%). En un estudio prospectivo, Brunette et al. (2006) incluyeron a 95 pacientes esquizofrénicos o con trastorno esquizoafectivo con TUS en remisión desde hacía 6 meses y los siguieron durante 10 años. Los pacientes que recibían clozapina (n = 25) recaían con menor frecuencia que los que recibieron otros tratamientos antipsicóticos. En un estudio prospectivo abierto, en el que siguieron durante 2 años a 61 pacientes diagnosticados de esquizofrenia y trastorno por dependencia de alcohol que habían requerido una hospitalización, Kim et al. (2008) observaron que el 75% de los que habían recibido risperidona recaían frente al 48% de los que habían recibido clozapina, por lo que concluyeron que esta última debería ser considerada como primera elección en pacientes esquizofrénicos con un trastorno por dependencia de alcohol. Posteriormente, Machielsen et al. (2012) realizaron un estudio de cohortes comparando el efecto de tres antipsicóticos (clozapina, olanzapina y risperidona) sobre el craving a cannabis en 123 pacientes diagnosticados de esquizofrenia y trastorno por dependencia de cannabis, y observaron que tanto la clozapina como la olanzapina disminuían el craving a cannabis en mayor medida que la risperidona.

Aunque en general hay pocos estudios controlados y prospectivos, y los existentes cuentan con muestras reducidas de pacientes (Rubio et al., 2001), los estudios mencionados y otros sugieren que la clozapina debería ser considerada como un tratamiento de elección en pacientes esquizofrénicos duales. Sin embargo, la obligatoriedad de realizar controles periódicos y el riesgo de efectos adversos graves que se asocian con este fármaco explicarían por qué en la clínica habitual no es una primera opción.

Tabla 8 Antipsicóticos en esquizofrenia dual

Autor	Estudio	N.º de pacientes / seguimiento	Nivel de evidencia
Albanese et al., 1994	Esquizofrenia y abuso de drogas y alcohol	2	IV
Buckley, 1998	Estudio prospectivo Pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo y trastorno por uso de sustancias	29 / 6 meses	III
Sand y Soika, 1997	Paciente con esquizofrenia con dependencia de alcohol y cannabis	Caso único	IV
Lee et al., 1998	Estudio retrospectivo abierto Pacientes con trastorno psicótico y trastorno por uso de sustancias	204	III
Volavka, 1999	Estudio retrospectivo Pacientes con esquizofrenia y trastorno por uso de sustancias	331 / 47 semanas de media	III
Drake et al., 2000	Estudio retrospectivo Pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo dual	151 / 3 años	III
Zimmet et al., 2000	Estudio retrospectivo Pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo dual	58 / 6 años	III
Kelly et al., 2003	Estudio retrospectivo Pacientes con esquizofrenia con/sin historia de abuso de sustancias (19/26)	45 / 5 años	III
Green et al., 2003	Estudio retrospectivo Pacientes con esquizofrenia con consumo de alcohol y cannabis	41 / 1 año	III
Brunette et al., 2006	Estudio prospectivo Pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo duales en remisión	95 / 10 años	III
Kim et al., 2008	Estudio prospectivo abierto Pacientes hospitalizados con esquizofrenia y dependencia de alcohol	61 / 2 años	III
Machielsen et al., 2012	Estudio de cohortes Pacientes esquizofrénicos y dependientes de cannabis	123	III
Schnell et al., 2014	Estudio randomizado Pacientes con esquizofrenia y trastorno por dependencia de cannabis	30 / 12 meses	
Olanzapina			
Littrell et al., 2001	Estudio abierto prospectivo Pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo y trastorno por uso de sustancias	30 / 12 meses	III
Tsuang et al., 2002	Ensayo clínico aleatorio doble ciego. Pacientes con esquizofrenia y dependientes de cocaína	30 / 24 semanas	I
Green et al., 2004	Estudio prospectivo aleatorio Pacientes primeros brotes psicóticos y trastorno por uso de sustancias	262 / 12 semanas	III
Sayers et al., 2005	Estudio doble ciego prospectivo aleatorio Pacientes con esquizofrenia y dependencia de cocaína	24 / 26 semanas	II
Smelson et al., 2006	Ensayo clínico aleatorio doble ciego Pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo duales	31 / 6 semanas	I
Akerele y Levin, 2007	Ensayo clínico aleatorio doble ciego Pacientes con esquizofrenia con consumos de marihuana y cocaína	76 / 14 semanas	I
van Nimwegen et al., 2008	Ensayo clínico aleatorio doble ciego Pacientes con trastorno psicótico y dependencia de cannabis	128 / 6 semanas	I
Sevy et al., 2011	Estudio prospectivo randomizado Pacientes con primer episodio de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, esquizofreniforme y dependencia de cannabis, alcohol y otras drogas	49 / 16 semanas	II
Machielsen et al., 2012	Estudio de cohortes Pacientes esquizofrénicos y dependientes de cannabis	123	III
Risperidona			
Huang, 1996	Estudio prospectivo Pacientes con esquizofrenia y dependencia del alcohol	7 / 12 semanas	IV
Gupta y Basu, 2001	Paciente con esquizofrenia y dependencia de opiáceos y estimulantes	Caso único	IV
Casas et al., 2001	Estudio abierto Pacientes con trastorno psicóticos dependientes de opiáceos	180 / 6 meses	III

Sigue tabla →

Smelson et al., 2002	Estudio abierto prospectivo Pacientes con esquizofrenia dependientes de cocaína	18 / 6 semanas	III
Albanese y Suh, 2006	Estudio abierto Pacientes con una dependencia de cocaína y otro trastorno psiquiátrico	60 (16 con trastorno psicótico)	III
van Nimwegen et al., 2008	Ensayo clínico aleatorio doble ciego Pacientes con trastorno psicótico y dependencia de cannabis	128 / 6 semanas	I
Sevy et al., 2011	Estudio prospectivo randomizado Pacientes con primer episodio de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o esquizofreniforme y dependencia de cannabis, alcohol y otras drogas	49 / 16 semanas	II
Farnia et al., 2014	Pacientes con psicosis inducida por metanfetaminas recibieron aripiprazol frente a risperidona	45 / 6 semanas	I
Green et al., 2015	Ensayo clínico randomizado doble ciego Pacientes con esquizofrenia y trastorno por dependencia de alcohol	95 / 6 meses	I
Quetiapina			
Brown et al., 2003	Estudio abierto Pacientes con síntomas psicóticos y dependencia de cocaína y anfetaminas	24 / 12 semanas	III
Weisman, 2003	Paciente con esquizofrenia y trastorno por uso de sustancias	Caso único	IV
Potvin et al., 2006	Estudio abierto prospectivo Pacientes con un trastorno psicótico y trastorno por uso de sustancias	24 / 12 semanas	III
Zhornitsky et al., 2011	Estudio caso-control Pacientes diagnosticados de esquizofrenia dual comparados con pacientes duales sin esquizofrenia y pacientes esquizofrénicos sin consumo de sustancias	73 / 12 semanas	III
Ziprasidona			
Stuyt et al., 2006	Estudio retrospectivo Pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo ingresados que siguieron un programa de tratamiento de patología dual	55 / 90 días	III
Schnell et al., 2014	Estudio randomizado Pacientes con esquizofrenia y trastorno por dependencia de cannabis	30 / 12 meses	I
Aripiprazol			
Beresford et al., 2005	Estudio prospectivo abierto Pacientes con esquizofrenia y dependencia de cocaína y abuso de alcohol	10 varones / 8 semanas	III
Brown et al., 2005	Estudio prospectivo abierto Pacientes con trastorno bipolar o trastorno esquizoafectivo y trastorno por uso de sustancias	20 / 12 semanas	III
Desseilles et al., 2008	Paciente con esquizofrenia y dependencia de cannabis	Caso único	IV
Sulaiman et al., 2013	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego 5-10 mg/día de aripiprazol frente a placebo Pacientes psicóticos con trastorno por dependencia de metanfetaminas	37 / 8 semanas	I
Rolland et al., 2013	Paciente con dependencia de cannabis y psicosis inducida	Caso único	IV
Bruno et al., 2014	Estudio prospectivo Pacientes con trastorno esquizoafectivo y trastorno por dependencia de opiáceos	20 / 8 semanas	III
Farnia et al., 2014	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego Pacientes con psicosis inducida por metanfetaminas recibieron aripiprazol frente a risperidona	45 / 6 semanas	I
Amilsulpride			
Dervaux y Cazali, 2007	Paciente con esquizofrenia, dependencia de alcohol y tratamiento con clozapina y amisulpride.	Caso único	IV
Máñez et al., 2010	Estudio experimental y prospectivo Pacientes con trastorno por uso de sustancias y psicosis	97 / 9 meses	III
Loxapina inhalada			
l., 2010	14 pacientes duales, 7 psicóticos duales Tratamiento agudo con loxapina inhalada para estados de semiagitación	Serie de casos	IV

Olanzapina
Tiene perfil sedativo y anticolinérgico, como la clozapina, pero sin sus riesgos hematológicos y con menor riesgo de convulsiones. Puede producir alteraciones analíticas (hiperglucemia e hiperlipemia), incremento ponderal y síndrome metabólico (v. Tabla 8).

Hay varios estudios en psicóticos duales en los que se utilizó olanzapina con buenos resultados. Littrell et al. (2001) realizaron un estudio abierto prospectivo de 12 meses de duración en 30 pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo y TUS, que fueron tratados con olanzapina, observando que el 47% mejoraba la adicción de la sustancia y la psicopatología de su trastorno de base. En un ensayo controlado de 6 semanas de duración en 31 pacientes psicóticos a los que se administraba haloperidol u olanzapina, Smelson et al. (2006) observaron que el grupo de olanzapina mejoraba más en las medidas de craving y tenía menos resultados positivos de tóxicos en orina.

Akerele y Levin (2007) efectuaron un estudio doble ciego de 14 semanas de duración comparando la eficacia de olanzapina frente a risperidona en pacientes esquizofrénicos dependientes de marihuana y cocaína para objetivar si se reducía el craving a estas sustancias. Concluyeron que, a pesar de que la risperidona disminuía con mayor eficacia el craving a tóxicos, en el urinoanálisis los positivos a cocaína eran menores en el grupo con olanzapina que en el de risperidona, por lo que se sugería la utilidad de la olanzapina en el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos duales.

Sin embargo, hay estudios controlados con resultados contradictorios. Sayers et al. (2005) trataron con haloperidol u olanzapina, de forma aleatoria, a 24 pacientes esquizofrénicos con abuso de cocaína sin encontrar ventajas significativas de alguno de los dos fármacos, salvo en el menor craving de cocaína en los tratados con haloperidol, lo que no confirmaba los resultados previos. Van Nimwegen et al. (2008) realizaron un ensayo clínico aleatorio doble ciego en 128 pacientes diagnosticados de esquizofrenia y trastorno por dependencia de cannabis a los que trataron con risperidona (n = 65) y olanzapina (n = 63): no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos respecto a la disminución del craving a cannabis. En un estudio prospectivo aleatorio de 12 semanas de duración en 262 pacientes con un primer episodio psicótico y trastorno por dependencia de sustancias en los que se administraba haloperidol u olanzapina (Green et al., 2004), se constató que los pacientes con un trastorno por dependencia de sustancias respondían peor al tratamiento antipsicótico, tanto de primera como de segunda generación. Sevy et al. (2011) también realizaron un estudio prospectivo randomizado comparando la eficacia de risperidona y olanzapina en 49 pacientes diagnosticados de primer episodio de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y trastorno por dependencia de alcohol, cannabis y otras drogas a los que trataron con risperidona (n = 21) y olanzapina (n = 28), y observaron que olanzapina y risperidona tienen la misma eficacia de respuesta a los síntomas psicóticos, cannabis y consumo de alcohol tras 16 semanas de seguimiento ambulatorio.

Tabla 9 Efectos secundarios de los antipsicóticos

Antipsicóticos atípicos	Clozapina	Risperidona	Olanzapina	Quetiapina	Amisulprida
CYP450	CYP1A2	CYP2D6 Y CYP3A4	CYP1A2	CYP3A4	Excreción renal
Agranulocitosis	++	0	0	0	0
Anticolinérgicos	+++	+/-	++	+/-	¿
Efectos extrapiramidales	+/-	++	+/-	+/-	++
Hipotensión ortostática	+++	+	+/-	++	+
Hiperprolactinemia	0	++	+/-	+/-	+
Incremento QT	+	+	+	+	+
Sedación	+++	+	++	++	+
Convulsiones	+++	+/-	+/-	+/-	¿
Aumento de peso	+++	++	+++	++	++

0 ausente, +/- mínimo, + leve, ++ moderado, +++ importante, ¿ datos insuficientes
Basado en: National Institute for Clinical Excellence (2013) y Barral et al. (2016).

Risperidona

Derivado benzisoxazólico, es un neuroléptico atípico no selectivo (antagonista 5HT2/D2). En dosis altas conduce a una alta ocupación de los receptores D2 y 5-HT2, mientras que en dosis bajas produce alta ocupación de receptores serotoninérgicos pero baja de receptores dopaminérgicos. No tiene efectos anticolinérgicos, antihistamínicos ni riesgo convulsivo (a diferencia de clozapina, olanzapina o quetiapina), y sus efectos sobre la vía nigroestriada (extrapiramidalismo) y tuberoinfundibular (prolactinemia) son escasos y dependientes de la dosis (dosis inferiores a 6 mg raramente producen extrapiramidalismo). Es un fármaco eficaz en síntomas positivos, negativos, afectivos y cognitivos, seguro, bien tolerado y rápido en la consecución de sus efectos. No potencia la acción depresora del alcohol o las benzodiazepinas ni de la metadona. Es un fármaco seguro en casos de patología comórbida, como epilepsia, daño orgánico cerebral, insuficiencia hepática, diabetes o enfermedad cardiovascular.

En un estudio abierto y prospectivo realizado por Casas et al. (2001) con risperidona en 181 pacientes con psicosis y dependencia de opiáceos, se observó que un 50% de los sujetos redujeron el consumo de heroína, no producía efectos adversos graves y mejoraba la sintomatología psicótica productiva y defectual. Smelson et al. (2002) realizaron un estudio abierto en el que observaron que la risperidona puede disminuir las recaídas en el consumo en pacientes con esquizofrenia y abuso de sustancias. Otro estudio abierto, con 16 varones psicóticos duales tratados con risperidona 2-3 mg/día (Albanese y Suh, 2006), concretó que en el 81% de los pacientes disminuía el craving a tóxicos a los 32 días de iniciar el tratamiento, además de no presentar efectos extrapiramidales. Sin embargo, Machielsen et al. (2012) han demostrado que la risperdiona puede provocar mayor craving a sustancias como el cannabis respecto a otros antipsicóticos de segunda generación como la clozapina u olanzapina.

Hacen falta más estudios controlados para aclarar la eficacia de la risperidona en el tratamiento de psicóticos duales.

Quetiapina

Es una dibenzotiazepina con perfil receptorial relativamente similar a clozapina y olanzapina. Presenta perfil sedativo y anticolinérgico pero con muy poca incidencia de sintomatología extrapiramidal, y es el que menos acatisia produce. Provoca incremento ponderal e hipotensión ortostática, pero escasa hiperprolactinemia.

Algunos trabajos señalan beneficios en la utilización de este fármaco en sujetos con TUS (Murthy y Chand, 2012; Zhornitsky et al., 2011; Sattar et al., 2004). En un ensayo piloto se comprobó que al cambiar el tratamiento con antipsicóticos convencionales en esquizofrénicos duales disminuía el craving a cocaína y que al presentar síntomas psicóticos nuevamente y añadirles quetiapina no aumentaba el deseo por las drogas, a diferencia de los que siguieron el tratamiento con los convencionales (Brown et al., 2003). En un estudio abierto en 24 pacientes

Aripiprazol	Ziprasidona	Paliperidona	Asenapina	Loxapina	Haloperidol
CYP2D6 y CYP3A4	CYP3A4 y CYP1A2	Excreción renal	CYP1A2	CYP1A2	CYP2D6 y CYP3A4
0	0	0	0	+	+
+/-	+/-	+	-	++	++
+	+/-	+	+/-	++	+++
-	+	++	-	++	+
-	+/-	+++	-	+/-	+++
+	++	+	+	+	-/+
+	+	+	+/-	+++	++
+/-	¿	+/-	+/-	+	+
+/-	+/-	++	+/-	+	+

esquizofrénicos con dependencia de alcohol o cannabis, Potvin et al. (2006) observaron que administrando 400 mg/día de quetiapina durante 12 semanas disminuía el craving a sustancias y mejoraba la clínica defectual. En un estudio caso-control en 26 pacientes diagnosticados de esquizofrenia dual, 23 pacientes esquizofrénicos sin consumo de sustancias y 24 pacientes adictos a sustancias, Zhornitsky et al. (2011) observaron que la quetiapina mejoraba la gravedad de la adicción en mayor medida en los pacientes adictos que en los esquizofrénicos duales y que los pacientes esquizofrénicos duales tenían mayor presencia de efectos secundarios adversos (parkinsonismo) que los adictos.

También hay relacionados casos únicos, como el de Weisman (2003), en el que describió a un paciente con esquizofrenia y trastorno por dependencia a alcohol y cocaína que mejoraba con la administración de quetiapina.

Sin embargo, debido a las múltiples limitaciones de los estudios (muestra pequeña, estudio abierto, casos únicos, etc.), son necesarios más estudios controlados.

Ziprasidona

Es un benzisoxazol que presenta escasa afinidad por receptores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos. Tiene baja incidencia de sintomatología extrapiramidal e incremento ponderal. No produce hiperglucemia ni hiperlipemia, pero sí puede provocar hiperprolactinemia.

Cleveland et al. (2005) observaron que en modelos animales de adicción a cocaína, la ziprasidona atenuaba los efectos letales de esta droga. En un estudio con 55 pacientes psicóticos duales, Stuyt et al. (2006) compararon la eficacia de risperidona con ziprasidona, olanzapina y antipsicóticos intramusculares clásicos, como el zuclopentixol depot y la flufenazina depot: encontraron una mejoría de hasta el 64% en pacientes tratados con ziprasidona que habían completado el programa de tratamiento. Schnell et al. (2014) compararon en un estudio randomizado con 30 pacientes esquizofrénicos y trastorno por dependencia de cannabis la eficacia de ziprasidona y la clozapina, observando que con ambos tratamientos los pacientes disminuían el consumo de cannabis y además el tratamiento con clozapina se asoció a menos síntomas psicóticos positivos pero más efectos secundarios adversos y peor cumplimiento farmacológico.

Aripiprazol

Agonista parcial de los receptores de dopamina D2 y serotonina 5HT1A y antagonista 5HT2A, modula el receptor D2 según necesidades: en situaciones de hiperdopaminergia bloquea el receptor actuando como antagonista y en situaciones de hipodopaminergia actúa como agonista parcial activando el receptor. Su acción agonista 5-HT1A y antagonista 5HT2A le dota de propiedades ansiolítico-antidepresivas, mejoría de función cognitiva y escasos efectos motores colaterales. A dosis habituales no produce síntomas extrapiramidales, incremento ponderal ni hiperprolactinemia.

En un estudio prospectivo con 20 pacientes diagnosticados de trastorno esquizoafectivo dependientes de opiáceos a los que se les administró 10 mg/día de aripiprazol y 200 mg/día de topiramato durante 8 semanas, Bruno et al. (2014) observaron una mejoría a las 8 semanas en síntomas psicóticos y mejoría en síntomas abstinenciales a opiáceos. Farnia et al. (2014), en un un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con 45 pacientes con psicosis inducida por metanfetamina a los que se les administró 15 mg/día de aripiprazol o 4 mg/día de risperidona durante 6 semanas, observaron una mejoría en síntomas psicóticos, mostrando la risperidona mayor eficacia en los síntomas psicóticos positivos y el aripiprazol en la clínica defectual. Sulaiman et al. (2013), en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con 37 pacientes esquizofrénicos dependientes de metanfetamina a los que se les administró 5-10 mg/día de aripiprazol (n = 19) o placebo (n = 18) durante 8 semanas, observaron una mejoría a las 8 semanas en síntomas psicóticos y adherencia al tratamiento, aunque no fue mejor que el placebo en el mantenimiento de la abstinencia a metanfetaminas. En un estudio prospectivo abierto con 10 pacientes esquizofrénicos dependientes de cocaína a los que se les administró 15 mg/día de aripiprazol durante 8 semanas, Beresford et al. (2005) observaron una mejoría a las 8 semanas en síntomas psicóticos, con disminución del craving. Brown et al. (2005) realizaron un ensayo con pacientes psicóticos duales en los que se sustituyó su antipsicótico previo por aripiprazol, observando que en 17 de ellos que consumían alcohol disminuía el craving y el consumo de esta sustancia, y en 9 adictos a la cocaína se redujo el craving, pero no el consumo.

También se han descrito casos únicos (Rolland et al., 2013; Desseilles et al., 2008) en los que pacientes con esquizofrenia o psicosis inducida y trastorno por dependencia de cannabis reducían el consumo de cannabis tras la administración de aripiprazol. Sin embargo, deben realizarse más ensayos clínicos sobre la utilidad de este fármaco.

Amisulpiride

Es una benzamida con mayor afinidad por receptores D2 que sulpiride. Produce un bloqueo selectivo dopaminérgico D2-D3. Muestra perfil sedativo y efectos antidepresivos, presentando simultáneamente gran incidencia de hiperprolactinemia. En dosis altas produce efecto antipsicótico por dismi-

nución dopaminérgica mesolímbica, mientras que en bajas dosis (100-300 mg/día) produce hiperdopaminergia mesocortical y, en consecuencia, efecto favorable sobre los síntomas negativos. Su antagonismo sobre receptores D3 (núcleo accumbens) inhibiría las conductas de búsqueda, así como las propiedades de asociar estímulos a la cocaína y las conductas evocadas tras la reexposición a la cocaína y el estrés. Su mecanismo de acción relevante sobre receptores D3 puede plantear dudas teóricas sobre su papel en esta patología (Szerman, 2007). Se realizó un estudio experimental y prospectivo en 90 pacientes dependientes de sustancias con síntomas psicóticos asociados y se observó que en los pacientes que cumplieron el tratamiento con amisulpiride hubo una disminución del craving y una mejoría global de la funcionalidad psíquica y social (Máñez et al., 2010). Además, Dervaoux y Cazali (2007) describieron a un paciente con esquizofrenia y trastorno por dependencia de alcohol que era tratado con clozapina y se le añadía amisulpride con buena evolución.

Paliperidona

Es un bloqueante selectivo de los efectos de las monoamina. Se une a receptores serotoninérgicos 5-HT2 y dopaminérgicos D2 y bloquea receptores adrenérgicos alfa1 y, en menor medida, los receptores histaminérgicos H1 y los adrenérgicos alfa2.

La paliperidona ha demostrado su eficacia en los pacientes psicóticos (Wang et al., 2012). Sin embargo, los reportes sobre la eficacia de la paliperidona en pacientes diagnosticados de trastornos psicóticos duales son prácticamente inexistentes. Zuccoli et al. (2014) describieron un caso clínico en el que a un paciente con una psicosis inducida por ketamina se le pautó paliperidona y se consiguió una remisión completa de la psicosis. A pesar de que no existen evidencias científicas claras, se han realizado estudios preliminares en el que se aportan datos sobre la efectividad de la paliperidona en pacientes psicóticos duales respecto al descenso del craving y mantenimiento de la abstinencia tras una desintoxicación hospitalaria (Grau-López L et al., 2015, Ros-Cucurull et al., 2015).

Asenapina

Es un antagonista sobre los receptores D2 y 5-HT2A, por lo que mejoran los síntomas psicóticos y maníacos, respectivamente. La acción a nivel de otros receptores como 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3 y receptores alfa2-adrenérgicos también puede contribuir a los efectos clínicos.

A pesar de que la asenapina se ha utilizado efizcamente como fármaco antipsicótico (Panteleeva et al., 2015), todavía no se han realizado estudios sobre la eficacia de la asenapina en pacientes psicóticos duales.

Loxapina inhalada

Tiene antagonismo de alta afinidad de los receptores dopaminérgicos D2 y los serotoninérgicos 5-HT2A, por lo que permite un control rápido de la agitación de leve a moderada en pacientes agitados con esquizofrenia o trastorno bipolar.

La loxapina inhalada es un antipsicótico cuya indicación es mejorar los estados de semiagitación de los pacientes atendidos por especialistas. Dicho fármaco ha demostrado su eficacia y tolerabilidad en estados de semiagitación de pacientes psicóticos, bipolares e incluso trastornos de personalidad del cluster B (Popovic et al., 2015; Kahl et al., 2015). Sin embargo, son escasos los estudios realizados en pacientes adictos y en pacientes psicóticos duales. Roncero et al. (2016) han realizado un estudio en el que describen una serie de 14 casos clínicos de pacientes duales, 7 de ellos psicóticos duales, a los que se les administró loxapina inhalada en estados de semiagitación que resultó efectivo y bien tolerado

Antipsicóticos intramusculares

Como se ha descrito previamente, los psicóticos duales presentan baja adhesión a los tratamientos. Los antipsicóticos intramusculares de liberación retardada se convierten en una alternativa farmacológica a considerar.

Los estudios con neurolépticos de liberación prolongada de primera generación, como el haloperidol decanoato, no disponible en nuestro medio, el zuclopentixol y el flupenthixol, han estudiado la eficacia de los mismos sobre el cumplimiento, el seguimiento clínico, el craving y los síntomas psicóticos (Rubio et al., 2006; Soyka et al., 2003). También se han realizado estudios con antipsicóticos de liberación prolongada de segunda generación, como la risperidona inyectable de larga duración,(ILD) la paliperidona de palmitato y el aripiprazol maintena, con mejor aceptación por parte de los pacientes duales por la menor presencia de efectos secundarios adversos y como factor determinante (Green et al., 2015; Williams et al., 2015; Vazquez et al 2014b; Rubio et al., 2006; Battle et al., 2004).

En un ensayo clínico (Soyka et al., 2003) con una muestra de 27 esquizofrénicos con trastorno por dependencia de alcohol a los que se administró 10-60 mg i.m. de flupenthixol durante 6 meses, se observó que disminuía el craving a alcohol pero tenía escaso efecto en la psicopatología de los pacientes. Otro ECA (Rubio et al., 2006) compara en 115 pacientes zuclopentixol intramuscular (200 mg de zuclopentixol depot cada 21 días + 15-38 mg/día de

zuclopentixol oral) con risperidona ILD, (42,5 mg bisemanal + 3,4 mg/día de risperidona oral) durante 6 meses y observó que los pacientes que utilizaban risperidona ILD tenían menos controles de orina positivos a los 6 meses que los pacientes a los que se les prescribió zuclopentixol oral. Battle et al. (2004), en 34 pacientes con patología dual grave, principalmente psicosis, describen en un estudio abierto con risperidona ILD una disminución tanto en el craving como en la frecuencia de consumo de diversas sustancias (alcohol y cocaína), así como una mejoría en diferentes escalas clínicas como la CGI (Clinical Global Impression) y la BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), y de discapacidad, como la EEAG (Escala de Evaluación de la Actividad Global). Green et al. (2015) realizaron un ensayo clínico randomizado y doble ciego en 95 pacientes esquizofrénicos con dependencia de alcohol recibían risperidona ILD frente a risperidona oral y no observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al mantenimiento de la abstinencia a alcohol, aunque los datos sugerían mejor respuesta al tratamiento con risperidona intramuscular. No existen datos concluyentes con los antipsicóticos intramusculares en pacientes diagnosticados de esquizofrenia dual, aunque se ha descrito buena tolerancia de los últimos antipsicóticos intramusculares, paliperidona de palmitato y aripiprazol maintena en pacientes psicóticos adictos a sustancias (Williams et al., 2015). Recientemente, en un estudio retrospectivo en 57 pacientes esquizofrénicos duales que recibieron paliperidona de palmitato durante un año, observaron que disminuía el número de ingresos psiquiátricos y el número de recaídas en el consumo, además de disminuir el número de psicofármacos prescritos, por lo que en general aumentaba la calidad de vida de los pacientes. Además, realizaron otro estudio abierto, observacional y no controlado en 35 pacientes psicóticos duales que recibieron palmitato de paliperidona o antipsicóticos orales y observaron que los pacientes que recibían palmitato de paliperidona tenían menor craving que los pacientes que recibían antipsicóticos orales

Fármacos para el tratamiento de la dependencia de nicotina

El 90% de los pacientes psicóticos duales fuman (Buckley, 1998). Es fundamental conocer los tratamientos que se utilizan para la deshabituación de nicotina. El cambio en el tratamiento de antipsicóticos típicos a atípicos puede ayudar a los pacientes a dejar de fumar (Barnes et al., 2006). Desde la perspectiva farmacológica, se debe contemplar que el cese del consumo de tabaco aumenta los niveles de clozapina y olanzapina y que al comenzar a fumar se disminuirían los niveles de estos fármacos (Lowe y Ackman, 2010).

Entre los tratamientos específicos para lograr la abstinencia del tabaco se encuentran antidepresivos como bupropion y nortriptilina, agonistas nicotínicos como vareniclina y otros sustitutivos de la nicotina, como los parches y los chicles de nicotina.

El bupropion ha sido aprobado para el tratamiento de la dependencia de nicotina en población general y también en pacientes esquizofrénicos, recomendándose su uso (Evins et al., 2005; George et al., 2002). Reduce el consumo de tabaco, mejora la clínica negativa y no desestabiliza los síntomas psicóticos y depresivos, si bien el beneficio a largo plazo es modesto y se debe evaluar la evolución de los síntomas psicóticos y el riesgo de convulsiones por su efecto en la disminución del umbral convulsivo (Noordsky y Green, 2003). Un ensayo clínico con 58 pacientes esquizofrénicos en tratamiento con bupropion junto con parches con nicotina (George et al., 2008) demostró que esta combinación era bien tolerada y que los resultados eran mejores que cuando se utilizaba sólo parches de nicotina. En pacientes con trastorno esquizoafectivo se debe tener gran precaución con la prescripción de bupropion, evaluando muy detalladamente, la relación riesgo-beneficio, debido al riesgo de desencadenar un episodio maniaco.

También se han descrito resultados favorables en el tratamiento de la dependencia de nicotina en pacientes psicóticos con el agonista nicotínico vareniclina (Henningfield et al., 2009). Aunque no hay evidencia científica suficiente para recomendarla, dado el bajo potencial de descompensación psicótica con este fármaco, al igual que con los parches de nicotina, hace que se pueda plantear como opción terapéutica para estos pacientes Baker et al., 2006). También se han descrito resultados favorables en el tratamiento de la dependencia de nicotina en pacientes psicóticos con el agonista nicotínico vareniclina (Henningfield et al., 2009). Se está planteando el uso del cigarrillo electrónico para disminuir el consumo de tabaco en pacientes con esquizofrenia (Caponetto et al., 2014) pero, aunque hay algunos resultados esperanzadores sobre la reducción del consumo sin producir descompensaciones psicopatológicas (Polosa et al., 2011; Caponetto et al., 2013), aún no se pueden establecer conclusiones definitivas sobre la eficacia y el balance riesgo-beneficio.

Interdictores

Disulfiram y carbimida

Los interdictores como el disulfiram o la carbimida son fármacos empleados en la deshabituación de alcohol: hay estudios con disulfiram en el tratamiento de dependencia de cocaína (Carroll et al., 2004).

Se ha recomendado disulfiram para ayudar a mantener la abstinencia (Kingsbury y Salzman, 1990),

e incluso se ha planteado que puede utilizarse con seguridad en pacientes con trastornos psiquiátricos (Mueser et al., 2003). Sin embargo, se ha cuestionado su utilización en éstos, ya que podría inducir sintomatología psicótica (Grau-López et al., 2012; Soyka, 2000). Un metabolito del disulfiram, el dietilditiocarbamato, inhibe la enzima dopamina-beta-hidroxilasa, lo que generaría el incremento de la dopamina y la disminución de la síntesis de noradrenalina, que se ha relacionado con la aparición de síntomas psicóticos, confusionales y depresivos, respectivamente (Fisher, 1989). Un ECA de 12 semanas valoró la eficacia del disulfiram en pacientes del espectro psicótico (esquizofrénicos, esquizoafectivos y bipolares) y encontró que el disulfiram era más eficaz que el placebo en pacientes psicóticos dependientes de alcohol pero menos que en pacientes con sólo una dependencia de alcohol (Petrakis et al., 2006). Un metabolito del disulfiram, el dietilditiocarbamato, inhibe la enzima dopamina-beta-hidroxilasa, lo que generaría un incremento de la dopamina y la disminución de la síntesis de noradrenalina. El aumento de la dopamina se ha relacionado con trastornos psicóticos y confusionales y la disminución de la noradrenalina con la depresión (Fisher, 1989). Aunque con dosis moderadas, Lake et al. (1977) no encontraron efectos sobre la dopamina-beta-hidroxilasa, se ha especulado que la psicosis por disulfiram se debe por su bloqueo.

La prescripción del disulfiram en pacientes psicóticos debe realizarse con precaución. Se descartarán los pacientes con episodios psicóticos agudos, depresión, deterioro cognitivo, conducta impulsiva o riesgo de suicidio. No se recomiendan dosis mayores de 250 mg/día, y es muy aconsejable que la toma de la medicación sea supervisada.

No hay publicaciones del tratamiento de psicóticos duales con carbimida.

Fármacos anticraving

Naltrexona

No existe evidencia científica suficiente del tratamiento con naltrexona en pacientes psicóticos duales, ya que los estudios existentes son con muestras muy pequeñas y los resultados no han sido replicados. La administración de naltrexona se ha relacionado con una mejoría de los síntomas psicóticos y las conductas bulímicas y autoagresivas o, también, de los síntomas de discinesia tardía en pacientes con esquizofrenia, de forma coadyuvante con el clonazepam, sin que los autores observaran un efecto positivo sobre la psicosis (Wonodi et al., 2004). En una muestra de esquizofrénicos (n = 18), con dosis de 50 mg diarios de naltrexona añadidos al tratamiento con antipsicóticos, se objetivaron resultados favorables en algunas dimensiones de la psicosis como el retardo motor, el retraimiento emocional y la suspicacia y la hostilidad, fundamentalmente en pacientes con predominio de síntomas negativos (Marchesi et al., 1995). También se ha descrito la eficacia de naltrexona en esquizofrénicos duales, junto a antipsicóticos de segunda generación y manejo de contingencias (Roth et al., 2005).

En los pacientes esquizofrénicos con un trastorno por dependencia de opiáceos, la administración de naltrexona es de segunda elección, por detrás de los agonistas, ya que los opiáceos podrían tener un efecto antipsicótico. Puede estar indicado en psicóticos con dependencia leve o consumo perjudicial de opiáceos, así como en pacientes especialmente motivados para la abstinencia.

La eficacia de la naltrexona para la dependencia de alcohol en pacientes psicóticos presenta una mayor evidencia y su efecto parecería similar a la que presenta en los pacientes no psicóticos, disminuyendo el consumo de alcohol y las recaídas, sin empeorar la sintomatología psicótica (Lubman et al., 2010; Petrakis et al., 2006). La naltrexona es más eficaz que el placebo y similar al disulfiram en el tratamiento de dependencia de alcohol en psicóticos duales, pero menos que en pacientes no duales (Petrakis et al., 2006). En otro estudio con 19 pacientes esquizofrénicos con trastorno por dependencia de alcohol a los que les administraron 100 mg/día de naltrexona a días alternos durante 8 semanas, Batki et al. (2007) observaron una mejora, tanto de la adicción al alcohol como de la psicopatología positiva y negativa de la esquizofrenia.

La comodidad posológica de la naltrexona, administrada una vez al día o incluso a días alternos, y sus escasos efectos sobre la psicopatología y escasas interacciones con otros psicofármacos, apoyaría su elección frente a otras alternativas de tratamiento (Petrakis et al., 2005). La naltrexona sería de primera elección en alcohólicos con psicosis concomitante y habría que considerarlo en un subgrupo de adictos a opiáceos con esquizofrenia (Azorin et at, 2016).

Acamprosato

No hay datos publicados sobre la eficacia del acamprosato en pacientes con dependencia de alcohol y psicosis, ya que la mayoría de ensayos clínicos sobre el fármaco excluyen a pacientes con trastorno bipolar o esquizofrenia (Swift y Pettinati, 2005). Sin embargo, debido a su acción farmacológica sobre la vía glutamatérgica podría ser eficaz en combinación con los antipsicóticos. Además, hay estudios que han defendido que no producen efectos a nivel de la función cognitiva con un buen perfil de efectos secundarios (Ralevski et al., 2011). Sin embargo, su posología es complicada, ya que necesita ser administrado varias dosis al día, lo que supone un inconveniente en el tratamiento de psicóticos duales.

Nalmefeno

El nalmefeno es un fármaco anticraving y antipriming eficaz en los pacientes con trastornos por uso de alcohol; presenta un bloqueo en receptores opiáceos μ y es agonista parcial de receptores μ, provocando un descenso del consumo del alcohol. La única referencia publicada respecto a la esquizofrenia y el uso de nalmefeno menciona sus propiedades como antagonista opiáceo y su efecto positivo en el manejo de los síntomas psicóticos en pacientes estabilizados (Rapaport et al., 1993). No hay evidencias sobre el uso de nalmefeno en pacientes con esquizofrenia, pero basándose en estudios previos con otro tipo de pacientes se puede hipotetizar un efecto beneficioso en esquizofrénicos duales.

Agonistas opiáceos

Metadona

Es un fármaco eficaz y ampliamente utilizado en el tratamiento de mantenimiento en dependientes de opiáceos. Se ha descrito un posible efecto beneficioso sobre la psicosis (Brizer et al., 1985), y puede ser utilizado en psicóticos dependientes de opiáceos como potenciador del tratamiento antipsicótico (Ávila y Álvarez, 1999). Por ese mismo motivo, se debe ser muy cauteloso en la retirada de metadona en estos pacientes por el riesgo de una posible descompensación psicótica (Pérez de los Cobos y Casas, 1992). Aunque en pacientes dependientes de opiáceos se ha demostrado la eficacia de la metadona en el tratamiento de la dependencia de opiáceos, en psicóticos dependientes de opiaceos estaría indicado de primera elección, pero la evidencia científica es insuficiente (Azorin et al., 2016).

Buprenorfina

Es un agonista opiáceo que ha demostrado su eficacia como sustitutivo en el tratamiento de desintoxicación y mantenimiento de la dependencia a opiáceos (Roncero et al., 2008). En dosis entre 8 y 16 mg al día es bien tolerada y eficaz en la reducción del uso de opiáceos, con estrecha relación entre dosis utilizada y respuesta. Es útil en la reducción del consumo de opiáceos ilegales, reduce los efectos negativos del consumo de drogas –transmisión del VIH y otras enfermedades infecciosas– y disminuye la mortalidad de estos pacientes. Presenta una buena tolerancia clínica sin mostrar interacciones significativas con otros fármacos como los antipsicóticos, por lo que puede ser una alternativa a la metadona en pacientes esquizofrénicos duales (Gerra et al., 2006). Incluso se ha descrito su posible efecto antipsicótico en 10 pacientes esquizofrénicos que no recibían tratamiento antipsicótico (Schmauss et al., 1987). La buprenorfina es un fármaco de primera elección para la dependencia de opiáceos e incluso en el tratamiento de la dependencia de opiáceos en pacientes duales, tal y como algunos estudios apuntan (Griffin et al., 2014; Kern et al., 2014), aunque tampoco hay evidencia científica específica suficiente.

Morfina

No hay evidencia en el manejo de la morfina como agonista opiáceo sustitutivo en esquizofrenia, aunque teóricamente se han descrito sus propiedades beneficiosas como potenciador del tratamiento antipsicótico por su efecto en receptores opiáceos μ (Stefano et al., 2012), pudiendo proponerse como tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes en los que otras alternativas –como la metadona y la buprenorfina/naloxona– hayan fracasado.

Antiepilépticos

Los fármacos antiepilépticos o antiimpulsivos frecuentemente se asocian en pacientes esquizofrénicos o delirantes y son imprescindibles en pacientes afectos de trastorno esquizoafectivo, por su efecto estabilizador del estado de ánimo. Algunos pueden tener un efecto antidepresivo (lamotrigina) y otros un efecto antimaníaco (valproato, carbamazepina o oxcarbazepina). Hay escasos estudios controlados sobre la combinación de antipsicóticos y antiepilépticos en esquizofrénicos duales. Sin embargo, existe amplia experiencia clínica en la combinación de estos fármacos. Se debe valorar la necesidad de añadir fármacos estabilizadores o antiimpulsivos cuando se detecta la coexistencia de dependencia de alcohol, cocaína o hipnosedantes. Los antiepilépticos colaborarían en la regulación de la impulsividad, el craving o el estado anímico, y modularían o disminuirían el fenómeno de la recaída en el consumo y, por tanto, la consecuente descompensación psicopatológica (Ponce y Rodríguez-Jiménez, 2008).

Topiramato

Se ha descrito que puede ser efectivo en el tratamiento de esquizofrénicos resistentes (Tiihonen et al., 2005) y en esquizofrénicos duales con un trastorno por dependencia de alcohol (Huguelet y Morand-Collomb, 2005). Podría utilizarse para disminuir o eliminar el consumo de tabaco y alcohol, ya que existen algunos datos que apuntan su eficacia en dichos pacientes (Johnson et al., 2005) también se ha planteado su utilidad para disminuir el peso asociado al uso de antipsicóticos (Hahn et al., 2013). No existen en la actualidad estudios específicos amplios que describan el empleo del topiramato en esquizofrénicos duales.

Oxcarbacepina

En pacientes con dependencia de alcohol se ha comparado la utilidad de la oxcarbazepina frente a carbamazepina y se ha descrito que la primera es mejor en la reducción de los síntomas de abstinencia y en la reducción del craving (Schik et al., 2005). No existen estudios aleatorios que evidencien la utilidad y el manejo en esquizofrénicos duales.

Carbamazepina

Es útil en el tratamiento de la sintomatología afectiva en pacientes esquizoafectivos y ha sido ensayada en el tratamiento de la desintoxicación de pacientes con dependencia del alcohol (Mueller et al., 1997). No hay estudios aleatorios sobre su utilidad en el cuidado de esquizofrénicos duales.

Lamotrigina

Se ha estudiado en esquizofrénicos la combinación de lamotrigina con antipsicóticos típicos y atípicos, señalándose que puede mejorar la psicopatología (Kremer et al., 2004). Kalyoncu et al. (2005) presentaron tres casos de pacientes esquizofrénicos con alcoholismo asociado en los que se administró lamotrigina para potenciar el tratamiento antipsicótico con clozapina. Se sugiere que la combinación de los dos fármacos puede ser de ayuda en la reducción del consumo de alcohol y del craving en los pacientes con esquizofrenia y alcoholismo. Sin embargo, no existen estudios aleatorios que evidencien su utilidad y manejo en esquizofrénicos duales.

Ácido valproico

Ha sido ensayado en pacientes con dependencia de sustancias y en esquizofrenia. A pesar de que disminuye la irritabilidad, no mejora los trastornos de dependencia de alcohol. Tiene pocas interacciones con la metadona, a diferencia de otros antiepilépticos, que disminuyen sus niveles; también se ha planteado que no Induce el metabolismo de tabaco en pacientes con esquizofrenia (Williams et al., 2010). No hay estudios aleatorios que evidencien su utilidad y manejo en esquizofrénicos duales (Brady et al., 2002).

Gabapentina

No hay estudios aleatorios que demuestren su eficacia en esquizofrénicos duales.

Pregabalina

La pregabalina es uno de los últimos fármacos antiepilépticos, por lo que existen pocos estudios sobre su utilidad en psicóticos duales. Johannessen Landmark (2008) realizó una revisión de todos los antiepilépticos y refirió que la pregabalina actuaría en la mejoría del TUS por medio de su acción en la sinapsis glutamatérgica y gabaérgica; posteriormente se ha planteado su utilidad como fármaco antiansiedad en pacientes con esquizofrenia (Temmingh y Stein, 2015). Tambien existen estudios preclínicos en los que se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la psicosis inducida por ketamina en ratas (Nunes et al., 2012). Sin embargo, no hay estudios que estudien su eficacia en esquizofrénicos duales.

Zinosamida

Es uno de los antiepilépticos modernos y se ha estudiado su utilidad en el control de la ganancia del peso relacionado con el uso de antipsicóticos (Ghanizadeh et al., 2013), pero no existen estudios en esquizofrénicos duales.

Otros fármacos utilizados en esquizofrénicos duales

Antidepresivos

Los antidepresivos se han utilizado en la esquizofrenia para el tratamiento de síntomas depresivos y síntomas negativos, o la búsqueda de una potenciación del efecto antipsicótico en pacientes no respondedores. Asimismo, los antidepresivos se utilizan con cierta frecuencia en el tratamiento de los problemas adictivos (cocaína y alcohol, sobre todo), para intentar actuar sobre la clínica depresiva concomitante, regular las alteraciones del sueño o actuar sobre las bases neurobiológicas de las adicciones (sistemas serotoninérgico, dopaminérgico y noradrenérgico). Sin embargo, hasta la actualidad no se ha demostrado utilidad directa sobre la mejora del consumo. Los estudios con antidepresivos en adicciones son más habituales cuando se trata de trastornos adictivos asociados a clínica depresiva (Szerman, 2007). Los antidepresivos tricíclicos deberían emplearse con mucha precaución, dado sus riesgos de producir efectos secundarios de tipo cardíaco, anticolinérgico o de hipotensión ortostática. Son más aconsejables medicaciones con menos riesgos, tanto por sus efectos secundarios como por su escaso potencial de abuso, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), la venlafaxina, la duloxetina, la mirtazapina o el bupropion (Álvarez y Valderrama, 2007). No obs-

tante, son muy escasos los estudios que evalúen su efectividad en pacientes psicóticos con TUS.

Antidepresivos tricíclicos: desipramina

Wilkins (1997) realizó un estudio doble ciego con 34 pacientes psicóticos dependientes de cocaína de 15 meses de duración donde se describió una reducción del uso de cocaína a lo largo de este tiempo. Posteriormente, Ziedonis et al. (2005), en un estudio abierto de 12 semanas de duración, compararon la desipramina más tratamiento antipsicótico habitual (12 pacientes esquizofrénicos consumidores de cocaína), con tratamiento antipsicótico (15 pacientes). La abstinencia durante las últimas 6 semanas del estudio mejoró en el grupo tratado con desipramina. Deben realizarse nuevos estudios.

ISRS

En pacientes esquizofrénicos, los ISRS se han asociado a la terapia antipsicótica para mejorar la sintomatología negativa; sin embargo, su utilización es controvertida. Se deben valorar las interacciones de los antidepresivos con los antipsicóticos. Se conoce que la fluoxetina, utilizada para tratar síntomas depresivos en pacientes esquizofrénicos estabilizados en cuanto a la clínica psicótica, inhibe el metabolismo de la risperidona y provoca concentraciones plasmáticas tóxicas de ésta (Spina et al., 2002). No hay estudios que demuestren la eficacia de los ISRS en los pacientes esquizofrénicos duales.

Antidepresivos duales

Una revisión de Whitehead et al. (2002) en pacientes con esquizofrenia y TUS concluye que, aunque podría haber cierto efecto beneficioso de los antidepresivos duales, no hay evidencias convincentes para apoyar o rechazar su empleo.

Otros antidepresivos

La agomelatina es un antidepresivo melatoninérgico de nueva generación que se caracteriza por un mecanismo de acción mediante receptores de melatonina MT1 y MT2 en el núcleo supraquiasmático, además de sus efectos serotoninérgicos. Recientemente se ha planteado su efecto beneficiosa en el manejo del craving en el tratamiento de los trastornos por uso de sustancias (De Berardis et al., 2015), pero no hay evidencia científica que avale su recomendación específica en esquizofrénicos duales. La tianeptina es un antidepresivo con un mecanismo de acción novedoso, por vía glutamatérgica, que se ha demostrado en algunos estudios con algún efecto beneficioso en el manejo de los síntomas de abstinencia de las benzodiacepinas, alcohol y morfina, proponiéndose en estos estudios como tratamiento en las desintoxicaciones (Chu et al., 2010); sin embargo, tampoco hay bibliografía específica respecto al uso de este antidepresivo en la esquizofrenia dual. Tampoco hay estudios en esquizofrénicos duales de otros antidepresivos, como mirtazapina, trazodona, desvelafaxina,etc, utilizados habitualmente para el tratamiento de la sintomatología de ansiedad e insomnio en drogodependencias.

Estimulantes: anfetaminas

Se ha relacionado la administración de anfetaminas en esquizofrénicos con mejoría en la sintomatología negativa. Así lo demuestra un estudio (Van Kammen y Boronow, 1988) tras administrar dextroanfetamina i.v. en pacientes psicóticos.

No hay evidencias científicas en el tratamiento de la dependencia de estimulantes en pacientes psicóticos. Se ha propuesto el tratamiento sustitutivo con otro estimulante como alternativa (Baigent et al., 1995). Existen estudios anecdóticos del empleo de dextroanfetaminas en esquizofrénicos con dependencia de anfetaminas. En un grupo de 8, la mitad de los pacientes mejoraron claramente, tanto en el consumo como en los síntomas de la esquizofrenia. La adhesión al tratamiento también mejoró en la mayoría de los casos. En ninguno de los pacientes empeoró la psicosis (Carnwath et al., 2002).

Benzodiazepinas

No está indicada la administración de benzodiazepinas en trastornos psicóticos duales por su riesgo de desarrollar dependencia. Se han contraindicado en numerosos consensos y recomendaciones de expertos (San y Casas, 2004). Sin embargo, en la práctica clínica diaria su utilización en estos pacientes para tratar la ansiedad es elevada. En estos casos, los antipsicóticos atípicos de perfil sedativo podrían ser la alternativa terapéutica adecuada (Garay et al., 2015). Son necesarios estudios que permitan discernir los grupos de pacientes con mayor riesgo de dependencia, para evitar su prescripción.

Tratamiento psicoterapéutico

El abordaje psicoterapéutico (Tabla 10) en patología dual supone un complemento indispensable de la farmacoterapia, tanto a nivel individual como grupal y familiar (NIDA, 1999). Se debe adaptar a cada paciente y al momento de tratamiento en que éste se encuentre. La desintoxicación se considera la primera etapa, aunque por sí misma no supone un cambio a largo plazo en el empleo de las drogas, al contrario

que la segunda etapa, de deshabituación, en la que la psicoterapia juega un papel fundamental.

El primer paso de la deshabituación es la estabilización, en la que se deben explorar las alteraciones psicopatológicas más emergentes y asimismo, realizar una adecuada evaluación. En esta etapa inicial cobra especial importancia la relación paciente-terapeuta, más aún si cabe en pacientes duales.

Un objetivo principal en el tratamiento psicoterapéutico es ayudar al paciente a dejar sus antiguos esquemas de funcionamiento y lograr, mediante modelado, nuevas experiencias vitales. Las tres áreas que presentan mayores dificultades con la mayor parte de los pacientes son el manejo de sentimientos y la capacidad para inhibir conflictos, los problemas socioeconómicos y las dificultades para mantener la abstinencia (Laudet et al., 2000).

Con esquizofrénicos duales, se deben plantear una serie de objetivos prioritarios para la intervención:

- Elaborar un programa terapéutico individualizado con objetivos realistas a corto y largo plazo.
- Establecer y mantener la alianza terapéutica.
- Favorecer el cumplimiento farmacológico y la adhesión terapéutica.
- Conseguir la estabilización del cuadro psicótico.
- Favorecer la abstinencia o la reducción del consumo.
- Trabajar conciencia de enfermedad de ambos trastornos.
- Prevenir recaídas.
- Psicoeducar del paciente y la familia, aportando información acerca de ambos trastornos y las alternativas terapéuticas.
- Promover la adaptación a las experiencias psicóticas y la reducción de la clínica psicótica defectual.
- Mejorar el funcionamiento interpersonal y social del paciente, promoviendo el cuidado de la enfermedad y una vida independiente dentro de la comunidad.
- Rehabilitar las incapacidades psicosociales secundarias a la enfermedad.

Aunque se ha planteado la necesidad de realizar adaptaciones de las terapias para drogodependientes que además presentan otros trastornos mentales graves y viceversa, la experiencia es escasa. Existen pocos estudios específicos sobre psicoterapia en esquizofrénicos duales. Se conoce que la terapia cognitivo-conductual (TCC), junto con intervenciones de tipo motivacional en un seguimiento a 18 meses, mejora significativamente el funcionamiento de psicóticos duales y los cambios persisten (Haddock et al., 2003). Sin embargo, en estudios posteriores realizados por el mismo grupo en los que se combinan ambos tratamientos, se ha descrito mejoría en algunos aspectos, como el consumo de sustancias al año del tratamiento, que no se mantenía a los dos años, sin encontrar mejoría en términos de reingresos, recaidas, síntomas psicótics, funcionamiento y autolesiones (Barrowclough et al., 2010). Este tipo de abordajes ha generado un activo foco de investigación e incluso se han desarrollado escalas para evaluar la adherencia a este tipo de terapias combinadas entrevista motivacional y TCC (Haddock et al., 2012).

Sin embargo, cuando se realizan estudios de metaanálisis sobre la intervención psicosocial incluyendo todo tipo de terapias (TCC, entrevista motivacional, ambas en conjunto) y se evalúa su intensidad y duración (largo plazo) en pacientes duales, no se encuentran diferencias significativas entre ellas (Cleary et al., 2008). En este sentido, en distintas revisiones recientes se ha señalado que no se han encontrado evidencias, en los pacientes con esquizofrenia dual, de diferencias en tratamientos psicoterapéuticos como TCC, entrevista motivacional, manejo de contingencias y combinaciones de todas ellas en relación al tratamiento habitual (Bradizza et al., 2014). Este fenómeno también se ha observado al estudiar los tratamientos psicosociales en los que no se encuentra superioridad de unos sobre otros (Hunt et al., 2013). Se ha hipotetizado que probablemente estos estudios presentan dificultades metodológicas tanto para realizarlos como para evaluar y detectar los beneficios (Bradizza et al., 2014; Hunt et al., 2013) porque estas terapias no se han adaptado a una población con problemas cognitivos como son los psicóticos duales (Bradizza et al., 2014) y porque en ocasiones se incluyen pacientes con otras patologías mentales graves. Tambien pueden existir otros factores de confusión; en este sentido se ha estudiado la importancia de la relación terapeuta-paciente con psicos dual y la influencia de su percepción sobre la reducción de los consumos del paciente (Berry et al., 2015).

Las intervenciones psicoterapéuticas orientadas a la deshabituación y, por tanto, a la consecución y mantenimiento de la abstinencia, son de diversa índole. Aunque frecuentemente se usan tratamientos que incluyen elementos de distinta procedencia, se pueden clasificar en: a) cognitivo-conductuales; b) motivacionales; c) con la familia, y d) dinámicas.

Los enfoques con mayor validez empírica se enmarcan dentro de la orientación cognitivo-conductual. Se pueden aplicar tanto de modo individual como grupal, ya que la eficacia terapéutica de ambas modalidades de intervención es similar (Romero-Domínguez et al., 2016), aunque en grupo es menos costoso.

Tabla 10. Nivel de evidencia y grado de recomendación de las intervenciones psicológicas en esquizofrénicos duales

Terapia cognitivo-conductual	Manejo de contingencias	Prevención de recaídas	Entrevista motivacional	Terapia familiar sistémica	Grupos de autoayuda	**Nivel de evidencia**
						I
X	X	X	X	X (asocidado a terapia motivacional)	X	II
						III
						IV

Terapia cognitivo-conductual	Manejo de contingencias	Prevención de recaídas	Entrevista motivacional	Terapia familiar sistémica	Grupos de autoayuda	**Grado de recomendación**
X	X	X	X		X	A
				X		B
					X	C

Intervenciones cognitivo-conductuales

La TCC parte de la teoría de Beck, que considera que la presencia de creencias, pensamientos y cogniciones disfuncionales deben ser modificadas para obtener un cambio comportamental que suponga la sustitución del síntoma por conductas funcionales. Se ha utilizado en el tratamiento de la adicción y en la sintomatología psicótica. Bajo el término general de "tratamiento cognitivo-conductual" se engloban una serie de técnicas y estrategias de intervención psicológica llamados "programas multimodales o multicomponentes", que incluyen el entrenamiento en habilidades de afrontamiento, el manejo de contigencias y la prevención de recaídas.

El manejo de contingencias con terapia farmacológica ha demostrado ser eficaz (Dutra et al., 2008) en el tratamiento de psicóticos duales, seguido de la TCC y de la prevención de recaídas (si bien esta última fue la que evidenció la mayor tasa de abstinencia postratamiento). El tiempo de exposición al tratamiento, independientemente de su carácter individual o grupal, es la variable que predice los resultados un año después, de modo que mayores tiempos de exposición predicen menor consumo a largo plazo, por lo que se recomienda prolongar los tratamientos o desarrollar dispositivos o intervenciones de soporte postratamiento o de seguimiento (Hoffman et al., 1996).

Dentro de los llamados programas multicomponentes, el programa de reforzamiento comunitario más terapia de incentivo para la adicción a la cocaína combina un paquete de entrenamiento en habilidades, prevención de recaídas y terapia familiar conductual con un módulo de manejo de contingencias. Los pacientes reciben valescanjeables por determinados reforzadores si consiguen mantenerse abstinentes o cumplir otros objetivos prefijados. En pacientes dependientes de cocaína, este tipo de programa ha mostrado su eficacia (Secades Villa et al., 2006), incrementa las tasas de retención en programas ambulatorios y reduce el consumo de cocaína. En esquizofrénicos con dependencia de cocaína, los programas con manejo de contigencias (reforzamiento monetario moderado contingente a cada control negativo de orina) provocan la reducción del consumo de cocaína (Shaner et al., 1997). Ello es concordante con otro estudio sobre el manejo de contingencias, junto con los antipsicóticos atípicos y naltrexona (Roth et al., 2005). También se ha probado con éxito en pacientes esquizofrénicos consumidores de cannabis. El porcentaje de controles negativos de orina fue significativamente superior durante el periodo de aplicación de incentivos económicos contingentes a la abstinencia (Sigmon y Higgins, 2006).

El Modelo Matrix es otro paquete de tratamiento que incluye elementos propios de la prevención de recaídas, terapia familiar y grupal, psicoeducación y participación en actividades de autoayuda. Se ha descrito que la mayor duración de la terapia predice más tiempo de abstinencia y mayor tiempo de exposición y permanencia en el tiempo (Rawson et al., 1995).

El programa de tratamiento conductual es el BTSAS (Behavioral Treatment for Substance Abuse in Severe and Persistent Mental Illness). Consiste en entrevista motivacional más manejo de contingencias, basado en controles de orina, junto con entrenamiento en habilidades sociales. Ha demostrado efectividad en un ensayo clínico de 6 meses de duración (Bellack et al., 2006) con pacientes duales (39,5% de trastornos psicóticos y 55,8% de trastornos afectivos) frente a terapia de apoyo, con un mayor porcentaje de controles negativos de orina y mayor adhesión al tratamiento. Otro ensayo clínico, MIDAS, estudió la combinación de la terapia cognitiva, la entrevista motivacional e intervenciones familiares para el tratamiento de esquizofrénicos duales, mostrando resultados satisfactorios (Haddock et al., 2003).

Si existe sintomatología defectual y deterioro cognitivo asociado a la esquizofrenia, se pueden trabajar déficit cognitivos básicos e ir ascendiendo jerárquicamente hacía procesos cognitivos más complejos. Se ha planteado la terapia integrada de Roder para la esquizofrenia para recuperar tales funciones. Consta de cinco subprogramas jerarquizados de menor a mayor dificultad: diferenciación cognitiva, percepción social, comunicación verbal, habilidades sociales y resolución de problemas interpersonales (Roder et al., 1996). No hay experiencia en esquizofrénicos duales.

Intervenciones motivacionales

La entrevista motivacional es un complemento que mejora la eficacia terapéutica de las intervenciones cognitivo-conductuales en patología dual (Swanson et al., 1999). Miller y Rollnick (2009) la desarrollaron como tratamiento específico para las adicciones. La filosofía de la entrevista motivacional reside en la ausencia de confrontación por parte del terapeuta, que desarrolla una serie de estrategias con el objetivo de favorecer el cambio. La terapia motivacional permite conocer en pacientes psicóticos en qué fase del proceso del cambio se encuentra el paciente respecto a ambos trastornos mentales (que no siempre tienen por qué coincidir).

La entrevista motivacional ha sido adaptada al tratamiento de esquizofrénicos consumidores de alcohol (Carey et al., 2007) en un paquete de tratamiento de 12 sesiones con resultados positivos en comparación con la psicoeducación, con disminución del consumo de alcohol y aumento de la abstinencia (Graeber et al., 2003).

Hay evidencias científicas para recomendar la entrevista motivacional en el tratamiento de los psicóticos duales junto con contratos conductuales y entrenamiento en habilidades. En un ensayo clínico aleatorio, dirigido específicamente a psicóticos duales, de 2 años de duración (MIDAS) (Barrowclough et al., 2009), se evaluó la eficacia de la combinación de entrevista motivacional, TCC e intervenciones familiares. El tratamiento combinado mejoraba sensiblemente la evolución de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia con TUS, tanto sintomáticamente como en un incremento de los periodos de abstinencia (Barrowclough et al., 2001). En psicóticos duales, las intervenciones motivacionales facilitan que exista una elevada tasa de cumplimiento terapéutico, favorecen la participación de los sujetos en el tratamiento, incrementan la adhesión y la retención, y promueven el cambio. En este sentido se ha descrito que las entrevistas motivaciones breves integradas en el tratamiento habitual (Brief Integrated Motivational Intervention, BIMI) realizadas a pacientes con psicosis dual y trastorno bipolar dual hospitalizados mejoraron, a los 3 meses, la adherencia al tratamiento (Graham et al., 2015).

Intervenciones familiares

La intervención familiar, junto con entrevista motivacional y TCC, mejora sensiblemente la evolución de pacientes diagnosticados de esquizofrenia con TUS, reduciéndose la frecuencia e intensidad de la sintomatología positiva y aumentando los periodos de abstinencia (Barrowclough et al., 2009; Barrowclough et al., 2001). Las intervenciones familiares desde el modelo cognitivo-conductual, orientadas a la pareja y a la familia, son principalmente de tipo psicoeducativo, aunque incluyen los principios de la modificación de conducta (identificación de relaciones conflictivas que provocan consumo de drogas, reforzamiento de las dinámicas familiares adecuadas y funcionales, entrenamiento en habilidades de comunicación y solución de problemas, aumento de las respuestas asertivas, manejo de contingencias, etc.). Son necesarios más estudios sobre las intervenciones familiares en pacientes psicóticos duales.

Dentro del ámbito de la orientación sistémica, existen varios modelos de intervención familiar en adicciones, siendo los más destacados los siguientes:

- **Terapia familiar multidimensional.** Desde esta perspectiva se considera que la conducta individual se contextualiza dentro de una red de interconexiones de sistemas sociales que pueden tener su impacto sobre el uso de drogas, pudiendo convertirse en factores protectores.
- **Terapia familiar multisistémica.** Parte de un enfoque social y ecológico de la conducta humana. Trata de identificar factores que pueden promover o atenuar el consumo. Se elabora un plan de intervención individualizado.
- **Terapia familiar breve estratégica.** El uso de drogas se considera como una señal de malestar en el funcionamiento familiar. Parece que favorece el compromiso y la par-

ticipación de las familias en el tratamiento del hijo adolescente consumidor y que consigue una mayor retención en el programa terapéutico, comparado con el tratamiento habitual (Coatsworth et al., 2001).

En general, los enfoques familiares se han mostrado eficaces en mejorar la retención y adhesión de los pacientes consumidores a los programas terapéuticos, la reducción significativa del consumo y de los problemas de conducta asociados, la disminución de la sintomatología psicopatológica y la persistencia temporal de los logros terapéuticos (Ozechowski y Liddle, 2000).

Psicoterapias psicodinámicas

No hay suficientes evidencias empíricas de la eficacia de las terapias dinámicas dentro del ámbito de las conductas adictivas y de la patología dual. Apenas hay estudios o experiencias en esquizofrénicos duales.

Grupos de autoayuda doce pasos

Existen muchas referencias en adicciones sobre grupos de autoayuda (como Alcohólicos Anónimos, AA, o Narcóticos Anónimos, NA), aunque no está claro el papel de los tratamientos basados en el modelo de los doce pasos y otros enfoques de autoayuda en pacientes con trastorno mental grave consumidores de sustancias. Los grupos de autoayuda han sido utilizados en pacientes duales (Magura et al., 2002) con mejora en la abstinencia, la adhesión, la autoeficacia y la calidad de vida (Magura, 2008). Sin embargo, dentro de los pacientes duales parece que son los psicóticos los que menos se benefician de este tipo de grupos (Bogenschutz, 2005), y sólo una minoría de los esquizofrénicos duales se vinculan a los enfoques de autoayuda, probablemente por los déficit en las habilidades sociales (Noordsky et al., 1996).

Hay pocos trabajos que estudien la utilidad de estos grupos y no todos los resultados son concordantes. Cuando se ha evaluado la asistencia a reuniones de autoayuda, se concluye que la adhesión de los pacientes duales es menor que la de los pacientes con diagnóstico único 10 meses después del alta hospitalaria, tendiendo a participar y a identificarse menos como adictos (Jordan et al., 2002). En otro trabajo realizado en pacientes duales, de 12 semanas de duración, se evidenciaba una reducción del consumo así como una mayor adhesión al tratamiento (Bogenschutz, 2005). Otro ensayo clínico aleatorio comparaba 50 pacientes de 3 meses de tratamiento con pacientes de 12 meses de seguimiento con la TCC. Los resultados son contradictorios, ya que la terapia de doce pasos mejoraba los consumos y aumentaba la interacciones sociales, pero empeoraba los problemas médicos, el estado de salud y el desempleo, cuando se compara con la TCC (Brooks y Penn, 2003). Son necesarios más estudios (Bogenschutz, 2005) que evalúen la utilidad y la eficacia de este tipo de intervenciones en psicóticos duales

7. Adhesión y cumplimiento en esquizofrenia dual

Aunque se han utilizado como sinónimos, cumplimiento y adhesión terapéutica (Tabla 11) no son términos completamente equivalentes (Roncero et al., 2007). La adhesión enfatiza sobre la autonomía del paciente en la elección y el mantenimiento del régimen terapéutico (Altice, 1998) y el cumplimiento terapéutico sobre las prescripciones clínicas, pudiéndose hablar más específicamente de cumplimiento farmacológico.

Al menos un 40% de los pacientes no se adhieren a sus regímenes terapéuticos. Este fenómeno se produce con mayor facilidad en los pacientes con enfermedades crónicas tanto médicas como psiquiátricas, incluyendo las drogodependencias (Roncero et al., 2007). Cuando el paciente presenta patología dual, se incrementa el riesgo de no adherencia e incumplimiento (Salomon et al., 2014; Magura et al., 2002). El cumplimiento de la medicación en los psicóticos duales es particularmente bajo (Wilk et al., 2006; Owen et al., 1996). La relación entre el consumo de drogas y adhesión es biunívoca, los esquizofrénicos que presentan poca adhesión tienen más probabilidad de tomar alcohol u otras drogas (Hudson et al., 2004; Lacro et al., 2002) y viceversa; la baja adhesión es uno de los factores que diferencia a los esquizofrénicos duales de los no duales (Jónsdóttir et al., 2013; Santamarina y Iglesias, 2001). En el seguimiento de esquizofrénicos durante al menos un año, el 69,3% han sido incumplidores de fármacos antipsicóticos orales en algún punto del seguimiento (Wilk et al., 2006), aunque las cifras de incumplimiento varían entre el 40 y el 50% (Lacro et al., 2002; Kampman et al., 2000). En pacientes que presentan un primer episodio esquizofrénico, casi el 30% abandonaban el tratamiento en las primeras

52 semanas (Perkins et al., 2008). Más de la tercera parte de los incumplidores del tratamiento antipsicótico tenían un TUS (Wilk et al., 2006).

En esquizofrénicos, el incumplimiento del tratamiento antipsicótico está relacionado con riesgo de reagudización y de rehospitalización (Lacro et al., 2002), peor evolución, necesidad de urgencias, arrestos, violencia, victimización, peor funcionamiento mental, peor satisfacción, gran uso de sustancias y más problemas relacionados con el alcohol (Ascher-Svanum et al., 2006), con bajo insight, actitud negativa a la medicación, sin adhesión previa, abuso de drogas, fases iniciales de la enfermedad, planes de tratamiento poco elaborados y escasa alianza terapéutica (Lacro et al., 2002). El bajo insight está relacionado tanto con el mal cumplimiento (Droulout et al., 2003) como con la no adhesión (Lacro et al., 2002). La no adhesión el primer año la predice durante los 2 años siguientes. El mejor predictor de incumplimiento en el futuro es haber sido incumplidor los 6 meses anteriores. El uso de sustancias es el segundo factor que predice el incumplimiento en esquizofrénicos (Ascher-Svanaum et al., 2006). Este factor también se ha demostrado en pacientes tras su primer episodio (Perkins et al., 2008). El conjunto de predictores de incumplimiento incluye: incumplimiento previo, uso reciente de drogas u alcohol, tratamiento previo con antidepresivos y empeoramiento cognitivo autoinformado relacionado con el tratamiento (Ascher-Svanaum et al., 2006). Otro factor que podría influir es el tipo de sustancia consumida: los pacientes duales dejan antes el tratamiento que los pacientes no duales, sobre todo si consumen cannabis, en comparación a los de alcohol, cocaína u opiáceos (Smelson et al., 2006). Se ha planteado que el consumo disminuye la eficacia del tratamiento y la adhesión de estos pacientes, porque está asociado a un estilo de vida que dificulta un adecuado cumplimiento, potencia los efectos secundarios de los psicofármacos, altera el percepción del paciente sobre su salud y puede ser utilizado como un inadecuado autotratamiento de sus trastornos psicopatológicos. Ello explicaría por qué la probabilidad de añadir un segundo antipsicótico en los pacientes duales es más del doble (Wilk et al., 2006).

Los motivos para no seguir el tratamiento son varios, y la negación de la enfermedad es el primero aducido (Wilk et al., 2006). También se ha relacionado el incumplimiento con el estigma de tomar psicofármacos, los efectos secundarios, los olvidos y la falta de soporte social (Hudson et al., 2004). Dado que el cumplimiento está relacionado con el nivel de insight, los programas psicoeducativos que ayuden a mejorar el insight en esquizofrénicos mejoran el cumplimiento terapéutico (Droulout et al., 2003). Para incrementar la adhesión, se han propuesto grupos específicos de autoayuda, centrados en la toma de la medicación (Magura et al., 2002).

Se han desarrollado distintas escalas en esquizofrénicos para evaluar los aspectos relacionados con la adhesión (Tabla 11); algunas están basadas en cuestionarios generales, como The Medication Adherence Questionnaire (Morisky et al., 1986); otras, como el Inventario de Actitudes hacia la Medicación, está validada en español en población esquizofrénica (Robles García et al., 2004). En estas escalas se describen cuatro factores: actitud general, sentimientos subjetivos, expectativas e insight. La actitud hacia el tratamiento con antipsicóticos y la conciencia de enfermedad son diferentes y se pueden medir por separado (Kampman et al., 2000). También se han desarrollado cuestionarios para detectar los esquizofrénicos que tienen más posibilidades de ser incumplidores.

Aunque se conoce que el cumplimento es fundamental, en esquizofrénicos duales se invierte menos esfuerzo en explicar la relación entre cumplimiento

Tabla 11 Evaluación de la adhesión y cumplimiento en esquizofrénicos

Actitud hacia el tratamiento farmacológico	The self-report questionnaire Drug Attitude Inventory (DAI) Validado al español	Hogan et al., 1983 Robles García et al., 2004
	Attitudes towards Neuroleptic Treatment (ANT)	Kampman et al., 2000
Detección de esquizofrénicos con riesgo de incumplimiento	The Medication Adherence Rating Scale (MARS)	Fialko et al., 2008
	The Medication Adherence Questionnaire (MAQ)	Morisky et al., 1986
Detección de esquizofrénicos con riesgo de incumplimiento	Brief Evaluation of Medication Influences and Beliefs (BEMIB)	Dolder et al., 2004

y estabilización, y se explora menos la importancia para el paciente de tomar la medicación (Wilk et al., 2006). Además, en los esquizofrénicos duales se usan menos técnicas para el manejo de la no adherencia y los abordajes psicológicos tienden a ser menos usados, aunque no son menos efectivos en ellos (Wilk et al., 2006).

El desarrollo de nuevas tecnologías y el uso de los teléfonos móviles en los últimos años ha permitido desarrollar técnicas para fomentar no sólo una mejor adherencia a los tratamientos sino también mejorar las intervenciones psicoterapéuticas y la conciencia de enfermedad en pacientes con esquizofrenia dual (Firth et al., 2016 ; Ben-Zeev et al., 2014). Ben-Zeev et al. (2014) realizaron un estudio en 17 pacientes esquizofrénicos duales que recibieron 137 mensajes de texto durante 12 semanas de seguimiento, donde se les recordaba la toma del tratamiento farmacológico y el 90% de los pacientes reconoció que dicha intervención mejoraba el cumplimiento del tratamiento farmacológico y su calidad de vida de manera secundaria.

8. Atención de enfermería en esquizofrenia dual

Debido a su complejidad y dificultad de vinculación y seguimiento, el esquizofrénico dual requiere una atención específica e integral del equipo de enfermería. El paciente habitualmente presenta antecedentes médico-psiquiátricos graves, relacionados tanto con el consumo de drogas como con el trastorno psicótico.

El papel del equipo de enfermería incluye tratar tanto la patología por adicción como la psicosis; para ello, es preciso una formación especializada en salud mental y en drogodependencias. No existen protocolos de actuación específicos para estos pacientes. Se deben implantar programas de abordaje de enfermería individuales para identificar, formular y planear estrategias de intervención al paciente dual. La implantación de los planes de cuidados de enfermería proporciona una metodología científica para la atención específica al paciente con esquizofrenia dual. El equipo de enfermería aborda al paciente dual con una visión holística (biopsicosocial y cultural). Dada la complejidad que presentan estos pacientes, la estandarización de los cuidados de enfermería debe ser dinámica y sujeta a modificaciones, en función de las necesidades que puedan presentarse.

Realizar un seguimiento integral, planificando el abordaje desde las distintas perspectivas (psiquiátrica, médica, psicológica, social, psicoeducativa, de cuidados de enfermería, etc.), proporciona a la enfermería de patología dual una figura importante en la ejecución y toma de decisiones. Es recomendable unificar el abordaje de enfermería de la patología psicótica y del TUS y realizar el seguimiento de forma integrada, incluyendo psicoeducación en salud mental-TUS y educación para la salud e intervenciones de prevención en ambos sentidos. Dada la elevada tasa de enfermedades médicas que presenta el esquizofrénico dual, es importarte realizar controles sanitarios regulares. La detección precoz y la prevención de enfermedades orgánicas puede mejorar el curso y el pronóstico de los trastornos psicóticos y del TUS, y permite la derivación del paciente a otros recursos médicos.

La complejidad del tratamiento farmacológico (polifarmacia, cambios frecuentes de posología, etc.) dificulta el cumplimiento y la adhesión al tratamiento del paciente con esquizofrenia dual. El seguimiento de la toma y la detección de posibles efectos secundarios o adversos del tratamiento prescrito puede facilitar el buen cumplimiento del paciente.

Las funciones de la enfermería se centran en la valoración y seguimiento constante del paciente con esquizofrenia dual, incluyendo:

- vinculación y adhesión al tratamiento,
- supervisión, gestión, preparación y administración de fármacos,
- detección del consumo de sustancias (realización de análisis de orina y de aire espirado),
- prevención y detección precoz de recaídas en el consumo y/o de descompensación de la patología mental,
- control y seguimiento de la sintomatología de la psicosis,
- educación sanitaria, psicoeducación,
- coordinación con centros de referencia especializados (Centro de Salud Mental, Centros de Drogodependencias, Unidades de Enfermedades Infecciosas, etc.),
- abordaje y counselling familiar,
- asesoramiento y participación en toma de decisiones del equipo terapéutico,

- detección de problemas médicos (hipertensión arterial, obesidad, déficit dietético, valoración de actividades de la vida diaria, enfermedades orgánicas, infecciosas o de transmisión sexual, etc.),
- control somático regular:
  - signos vitales (presión arterial, frecuencia cardiaca y respiratoria, temperatura, glucemia), peso e índice de masa corporal, contorno abdominal,
  - análisis de sangre, cribado de serologías (VIH, VHC, VHA, VHB, Lues) y controles de orina, pruebas para tuberculosis,
- programas de vacunación (VHC, VHB, VHC, gripe, etc.),
- fomento de hábitos higiénico-dietéticos saludables.

Sin embargo, estas intervenciones han recibido poca atención en los estudios publicados, por lo que no hay evidencias científicas de su eficacia en el tratamiento de pacientes duales (Rosen y Rosenheck, 1999).

9. Protocolos de intervención

La patología dual se ha asociado a mayor gravedad psicopatológica y psicosocial, con importantes repercusiones sanitarias. Los pacientes duales tienen mayor riesgo de infecciones asociadas y más dificultad de acceso a la red asistencial que otros pacientes (Osher y Kofoed, 1989). Ello justifica la preocupación de los clínicos y gestores por diseñar protocolos de intervención sensibles a las necesidades de estos pacientes.

El enfoque terapéutico de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia y TUS presenta diferencias con respecto al tratamiento de cada uno de los trastornos por separado (Pérez de los Cobos et al., 1995):

Interferencias mutuas entre los tratamientos específicos para la esquizofrenia y la adicción, en el campo farmacológico y en el psicoterapéutico;

- baja adhesión al tratamiento;
- carencia de recursos asistenciales específicos; en ocasiones los pacientes son rechazados tanto en dispositivos para el tratamiento de las drogodependencias como en centros de asistencia psiquiátrica general;
- elevada incidencia de problemas legales, que pueden frustrar los abordajes terapéuticos, y
- problemas sociales, por lo que requieren una atención más continua y una mayor dedicación de los servicios sociales (Solé et al., 2009).

Estas dificultades pueden influir en el acceso de esta población a los servicios sanitarios y que muchas veces la atención que se les proporcione tenga que ser en régimen de ingreso (Menezes et al., 1996). Todas estas características y problemas plantean el reto y la duda de dónde y cómo se debe realizar la atención de los esquizofrénicos duales.

La existencia de recursos asistenciales en paralelo, drogodependencias por un lado y salud mental por otro, ha hecho insuficiente y poco eficaz la asistencia a pacientes duales, sobre todo en los casos más graves (Timko y Moos, 2002). En ocasiones esta compartimentación de los tratamientos entre varios dispositivos puede confrontar ideologías y dificultar las coordinaciones, favoreciendo la pérdida de pacientes.

No hay una línea divisoria clara que delimite los problemas del abuso de sustancias de los problemas sociales y sintomáticos característicos de la enfermedad (Mueser et al., 1992). Por eso, el tratamiento del abuso de sustancias en la esquizofrenia necesita integrarse en uno más amplio de rehabilitación psicosocial, con programas de tratamiento especializados que integren los elementos tanto del trastorno psicótico como del TUS. Incluso un modelo de reducción de daños puede ser más adecuado que la abstinencia, sobre todo durante las primeras fases del tratamiento, cuando el paciente psicótico muestra ambivalencia y dudas en la motivación al cambio (Bellack et al., 2006).

Todavía no hay un consenso sobre el tratamiento o protocolos de actuación en estos pacientes (Horsfall et al., 2009). El modelo más propuesto y que parece se ha asociado a mejores resultados es el tratamiento integrado (Green et al., 2007) que incluye el manejo psicofarmacológico y psicoterapéutico, seguimiento, prevención de recaídas, adquisición o entrenamiento en habilidades sociales (Green et al., 2002), intervenciones de motivación (Abdulrahim, 2001) y atención a los aspectos de rehabilitación tanto social como laboral, según los casos. Este abordaje esta recibiendo cada vez más soporte, ya

que parece que este tipo de tratamiento produce mejorías a largo plazo (años) en aspectos tales como el control de los síntomas psicóticos, control de la adicción, capaciad de vivir independientes, empleo y satisfacción vital (Drake et al., 2016).

La experiencia de los clínicos indica que los pacientes con trastorno mental grave y TUS se recuperan en fases de tratamiento que incluyen (Mueser et al., 1995): a) importante vínculo terapéutico; b) desarrollo de motivación para moderar o eliminar el consumo de sustancias; c) desarrollo de estrategias de cambio activas para poder controlar el uso de drogas o lograr la abstinencia, y d) mantenimiento del cambio y construcción de apoyos y recursos para evitar recaídas.

Carey (1989) ha propuesto unas directrices o premisas de planteamiento básico del tratamiento integral, que pueden desarrollarse en distintos dispositivos asistenciales –centro de atención ambulatoria, un hospital de día, unidad psiquiátrica hospitalaria– y se basa en una atención multidisciplinar por un mismo equipo terapéutico:

1. Identificar a los pacientes y sus necesidades, y realizar una evaluación cuidadosa del patrón de uso de sustancias y de las alteraciones psicopatológicas que presenta el paciente. Posteriormente se debe organizar un plan individualizado de continuidad de cuidados y seguimiento a largo plazo, con sistemas rehabilitadores múltiples de índole médica, legal, vocacional y educacional.

2. Establecer un entorno seguro y de apoyo, libre de drogas, que favorezca la posibilidad de realizar análisis de orina y sangre para detectar consumos.

3. Aplicar métodos de screening para identificar cambios en las presentaciones clínicas y poder detectar y tratar crisis psiquiátricas o relacionadas con el consumo.

4. Aplicar tratamiento hospitalario cuando la sintomatología psiquiátrica sea predominante o exista riesgo de auto o heteroagresividad.

5. Adaptar las estrategias de tratamiento, tanto de la psicosis como de la adicción, y que pueden incluir:

    - abstinencia como objetivo y no como prerrequisito para iniciar el tratamiento,
    - programa estructurado que rellene el vacío de la abstinencia a drogas,
    - tratamiento farmacológico monitorizado para evitar abusos, especialmente con benzodiazepinas y anticolinérgicos,
    - técnicas de afrontamiento, como entrenamiento en habilidades sociales, asertividad, relajación y resolución de problemas en terapia individual o grupal,
    - **g**rupos psicoeducativos para pacientes y familiares, y
    - posibilidad de grupos de autoayuda (tipo doce pasos).

Por lo general, el tratamiento se debe organizar desde un punto de vista longitudinal, dividiendo el proceso en etapas, en cada una de las cuales se plantean objetivos y estrategias terapéuticas distintas. El tratamiento efectivo de pacientes con esquizofrenia dual necesita ser más tolerante que las intervenciones tradicionales y debe abordar las recaídas, refocalizando el tratamiento en una etapa más temprana. Un factor clave para la evolución satisfactoria del paciente es que si se pasa de un tratamiento en régimen de ingreso a uno ambulatorio, se haga de forma planificada y coordinada, con el objetivo de evitar abandonos y rehospitalizaciones (Hellerstein et al., 1995).

Para detectar qué pacientes psicóticos duales se beneficiarían de un programa de tratamiento intensivo, se debe conocer el grado de funcionalidad, la capacidad cognitiva y su autonomía, la gravedad de las alteraciones psicopatológicas (tanto eje I como eje II) y la gravedad del TUS. El tratamiento para estos pacientes debería ser flexible, atendiendo a objetivos a medio-largo plazo (no menos de 3 meses), y en los casos en los que la abstinencia no es un primer objetivo, orientarse hacia un cambio en las pautas de consumo de droga (dosis, vías usadas, etc.) (Berglund et al., 2003). El proceso de tratamiento en pacientes duales es largo y puede durar años. Comprender esta cualidad de proceso longitudinal puede evitar crear expectativas poco realistas y ofrecer intervenciones para las que el usuario aún no está preparado.

Los objetivos iniciales en el tratamiento de los esquizofrénicos duales son facilitar el acceso a los servicios de salud, realizar un diagnóstico correcto, implicar al paciente y a la familia, y establecer un acuerdo con el paciente para alcanzar la abstinencia o el control de consumo de sustancias, en su defecto, y una comprensión de los obstáculos para mantenerla (San y Casas, 2004). Mantener una adhesión a los dispositivos resulta de un gran esfuerzo conjunto, tanto por parte de los pacientes como de familiares y profesionales (Fernández-Fernández y Touriño-González, 2006).

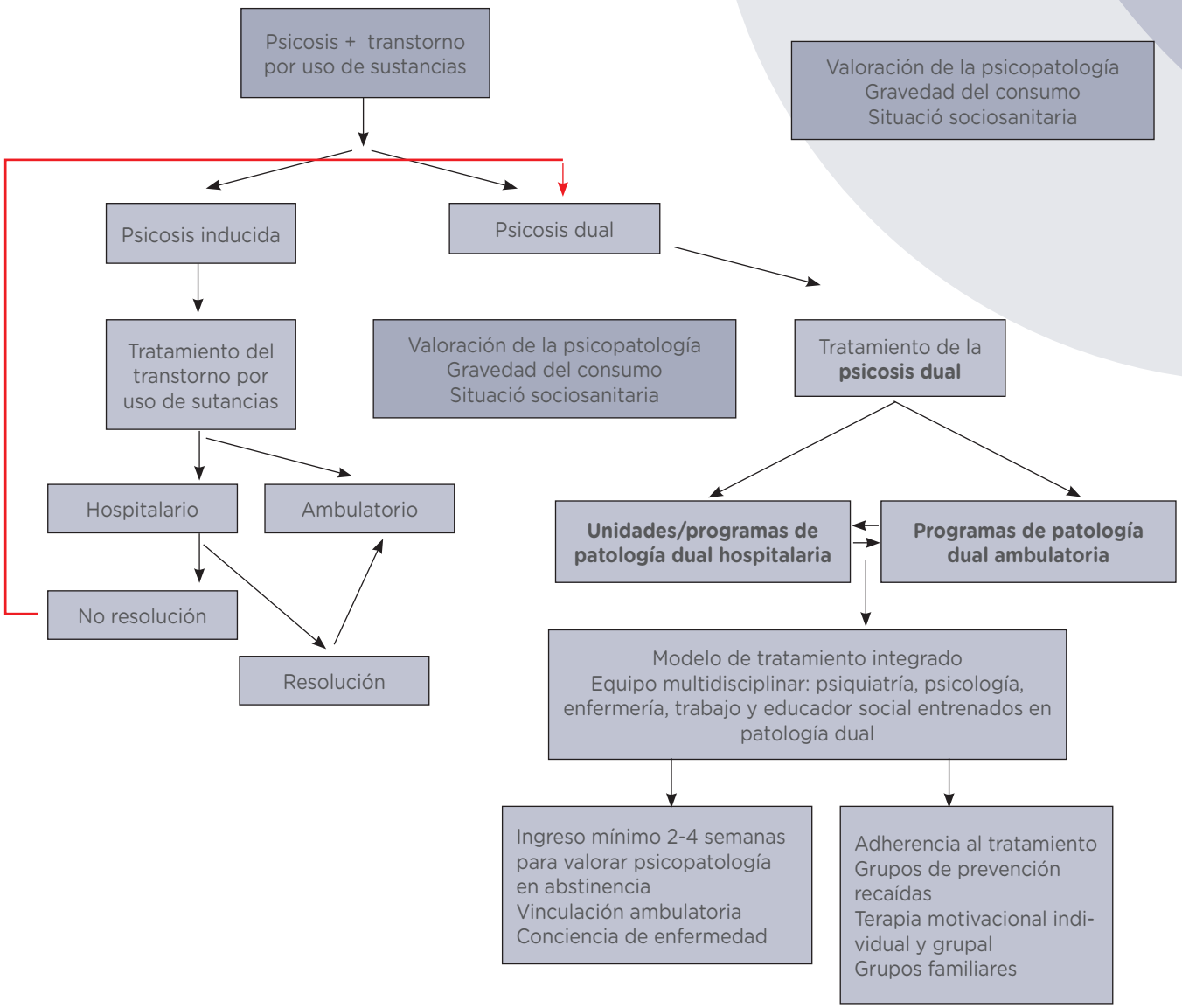
Se recomienda realizar una primera entrevista psicopatológica por un clínico entrenado en el cuidado de pacientes con patología dual. Se intentará decidir el marco de tratamiento adecuado. Para ello, se debe valorar la gravedad del consumo y la psicopatología asociada, el riesgo vital, la conciencia de enfermedad o de las repercusiones del consumo en

la evolución del trastorno psicótico, la adhesión a los recursos, etc. El soporte social puede influir en la decisión de realizarlo ambulatorio u hospitalario. Es importante la valoración del trabajador social, para detectar posibles condicionantes ambientales que puedan estar influyendo en el mantenimiento del consumo o puedan llegar a ser factores precipitantes de recaída o descompensación.

Se aconsejará tratamiento en un marco hospitalario en los casos en que, habiendo una psicopatología activa, hay un riesgo de auto o heteroagresividad, escasa contención del medio, ausencia de soporte familiar, nula conciencia de enfermedad, etc. Se recomiendan ingresos de un mínimo de 2-4 semanas a fin llevar a cabo desintoxicación, estabilización, valoración del cuadro psicopatológico y vinculación posterior al alta para seguimiento ambulatorio (Drake y Noordsy, 1995), y proseguir con el proceso de rehabilitación (Strickler et al., 2009). Se aconseja vincular al paciente a recursos intermedios, que permitan el seguimiento frecuente y la supervisión del tratamiento.

Se valorará la sintomatología psicótica y cronología para intentar valorar si se trata de un trastorno psicótico primario o inducido por sustancias. Todo diagnóstico estable en el tiempo requiere un mínimo de abstinencia de 4 semanas para poder diferenciar claramente si la psicopatología es primaria o secundaria. Tras un primer episodio, en contexto de consumo sería importante hacer una correcta revaloración diagnóstica en abstinencia. La utilización de instrumentos estandarizados puede ser muy útil para completar la evaluación (Figura 2).

Figura 2. **Algoritmo de decisiones para pacientes psicóticos duales.**



10. Conclusiones

Se pueden proponer seis principios básicos para organizar un programa de intervención en pacientes con esquizofrenia dual.

Principio 1

Los programas de tratamiento integrado deben ser accesibles.

Todo protocolo de intervención debe favorecer el contacto con los recursos de atención de patología dual. Las derivaciones han de ser flexibles, y pueden proceder tanto desde la red de drogodependencias como de la red de salud mental y atención primaria.

Los psicóticos duales presentan más dificultades para acceder a los dispositivos de salud (Osher y Kofoed, 1989); por eso es importante el facilitar el contacto.

Principio 2

El tratamiento debe ser individualizado y fomentar la adhesión y la atención a las necesidades específicas.

El plan de tratamiento del paciente dual será individualizado, marcando objetivos realistas de tratamiento que incluyan la abstinencia o, de no ser posible, la disminución del consumo de sustancias y la estabilización psicopatológica. Los pacientes psicóticos duales presentan mayor morbimortalidad en comparación con otras poblaciones psiquiátricas, por lo que se debe coordinar los diferentes dispositivos de salud (Horsfall et al., 2009). Para todo ello, uno de los principales objetivos es el vínculo terapéutico con los profesionales del equipo (médicos, psicólogos, enfermería, trabajadores y educadores sociales).

Principio 3

Los programas de tratamiento integrado persiguen objetivos realistas a largo plazo y minimizar los riesgos del consumo, trabajando la motivación para la abstinencia.

En muchas ocasiones, la abstinencia no es un objetivo a corto plazo. Hay que valorar cada paciente para promover cambios. Para ello, se deben utilizar talleres de psicoeducación, en los que paciente pueda aprender a reconocer los efectos nocivos del consumo y se trabaje tanto a nivel individual como en grupos psicoterapéuticos la motivación cambio (terapia motivacional), los grupos de afrontamiento. Es importante atender a los pacientes con un consumo activo para minimizar sus consecuencias, dentro del concepto de reducción de daños (salas de venopunción, reparto de jeringuillas, etc.). La abstinencia es un objetivo de tratamiento, no un prerrequisito para la inclusión.

Principio 4

Los programas de tratamiento deben ser intensivos.

Se propone un seguimiento intenso, que incluye supervisión del tratamiento farmacológico, controles frecuentes de consumo de sustancias (alcotest, urinoanálisis), funciones de acompañamiento y atención a su situación social (Drake et al., 2000). Es más fácil conseguir adhesión dentro de un programa de seguimiento intensivo, que, además, permite actuar más eficazmente en la prevención de recaídas y abandonos de tratamiento.

Principio 5

Los programas de tratamiento integrado deben asegurar la continuidad de los cuidados y del tratamiento de los pacientes.

La perspectiva integradora no debe incluir solamente los conceptos relacionados con las alteraciones psicopatológicas o la adicción, sino atender a otras necesidades de salud (VIH, hepatitis C, hipertensión arterial, obesidad, etc.).

Principio6

Los programas de tratamiento integrado han de ser ejecutados por un equipo multidisciplinar y atender las necesidades sociosanitarias de los pacientes.

Los equipos de tratamiento integral deben estar formados por personal multidisciplinar, entrenado en salud mental y en drogodependencias, y ser capaces de elaborar un plan de tratamiento completo y objetivos terapéuticos a largo plazo, atendiendo a todas las necesidades de los pacientes. Se deben integrar en recursos asistenciales que estén dotados adecuadamente, capaces de realizar controles toxicológicos, sanguíneos, intervenciones breves, apoyo en crisis, etc.

11. Bibliografía

Akerele E, Levin FR. Comparison of olanzapine to risperidone in substance-abusing individuals with schizophrenia. Am J Addict. 2007;16(4):260-8.

Álamo C, López-Muñoz F, Cuenca E. Fundamentos neurobiológicos del trastorno dual: hipótesis etiopatogénicas. En: Salvanés A, Álamo C, eds. Avances en patología dual. Aspectos diagnósticos, clínicos, terapéuticos y asistenciales. Madrid: Universidad de Alcalá, Servicio de Publicaciones; 1999. p. 143-62.

Albanese MJ, Khantzian EJ, Murphy SL, Green AI. Decreased substance use in chronically psychotic patients treatment with clozapine. Am J Psychiatry. 1994;151(5):780-781.

Albanese MJ, Suh JJ. Risperidone in cocaine-dependent patients with comorbid psychiatric disorders. J Psychiatr Pract. 2006;12(5):306-11.

Altice FL, Friedland GH. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9735090" The era of adherence to HIV therapy. Ann Intern Med. 1998;129(6):503-5.

Álvarez F, Valderrama J. Tratamientos de los pacientes con patología dual. Trastornos Adictivos. 2007;9:73-4.

Andia AM, Zisook S, Heaton RK, Hesselink J, Jernigan T, Kuck J, et al. Gender differences in schizophrenia. J Nerv Ment Dis. 1995;183(8):522-8.

Aragay N, Roca A, Garcia B, Marqueta C, Guijarro S, Delgado L, et al. Pathological gambling in a psychiatric sample. Compr Psychiatry. 2012;53(1):9-14.

Arias F, Padín JJ, Fernández MA. Consumo y dependencia de drogas en la esquizofrenia. Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc. 1997;25(6):379-89.

Arrojo-Romero M, Armas Barbazán C, López-Moriñigo JD, Ramos-Ríos R, Gurpegui M, Martínez-Ortega JM, et al. Caffeine consumption in a long-term psychiatric hospital: Tobacco smoking may explain in large part the apparent association between schizophrenia and caffeine use. Schizophr Res. 2015;164(1-3):234-41.

Ascher-Svanum H, Faries DE, Zhu B, Ernst FR, Swartz MS, Swanson JW. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. J Clin Psychiatry. 2006;67(3):453-60.

Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, Lacro JP, Dolder CR. A prospective study of risk factors for nonadherence with antipsychotic medication in the treatment of schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2006;67(7):1114-23.

Ávila JJ, Álvarez A. Tratamiento de los trastornos comórbidos en pacientes dependientes de opiáceos. Monografías Psiquiatría. 1999;4:41-8.

Azorin JM, Simon N, Adida M, Belzeaux R. Pharmacological treatment of schizophrenia with comorbid substance use disorder. Expert Opin Pharmacother. 2016;17(2):231-53.

Baandrup L, Fagerlund B, Jennum P, Lublin H, Hansen JL, Winkel P, et al. Prolonged-release melatonin versus placebo for benzodiazepine discontinuation in patients with schizophrenia: a randomized clinical trial -the SMART trial protocol. BMC Psychiatry. 2011 Oct 5;11:160.

Bachmann KM, Moggi F, Hirsbrunner HP, Donati R, Brodbeck J. An integrated treatment program for dually diagnosed patients. Psychiatr Serv. 1997;48(3):314-6.

Baigent M, Holme G, Hafner RJ. Self reports of the interaction between substance abuse and schizophrenia. Aust N Z J Psychiatry. 1995;29(1):69-74.

Bailey LG, Maxwell S, Brandabur MM. Substance abuse as a risk factor for tardie diskinesia: a retrospective analysis of 1,027 patients. Psychopharmacol Bull. 1997;33(1):177-81.

Baker A, Richmond R, Haile M, Lewin TJ, Carr VJ, Taylor RL, et al. Characteristics of smokers with a psychotic disorder and implications for smoking interventions. Psychiatry Res. 2007;150(2):141-52.

Barnes TR, Mutsatsa SH, Hutton SB, Watt HC, Joyce EM. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16507965" Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. Br J Psychiatry. 2006;188:237-42.

Barral C, Ros-Cucurull E, Roncero C. Prescripción "off-label" en patología dual. Revista de Patología Dual. 2014;1(3):A1.

Barral C, Pérez-Pazos J, Roncero C. Psicosis y patología dual. En: Roncero C, Casas M. Patología dual: fundamentos clínicos y terapeúticos. Barcelona: Glosa;.2016. p. 171-85.

Barrowclough C, Haddock G, Tarrier N, Lewis S, Moring J, O'Brien R, et al. Randomized controlled trial of motivational interviewing, cognitive behavior therapy and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders. Am J Psychiatry 2001;158(10):1706-13.

Barrowclough C, Haddock G, Beardmore R, Conrod P, Craig T, Davies L, et al. Evaluating integrated MI and CBT for people with psychosis and substance misuse: recruitment, retention and sample characteristics of the MIDAS trial. Addict Behav. 2009;34(10):859-66.

Barrowclough C, Haddock G, Wykes T, Beardmore R, Conrod P, Craig T, et al. Integrated motivational interviewing and cognitive behavioral therapy for people with psychosis and comorbid substance misuse: randomized controlled trial. BMJ. 2010 Nov 24;341:c6325.

Bartels S, Drake R, Wallach M, Freeman D. Characteristic hostility in schizophrenic outpatients. Schizophr Bull. 1991;17(1):163-71.

Batel P. Addition and schizophrenia. Eur Psychiatry. 2000;15(2):115-22.

Batel P, Lejoyeux M, Ades J. Prevalence and severity of alcoholism among schizophrenics: a clinical study. ESBRA. 4.º Congreso, junio 1993. Ligure (Italia): Pergamon Press; 1993. p. 242.

Batki S, Dimmock J, Wade M, Gately P, Cornell M, Maisto S, et al. Monitored naltrexone without counseling for alcohol abuse/dependence in schizophrenia-spectrum disorders. Am J Addict. 2007;16(4):253-9.

Battle E, Andrés I, Bastardas J, Fernández T, Ferrer J, Lozano LI. Risperidone long-acting injectable in dual diagnosed patients. Psiq Biol. 2004;1:11-136.

Bellack AS, Bennet ME, Gearon JS, Brown CH, Yang Y. A randomized clinical trial of a new behabioral treatment for drug abuse in people with severe and persistent mental illness. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(4):426-32.

Ben-Zeev D, Kaiser SM, Krzos I. Remote "hovering" with individuals with psychotic disorders and substance use: feasibility, engagement, and therapeutic alliance with a text-messaging mobile interventionist. J Dual Diagn. 2014;10(4):197-203.

Beresford T, Clapp L, Martin B, Wiberg J, Alfers J, Beresford H. Aripiprazole in schizophrenia with cocaine dependence: a pilot study. J Clin Psychopharmacol. 2005;25(4):363-6.

Bergé D, Mané A, Salgado P, Cortizo R, Garnier C, Gomez L, et al. Predictors of Relapse and Functioning in First-Episode Psychosis: A Two-Year Follow-Up Study. Psychiatr Serv. 2016;67(2):227-33.

Berglund M. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15918803" A better widget? Three lessons for improving addiction treatment from a meta-analytical study. Addiction. 2005;100(6):742-50.

Berry K, Gregg L, Hartwell R, Haddock G, Fitzsimmons M, Barrowclough C. Therapist-client relationships in a psychological therapy trial for psychosis and substance misuse. Drug Alcohol Depend. 2015;152:170-6.

Bobes J, Casas M, Szerman N, Arias F, Pino CJ, Váquez JM. Manejo clínico del paciente con patología dual. Barcelona: Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías; 2009.

Bogenschutz M. Specialized 12-step programs and 12-step facilitation for the dually diagnosed. Community Ment Health J. 2005;41(1):7-20.

Borras L, Huguelet P. Schizophrenia and pathological gambling. Am J Addict. 2007;16(4):269-71.

Bowers MB Jr, Mazure CM, Nelson JC, Jatlow PI. Psychotogenic drug use and neuroleptic response. Schizophr Bull. 1990;16(1):81-5.

Bradizza CM, Stasiewicz PR, Dermen KH. Behavioral Interventions for Individuals Dually-Diagnosed with a Severe Mental Illness and a Substance Use Disorder. Curr Addict Rep. 2014;1(4):243-50.

Bradley B, Gossop M, Phillips G, Legarda J. The development of an opiate withdrawal scale (OWS). Br J Addict. 1987;82(10):1139-42.

Brady K, Myrick H, Henderson S, Coffey S. The use of divalproex in alcohol relapse prevention: a pilot study. Drug Alcohol Depend. 2002;67(3):323-30.

Brizer D, Hartman N, Sweeney J, Millman R. Effect of methadone plus neuroleptics on treatment resistant chronic paranoid schizophrenia. Am J Psychiatry. 1985;142(9):1106-7.

Brooks A, Penn P. Comparing treatments for dual diagnosis: twelve-step and self-management and recovery training. Am J Drug Alcohol Abuse. 2003;29(2):359-83.

Brown SE, Jeffress J, Liggin J, Garza M, Beard L. Switching outpatients with bipolar or schizoaffective disorders and substance abuse from their current antipsychotic to aripiprazole. J Clin Psychiatry. 2005;66(6):756-60.

Brown SE, Nejtek VA, Perantie BS, Rajan TN, Rush AJ. Cocaine and amphetamine use in patients with psychiatric illness: a randomized trial of typical antipsychotic continuation or discontinuation. J Clin Psychopharmacol. 2003;23(4):384-8.

Brunette MF, Asher D, Whitley R, Lutz WJ, Wieder BL, Jones AM, et al. Implementation of integrated dual disorders treatment: a qualitative analysis of facilitators and barriers. Psychiatr Serv. 2008;59(9):989-95.

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(4):637-43.

Brunette MF, Noordsy DL, Xie H, Drake RE. Benzodiazepine use and abuse among patients with severe mental illness and co-occurring substance use disorders. Psychiatr Serv. 2003;54(10):1395-401.

Bruno A, Romeo VM, Pandolfo G, Scimeca G, Zoccali RA, Muscatello MR. Aripiprazole plus topiramate in opioid-dependent patients with schizoaffective disorder: an 8-week, open-label, uncontrolled, preliminary study. Subst Abus. 2014;35(2):119-21.

Buckley PF. Substance abuse in schizophrenia: a review. J Clin Psychiatry. 1998;59 Suppl 3:26-30.

Cao XL, Li Y, Zhong BL, Chiu HF, Ungvari GS, Ng CH, Xiang YT. Current cigarette smoking in Chinese female patients with schizophrenia: A meta-analysis. Psychiatry Res. 2016 Jan 30;235:203-5.

Caponnetto P, Polosa R, Auditore R, Minutolo G, Signorelli M, Maglia M, et al. Smoking cessation and reduction in schizophrenia (SCARIS) with e-cigarette: study protocol for a randomized control trial. Trials. 2014 Mar 22;15:88.

Carey KB. Emerging treatment guidelines for mentally ill chemical abusers. Hosp Community Psychiatry. 1989;40(4):341-2, 349.

Carey KB, Leontieva L, Dimmock J, Maisto SA, Batki SL. Adapting Motivational Interventions for Comorbid Schizophrenia and Alcohol Use Disorders. Clin Psychol. 2007;14(1):39-57.

Carey MP, Weinhardt IS, Carey KB. Prevalence of infection with VIH among the seriously mentally ill: review of research and implications for practice. Professional Psychology. Research and Practice. 1995;26:262-8.

Carnwath T, Garvey T, Holland M. The prescription of dexamphetamine to patients with schizophrenia and amphetamine dependence. J Psychopharmacol. 2002;16(4):373-7.

Carroll K, Fenton L, Ball S, Nich C, Frankforter T, Shi J, et al. Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients: a randomized placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry. 2004:61(3):264-72.

Casas M, Gutiérrez M, Gibert J, Bobes J, Roncero C, Octavio I. Risperidone in the treatment of psychotic patients with opiate abuse and dependence. Actas Esp Psiquiatr. 2001;29(6):380-5.

Casas M, Roncero C, Castells X, Ramos J. Xantinas. En: Cervera G, Valderrama JC, Pérez de los Cobos J, Rubio G, San L, eds. Tratado de SET de trastornos adictivos. Madrid: Panamericana; 2006. p. 315-20.

Casas M, Roncero C, Rubio G. Esquizofrenia y abuso de drogas. En: López-Ibor JJ, coord. Resolución de problemas en el manejo de la esquizofrenia. Madrid: Edipharma; 2002. p. 59-75.

Cerimele JM, Stern AP, Jutras-Aswad D. Psychosis following excessive ingestion of energy drinks in a patient with schizophrenia. Am J Psychiatry. 2010;167(3):353.

Cervera G, Valderrama JC, Bolinches F, Martínez J. Pauta de desintoxicación frente a estabilización y mantenimiento con metadona en adictos a opiáceos con trastornos de personalidad. Psiquiatr Biol. 1997;4(5):181-6.

Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. Biol Psychiatry. 2001;50(2):71-83.

Chaudhry IB, Husain N, ur Rahman R, Husain MO, Hamirani MM, Kazmi A, Baig S, Haddad PM, Buch MH, Qureshi I, Mehmood N, Kiran T, Fu B, Afsar S, Deakin B. A randomised double-blind placebo-controlled 12- week feasibility trial of methotrexate added to treatment as usual in early schizophrenia: study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2015;16:9.

Chu CC, Shieh JP, Shui HA, Chen JY, Hsing CH, Tzeng JI, et al. Tianeptine reduces morphine antinociceptive tolerance and physical dependence. Behav Pharmacol. 2010;21(5-6):523-9.

Cleary M, Hunt G, Matheson S, Siegfried N, Walter G. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. Cochrane Database of Systematic Rev. 2008;23(1):CD001088.

Cleveland NJ, Dewitt CD, Heard K. Ziprasidone pre-treatment attenuates the lethal effects of cocaine in a mouse model. Acad Emerg Med. 2005;12(5):385-8.

Coatsworth JD, Santisteban DA, McBride CK, Szapocznik J. Brief strategic family therapy versus community control: engagement, retention, and an exploration of the moderating role of adolescent symptom severity. Fam Process. 2001;40(3):313-32.

Compton WM, Thomas YF, Stinson FS, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV drug abuse and dependence in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. Arch Gen Psychiatry. 2007;64(5):566-76.

Davis GP, Compton MT, Wang S, Levin FR, Blanco C. Association between cannabis use, psychosis, and schizotypal personality disorder: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Schizophr Res. 2013;151(1-3):197-202.

De Berardis D, Fornaro M, Serroni N, Campanella D, Rapini G, Olivieri L, et al. Agomelatine beyond borders: current evidences of its efficacy in disorders other than major depression. Int J Mol Sci. 2015;16(1):1111-30.

De Leon J. Smoking and vulnerability for schizophrenia. Schizophr Bull. 1996;22:405-9.

Dervaux A, Cazali J. Clozapine and amisulpride in refractory schizophrenia and alcohol dependence. J Clin Psychopharmacol. 2007;27(5):514-6.

Desai RA, Potenza MN. A cross-sectional study of problem and pathological gambling in patients with schizophrenia/schizoaffective disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(9): 1250-7.

Desseilles M, Mathot F, Desseilles M. Aripiprazole diminishes cannabis use in schizophrenia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2008;20(1):117-8.

Diwan A, Castine M, Ponerleau C, Meador-Woodruff J, Dalack G. Differential prevalence of cigarette smoking in patients with schizophrenic vs mood disorders. Schizophr Res. 1998;33(1-2):113-8.

Dixon L, Haas G, Weiden P, Sweeney J, Frances A. Acute effects of drug abuse in schizophrenic patients: clinical observations and patients' self-reports. Schizophr Bull. 1990;16(1):69-79.

Dixon L, McNary S, Lehman A. Remission of substance use disorder among psychiatric inpatients with mental illness. Am J Psychiatry. 1998;155(2):239-43.

Dolder C, Lacro J, Warren K, Golshan S, Perkins DO, Jeste DV. Brief evaluation of medication influences and beliefs: development and testing of a brief scale for medication adherence. J Clin Psychopharmacol. 2004;24(4):404-9.

Dowling NA, Merkouris SS, Lorains FK. Interventions for comorbid problem gambling and psychiatric disorders: Advancing a developing field of research. Addict Behav. 2016 Feb 10;58:21-30.

Drake RE, Luciano AE, Mueser KT, Covell NH, Essock SM, Xie H, et al. Longitudinal Course of Clients With Co-occurring Schizophrenia-Spectrum and Substance Use Disorders in Urban Mental Health Centers: A 7-Year Prospective Study. Schizophr Bull. 2016;42(1):202-11.

Drake RE, Mueser K. Psychosocial approaches to dual diagnosis. Schizophrenia Bull. 2000;26(1):105-18.

Drake RE, Noordsy DL. The role of inpatient care for patients with co-occurring severe mental disorder and substance use disorder. Community Ment Health J. 1995;31(3):279-82.

Drake RE, Xie H, McHugo G, Green A. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. Schizophr Bull. 2000;26(2):441-9.

Droulout T, Liraud F, Verdoux H. [Relationships between insight and medication adherence in subjects with psychosis]. Encephale. 2003;29(5):430-7.

D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis and addiction. Biol Psychiatry. 2005;57(6):594-608.

Dutra L, Stathopoulou G, Basden SL, Leyro TM, Powers MB, Otto MW. A meta-analytic review of psychosocial interventions for substance use disorders. Am J Psychiatry. 2008;165(2):179-87.

Evins AE, Cather C, Deckersbach TH, Freudenreich O, Culhane MA, Olm-Shipman CM, et al. A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 2005;25(3):218-25.

Extein IL, Gold MS. Hypothesized neurochemical models for psychiatric syndromes in alcohol and drug dependence. J Addict Dis. 1993;12(3):29-43.

Farnia V, Shakeri J, Tatari F, Juibari TA, Yazdchi K, Bajoghli H, et al. Randomized controlled trial of aripiprazole versus risperidone for the treatment of amphetamine-induced psychosis. Am J Drug Alcohol Abuse. 2014;40(1):10-5.

Featherstone RE, Kapur S, Fletcher PJ. The amphetamine-induced sensitized state as a model of schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007;15;31(8):1556-71.

Fernández-Fernández JA, Touriño-González R. Evaluación e intervención sobre el trastorno dual en rehabilitación psicosocial. Rehabilitación Psicosocial. 2006;3(1):9-16.

Fernández-Montalvo J, Echeburúa E, Báez C. El cuestionario breve de juego patológico (CBJP): un nuevo instrumento de "screening". Análisis y modificación de la conducta. 1995;21(76):211-23.

Fialko L, Garety P, Kuipers E, Dunn G, Bebbington P, Fowler D, et al. A large-scale validation study of the Medication Adherence Rating Scale (MARS). Schizophr Res. 2008;100(1-3):53-9.

Firth J, Rosenbaum S, Stubbs B, Vancampfort D, Carney R, Yung AR. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26992143" Preferences and motivations for exercise in early psychosis. Acta Psychiatr Scand. 2016 Mar 14.

Fisher CM. "Catatonia" due to disulfiram toxicity. Arch Neurol. 1989;46(7):798-804.

Gandhi KK, Williams JM, Menza M, Galazyn M, Benowitz NL. Higher serum caffeine in smokers with schizophrenia compared to smoking controls. Drug Alcohol Depend. 2010;1;110(1-2):151-5.

Garay RP, Samalin L, Hameg A, Llorca PM. Investigational drugs for anxiety in patients with schizophrenia. Expert Opin Investig Drugs. 2015;24(4):507-17.

Gearon JS, Bellack AS. Sex differences in illness presentation, course and level of functioning in substance-abusing schizophrenia patients. Schizophr Res. 2000;43(1):65-70.

George TP, Vessicchio JC, Sacco KA, Weinberger AH, Dudas MM, Allen TM, et al, Feingold A, Jatlow PI. A placebo-controlled trial of bupropion combined with nicotine patch for smoking cessation in schizophrenia. Biol Psychiatry. 2008;63(11):1092-6.

George TP, Vessicchio JC, Termine A, Bregartner TA, Feingold A, Rounsaville BJ, et al. A placebo controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. Biol Psychiatry. 2002;52(1):53-61.

Gerra G, Leonardi C, D'Amore A, Strepparola G, Fagetti R, Assi C, et al. Buprenorphine treatment outcome in dually diagnosed heroin dependent patients: A retrospective study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006;30(2):265-72.

Ghanizadeh A, Nikseresht MS, Sahraian A. The effect of zonisamide on antipsychotic-associated weight gain in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Schizophr Res. 2013;147(1):110-5.

Glasner-Edwards S, Mooney LJ. Methamphetamine psychosis: epidemiology and management. CNS Drugs. 2014;28(12):1115-26.

Goff D, Henderson D, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. Am J Psychiatry. 1992;149:1189-94.

González-Pinto A, Alberich S, Barbeito S, Gutierrez M, Vega P, Ibáñez B, et al. Cannabis and first-episode psychosis: different long-term outcomes depending on continued or discontinued use. Schizophr Bull. 2011;37(3):631-9.

Graeber D, Moyers T, Griffith G, Guajardo E, Tonigan S. A pilot study comparing motivational interviewing and an educational intervention in patients with schizophrenia and alcohol use disorders. Community Ment Health J. 2003;39(3):189-202.

Graham HL, Copello A, Griffith E, Freemantle N, McCrone P, Clarke L, et al. Pilot randomised trial of a brief intervention for comorbid substance misuse in psychiatric in-patient settings. Acta Psychiatr Scand. 2016;133(4):298-309.

Grant BF. Prevalence and correlates of drug use and DSM-IV drug dependence in the United States: results of the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. J Subst Abuse. 1996;8(2):195-210.

Grau-López L, Roncero C, Daigre C, Gonzalvo B, Bachiller D, Rodriguez-Cintas L, et al. [Risk factors of relapse in drug dependent patients after hospital detoxification]. Adicciones. 2012; 24(2):115-22.

Grau-López L, Roncero C, Daigre C, Miquel L, Barral C, Collazos F, et al. Observation study of pharmacotherapy in a dual-diagnosis outpatients. J Addit Med. 2014;8(2):84-9.

Grau-López L, Roncero C, Navarro MC, Casas M. Psychosis induced by the interaction between disulfiram and methylphenidate may be dose dependent. Subst Abus. 2012;33(2):186-8.

Grau-López L, Ros-Cucurull E, Rodríguez-Cintas L, Gonzalez J, Alfonso A, Casas M, et al. Efficacy of paliperidone in dual patients admitted to an inpatient detoxification unit. IV International Congress Dual Disorders. Adictions and other Mental Disorders. Barcelona; 17-20 de abril de 2015..

Gregg L, Barrowclough C, Haddock G. Development and validation of a scale for assessing reasons for substance use in schizophrenia: The ReSUS scale. Addict Behav. 2009;34(10):830-7.

Green AI. Schizophrenia and comorbid substance use disorder: effects of antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2005;66 Suppl 6:21-6.

Green AI. Pharmacotherapy for schizophrenia and co-occurring use disorders. Neurotox Res. 2007;11(1):33-40.

Green AI, Brunette MF, Dawson R, Buckley P, Wallace AE, Hafez H, et al. Long-acting injectable vs oral risperidone for schizophrenia and co-occurring alcohol use disorder: a randomized trial. J Clin Psychiatry. 2015;76(10):1359-65.

Green A, Burgess E, Dawson R, Zimmet S, Strous R. Alcohol and cannabis use in schizophrenia: effects of clozapine vs. risperidone. Schizophr Res. 2003;60(1):81-5.

Green A, Canuso C, Brenner M, Wojcik J. Detection and management of comorbidity in patients with schizophrenia. Psychiatr Clin North Am. 2003;26(1):115-39.

Green AI, Drake R, Brunette M, Noordsy DL. Schizophrenia and co-occurring substance use disorder. Am J Psychiatry. 2007;164(3):402-8.

Green AI, Tohen MF, Hamer RM, Strakowski SM, Lieberman JA, Glick I, et al; HGDH Research Group. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. Schizophr Res. 2004;66(2-3):125-35.

Green AI, Salomon M, Brenner M, Rawlins K. Treatment of schizophrenia and comorbid substance use disorder. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord. 2002;1(2):129-39.

Green AI, Zimmet S, Strous R, Schildkraut J. 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(6):287-96.

Griffin ML, Dodd DR, Potter JS, Rice LS, Dickinson W, Sparenborg S, et al. Baseline characteristics and treatment outcomes in prescription opioid dependent patients with and without co-occurring psychiatric disorder. Am J Drug Alcohol Abuse. 2014;40(2):157-62.

Guardia J, Prat G, Casas M. Trastornos psicóticos asociados al alcoholismo. En: Casas M, Gutiérrez M, San L, eds. Psicopatología y alcoholismo. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1994.

Guardia J, Segura L, Gonzalvo B, Trujols J, Tejero A, Suárez A, et al. Estudio de validación de la Escala Multidimensional de Craving de Alcohol. Med Clin (Barc). 2004;123(6):211-6.

Gupta N, Basu D. Does risperidone reduce concomitant substance abuse in cases of schizophrenia? Can J Psychiatry. 2001;46(9):862-3.

Gupta T, Mittal VA. Nicotine usage is associated with elevated processing speed, spatial working memory, and visual learning performance in youth at ultrahigh-risk for psychosis. Psychiatry Res. 2014, 15;220(1-2):687-90.

Gurpegui M, Aguilar MC, Martínez-Ortega JM, Diaz FJ, De Leon J. Caffeine intake in outpatients with schizophrenia. Schizophr Bull. 2004;30(4):935-45.

Gurpegui M, Aguilar MC, Martínez-Ortega JM, Jurado D, Diaz FJ, Quintana HM, et al. Fewer but heavier caffeine consumers in schizophrenia: a case-control study. Schizophr Res. 2006;86(1-3):276-83.

Haddock G, Barrowclough C, Tarrier N, Moring J, O'Brien R, Schofield N, et al. Cognitive-behavioural therapy and motivational intervention for schizophrenia and substance misuse.18-month outcomes of a randomised controlled trial. B J Psychiatry. 2003 Nov;183:418-26.

Haddock G, Beardmore R, Earnshaw P, Fitzsimmons M, Nothard S, Butler R, Eisner E, Barrowclough C. Assessing fidelity to integrated motivational interviewing and CBT therapy for psychosis and substance use: the MI-CBT fidelity scale (MI-CTS). J Ment Health. 2012;21(1):38-48.

Hahn MK, Cohn T, Teo C, Remington G. Topiramate in schizophrenia: a review of effects on psychopathology and metabolic parameters. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2013;6(4):186-96.

Hall W. The psychotogenic effects of cannabis use: challenges in reducing residual uncertainties and communicating the risks. Addiction. 2004;99(4):511-2.

Hanson M, Kramer TH, Gross W. Outpatient treatment of adults with coexisting substance use and mental disorders. J Subst Abuse Treat. 1990;7(2):109-16.

Haro G, Cervera G, Martínez-Raga J, Pérez-Gálvez B, Fernández-Garcés M, Sanjuan J. [Pharmacological treatment of substance dependence from a neuroscientific perspective (I): opiates and cocaine]. Actas Esp Psiquiatr. 2003;31(4):205-19.

Hartz SM, Pato CN, Medeiros H, Cavazos-Rehg P, Sobell JL, Knowles J, et al; Genomic Psychiatry Cohort Consortium. Comorbidity of se-

vere psychotic disorders with measures of substance use. JAMA Psychiatry 2014;71(3):248-54.

Hasin DS, Samet S, Nunes E, Meydan J, Matseoane K, Waxman R. Diagnosis of comorbid psychiatric disorders in substance users assessed with the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders for DSM-IV. Am J Psychiatry. 2006;163(4):689-96.

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.

Heila H, Isometsa ET, Henriksson MM, Heikkinen ME, Marttunen MJ, Lonnqvist JK. Suicide and schizophrenia: a nationwide of 92 suicide victims with schizophrenia. Am J Psychiatry. 1997;154(9):1235-42.

Hellerstein DJ, Rosenthal RN, Miner CR. Integrated outpatient treatment for substance-abusing schizophrenics: a prospective study. Am J Addict. 1995;4:33-42.

Henningfield JE, Shiffman S, Ferguson SG, Gritz ER. Tobacco dependence and withdrawal: science base, challenges and opportunities for pharmacotherapy. Pharmacol Ther. 2009;123(1):1-16.

Hilton T. Pharmacological issues in the management of people with mental illness and problems with alcohol and illicit drug misuse. Crim Behav Ment Health. 2007;17(4):215-24.

Hjorthøj C, Fohlmann A, Nordentoft M. Treatment of cannabis use disorders in people with schizophrenia spectrum disorders - a. systematic review. Addict Behav. 2009;34(6-7):520-5.

Hoffman JA, Caudill BD, Koman JJ, Luckey JW, Flynn PM, Mayo DW. Psychosocial treatments for cocaine abuse. 12-month treatment outcomes. J Subst Abuse Treat. 1996;13(1):3-11.

Hogan TP, Awad AG, Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. Psychol Med. 1983;13(1):177-83.

Horsfall J, Cleary M, Hunt GE, Walter G. Psychosocial treatments for people with co-occurring severe mental illnesses and substance use disorders (dual diagnosis): a review of empirical evidence. Harv Rev Psychiatry. 2009;17(1):24-34.

Huang CC. Risperdal reduces alcohol use in dual disabled schizophrenia patients. Eur Neuropsychopharmacol. 1996;6(suppl. 3):s43.

Hudson TJ, Owen RR, Thrush CR, Han X, Pyne JM, Thapa P, et al. A pilot study of barriers to medication adherence in schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2004;65(2):211-6.

Huguelet P, Morand-Collomb S. Effect of topiramate augmentation on two patients suffering from schizophrenia or bipolar disorder with comorbid alcohol abuse. Pharmacol Res. 2005;52(5):392-4.

Hunt GE, Siegfried N, Morley K, Sitharthan T, Cleary M. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 3;10:CD001088.

Jacobs E, Fujii D, Schiffman J, Bello I. An exploratory analysis of neurocognition in methamphetamine-induced psychotic disorder and paranoid schizophrenia. Cogn Behav Neurol. 2008;21(2):98-103.

Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. CNS Drugs. 2008;22(1):27-47.

Johnson BA, Ait-Daoud N, Akhtar FZ, Javors MA. Use of oral topiramate to promote smoking abstinence among alcohol-dependent smokers: a randomized controlled trial. Arch Intern Med. 2005;165(14):1600-5.

Jónsdóttir H, Opjordsmoen S, Birkenaes AB, Simonsen C, Engh JA, Ringen PA, et al. Predictors of medication adherence in patients with schizophrenia and bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand. 2013;127(1):23-33.

Jordan LC, Davidson WS, Herman SE, Bootsmiller BJ. Involvement in 12-step programs among persons with dual diagnoses. Psychiatr Serv. 2002;53(7):894-6.

Juckel G, Shlagenhauf F, Koslowski M, Wustenberg T, Villringer A, Knutson B, et al. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. Neuroimage. 2006;29(2):409-16.

Kahl KG, Negt P, Wollmer A, Jung S, Kruger TH. Inhaled Loxapine for Acute Treatment of Agitation in Patients With Borderline Personality Disorder: A Case Series. J Clin Psychopharmacol. 2015;35(6):741-3.

Kalyoncu A, Mirsal H, Pektas O, Unsalan N, Tan D, Beyazyurek M. Use of lamotrigine to augment clozapine in patients with resistant schizophrenia and comorbid alcohol dependence: a potent anti-craving efect? J Psychopharmacol. 2005;19(3):301-5.

Kampman O, Lehtinen K, Lassila V, Leinonen E, Poutanen O, Koivisto A. Attitudes towards neuroleptic treatment: reliability and validity of the attitudes towards neuroleptic treatment (ANT) questionnaire. Schizophr Res. 2000;45(3):223-34.

Kampman K, Volpicelli J, McGinnis D, Alterman A, Weinrieb R, D'Angelo L, et al. Reliability and validity of the cocaine selective severity assessment. Addict Behav. 1998;23(4):449-61.

Kawohl W, Rössler W. [Cannabis and schizophrenia: new findings in an old debate]. Neuropsychiatr. 2008;22(4):223-9.

Kay S, Sevy S. Pyramidical model of schizophrenia. Schizophr Bull. 1990;16(3):537-45.

Kelly D, Gale E, Conley R. Clozapine treatment in patients with prior substance abuse. Can J Psychiatry. 2003;48(2):111-4.

Kern AM, Akerman SC, Nordstrom BR. Opiate dependence in schizophrenia: case presentation and literature review. J Dual Diagn. 2014;10(1):52-7.

Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(6):593-602.

Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M,Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry. 1994;51(1):8-19.

Khantzian E. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine. Am J Psychiatry. 1985;142(11):1259-64.

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;15;32(4):984-8.

Kingsbury SJ, Salzman C. Disulfiram in the treatment of alcoholic patients with schizophrenia. Hosp Community Psychiatry. 1990;41(2):133-4.

Koskinen J, Löhönen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia--a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. 2009;120(2):85-96.

Krakow DS, Galanter M, Dermatis H, Westreich LM. HIV risk factors in dually diagnosed patients. Am J Addict. 1998;7(1):74-80.

Kremer I, Vass A, Gorelik I, Bar G, Blanaru M, Javitt DC, et al. Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. Biol Psychiatry. 2004;56(6):441-6.

Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. J Clin Psychiatry. 2002;63(10):892-909.

Lake R, Major F, Ziegler G. Increased sympathetic nervous system activity in alcoholic patients treated with disulfiram. Am J Psychiatry. 1977;134:1411-3.

Lambert M, Conus P, Lubman DI, Wade D, Yuen H, Moritz S, et al. The impact of substance use disorders on clinical outcome in stance use disorders on clinical outcome in 643 patients with first-episode psychosis. Acta Psychiatr Scan. 2005;112(2):141-8.

Laudet AB, Mogura S, Vogel HS, Knight E. Recovery challenges among dually diagnosed individuals. J Subst Abuse Treat. 2000;18(4):321-9.

Lee ML, Dickson RA, Campbell M, Oliphant J, Gretton H, Dalby JT. Clozapine and substance abuse in patients with schizophrenia. Can J Psychiatry. 1998;43(8):855-6.

Lehman AF, Herron JD, Schwartz RP, Myers CP. Rehabilitation for adults with severe mental illness and substance use disorders. J Nerv Ment Dis. 1993;181(2):86-90.

Leposavić L, Dimitrijević D, Đorđević S, Leposavić I, Balkoski GN. Comorbidity of harmful use of alcohol in population of schizophrenic patients. Psychiatr Danub. 2015;27(1):84-9.

Ley A, Jeffery DP, McLaren S, Siegfried N. Psychosocial treatment programs for people with both severe mental illness and substance misuse. Oxford: The Cochrane Library; 2003.

Li H, Lu Q, Xiao E, Li Q, He Z, Mei X. Methamphetamine enhances the development of schizophrenia in first-degree relatives of patients with schizophrenia. Can J Psychiatry. 2014;59(2):107-13.

Lin SC, Chen CC, Chen YH, Chung KS, Lin CH. Benzodiazepine prescription among patients with severe mental illness and co-occurring alcohol abuse/dependence in Taiwan. Hum Psychopharmacol. 2011;26(3):201-7.

Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM, Peabody CD, Johnson CG. Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and substance abuse. J Subst Abuse Treat. 2001;21(4):217-21.

Loas G, Verrier A, Gayant C, Guelfi JD. Depression and dependency: distinct or overlapping constructs? J Affect Dis. 1998;47(1-3):81-5.

Lowe EJ, Ackman ML. Impact of tobacco smoking cessation on stable clozapine orolanzapine treatment. Ann Pharmacother. 2010;44(4):727-32.

Lubman DI, King JA, Castle DJ. Treating comorbid substance use disorders in schizophrenia. Int Rev Psychiatry. 2010;22(2):191-201.

Machielsen M, Beduin AS, Dekker N, Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) investigators, Kahn RS, Linszen DH, et al. Differences in craving for cannabis between schizophrenia patients using risperidone, olanzapine or clozapine. J Psychopharmacol 2012;26(1):189–195.

Magura S. Effectiveness of dual focus mutual aid for co-occurring substance use and mental health disorders: a review and synthesis of the "Double Trouble" in recovery evaluation. Subst Use Misuse. 2008;43(12-13):1904-26.

Magura S, Laudet AB, Mahmood D, Rosenblum A, Knight E. Medication adherence and participation in self-help groups designed for dually-diagnosed persons. Psychiatr Serv. 2002;53(3);310-6.

Maisto SA, Carey MP, Carey KB, Gordon CM, Gleason JR. Use of the AUDIT and the DAST-10 to identify alcohol and drug use disorders among adults with a severe and persistent mental illness. Psychol Assess. 2000;12(2):186-92.

Manrique-Garcia E, Zammit S, Dalman C, Hemmingsson T, Andreasson S, Allebeck P. Prognosis of schizophrenia in persons with and without a history of cannabis use. Psychol Med. 2014;44(12):2513-21.

Máñez AS, Muñoz CP, Aleixandre NL, Garcia ML, Tudela LL, Gómez FJ. [Treatment with amisulpride of addicted patients to psychoactive substances and psychotic symptoms]. Actas Esp Psiquiatr. 2010;38(3):138-46.

Marchesi GF, Santone G, Cotani P, Giordano A, Chelli F. The therapeutic role of naltrexone in negative symptom schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1995;19(8):1239-49.

Margolese HC, Malchy I, Negrete JL, Tempier R, Gill K. Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychosis: levels and consecuences. Schizophr Res. 2004;67(2-3):157-66.

McCreadie RG; Scottish Comorbidity Group. Use of drugs, alcohol and tobacco by people with schizophrenia: case-control study. Br J Psychiatry. 2002 Oct;181:321-5.

McEvoy JP, Freudenreich O, Levin ED, Rose JE. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. Psychopharmacology (Berl). 1995;119(1):124-6.

Menezes PR, Johnson S, Thornicroft G, Marshall J, Prosser D, Bebbington P, et al. Drug and alcohol problems among individuals with severe mental illness in South London. Br J Psychiatry. 1996;168(5):612-9.

Mestre-Pintó JI, Domingo-Salvany A, Martín-Santos R, Torrens M; PsyCo Barcelona Group. Dual diagnosis screening interview to identify psychiatric comorbidity in substance users: development and validation of a brief instrument. Eur Addict Res. 2014;20(1):41-8.

Miller WR, Rollnick S. Ten things that motivational interviewing is not. Behav Cogn Psychother. 2009;37(2):129-40.

Mobascher A, Winterer G. The molecular and cellular neurobiology of nicotine abuse in schizophrenia. Pharmacopsychiatry. 2008;41 Suppl 1:S51-9.

Modell JG, Mountz JM, Glaser FB, Lee JY. Effect of haloperidol on measures of craving and impaired control in alcoholic subjects. Alcohol Clin Exp Res. 1993;17(2):234-40.

Mohamed S, Rosenheck RA, Lin H, Swartz M, McEvoy J, Stroup S. Randomized Trial of the Effect of Four Second-Generation Antipsychotics and One First-Generation Antipsychotic on Cigarette Smoking, Alcohol, and Drug Use in Chronic Schizophrenia. J Nerv Ment Dis. 2015;203(7):486-92.

Morera-Fumero AL, Abreu-González P. Diazepam discontinuation through agomelatine in schizophrenia with insomnia and depression. J Clin Psychopharmacol. 2010;30(6):739-41.

Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24(1):67-74.

Mueller TI, Stout RL, Rudden S, Brown RA, Gordon A, Solomon DA, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res. 1997;21(1):86-92.

Mueser KT, Bellack AS, Blanchard JJ. Comorbidity of schizophrenia and substance abuse: implications for treatment. J Consulting Clinical Psychology. 1992;60(6):845-56.

Mueser KT, Drake RC, Clark RE, McHugo GJ, Mercer-McFadden C, Ackerson TH. Tool kit on evaluation substance abuse in persons with severe mental illness. The Evaluation Center@HSRI; 1995.

Mueser KT, Drake RE, Wallach MA. Dual diagnosis: a review of etiological theories. Addict Behav. 1998;23(6):717-34.

Mueser K, Noordsy D, Fox L, Wolfe R. Disulfiram treatment for alcoholism in severe mental illness. Am J Addict. 2003;12(3):242-52.

Murthy P, Chand P. Treatment of dual diagnosis disorders. Curr Opin Psychiatry. 2012;25(3):194-200.

Myles H, Myles N, Large M. Cannabis use in first episode psychosis: Meta-analysis of prevalence, and the time course of initiation and continued use. Aust N Z J Psychiatry. 2016;50(3):208-19.

National Institute for Clinical Excellence. Guideline on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia; 2013. Disponible en: www.nice.org.uk/

Negrete JC. Clinical aspects of substance abuse in persons with schizophrenia. Can J Psychiatry. 2003;48(1):14-21.

Nidecker M, DiClemente CC, Bennett ME, Bellack AS. Application of the transtheoretical model of change: psychometric properties of leading measures in patients with co-occurring drug abuse and severe mental illness. Addict Behav. 2008;33(8):1021-30.

Nolte S, Wong D, Lachford G. Amphetamines for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2004;18(4):CD004964.

Noordsky DL, Schwab B, Fox L, Drake RE. The role of self-help programs in the rehabilitation of persons with severemental illness and substance use disorders. Community Ment Health J. 1996;32(1):71-81.

North CS, Pollio DE, Smith EM, Spitznagel EL. Correlates of early onset and chronicity of homelessness in large urban homeless population. J Ner Ment Dis. 1998;186(7):393-400.

Nunes EA, Canever L, Oliveira Ld, Luca RD, Quevedo J, Zugno A, et al. Effects of pregabalin on behavioral alterations induced by ketamine in rats. Rev Bras Psiquiatr. 2012;34(3):329-33.

Núñez C, Stephan-Otto C, Cuevas-Esteban J, Maria Haro J, Huerta-Ramos E, Ochoa S, et al. Effects of caffeine intake and smoking on neurocognition in schizophrenia. Psychiatry Res. 2015, 30;230(3):924-31.

Ochoa EL. Tratamiento de los trastornos psíquicos (esquizofrenia) en sujetos con trastorno por abuso de sustancias. En: Rubio G, López-Muñoz F, Álamo C, Santo-Domingo J, eds. Trastornos psiquiátricos y abuso de sustancias. Madrid: Panamericana; 2002. p. 331-56.

Ochoa EL, Lasalde-Dominicci J. Cognitive deficits in schizophrenia: focus on neuronal nicotinic acetylcholine receptors and smoking. Cell Mol Neurobiol. 2007;27(5):609-39.

Olds ME. The response of non-dopamine neurons in substantia nigra and ventral tegmental area to amphetamine and apomorphine during hypermotility: the striatal influence. Brain Res. 1988;14;452(1-2):237-54.

Osher FC, Kofoed LL. Treatment of patients with psychiatric and psychoactive substance abuse disorders. Hosp Community Psychiatry. 1989;40(10):1025-30.

Owen RR, Fischer EP, Booth BM, Cuffel BJ. Medication noncompliance and substance abuse among patients with schizophrenia. Psychiatr Serv. 1996;47(8):853-8.

Ozechowski TJ, Liddle HA. Family-based therapy for adolescent drug abuse: knowns and unknowns. Clin Child Fam Psychol Rev. 2000;3(4):269-98.

Panteleeva GP, Oleĭchik IV, Novozhenova TE, Sokolov AV. [Clinical experience and perspectives of using asenapine in stopping acute endogenouspsychosis]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2015;115(2):21-9.

Patkar AA, Alexander RC, Lundy A, Certa KM. Changing patterns of illicit substance abuse among schizophrenic patients: 1984-1996. Am J Addic. 1999;8(1):65-71.

Pérez de los Cobos J, Casas M. Opiáceos y esquizofrenia. En: Casas M, editor. Trastornos psíquicos en las toxicomanías. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1992. p. 91-104.

Pérez de los Cobos J, Casas M. Toxicomanías y trastornos psíquicos concomitantes: el consumo de drogas en la esquizofrenia. En: Cervera S, Martínez-Vila E, eds. Nuevas perspectivas en psiquiatría biológica. Pamplona: Eurograf; 1995.

Perkins DO, Gu H, Weiden PJ, McEvoy JP, Hamer RM, Lieberman JA; Comparison of Atypicals in First Episode study group. Predictors of treatment discontinuation and medication nonadherence in patients recovering from a first episode of schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, flexible-dose, multicenter study. J Clin Psychiatry. 2008;69(1):106-13.

Petrakis IL, Nich C, Ralevski E. Psychotic spectrum disorders and alcohol abuse: a review of pharmacotherapeutic strategies and a report on the effectiveness of naltrexone and disulfiram. Schizophr Bull. 2006;32(4):644-54.

Petrakis IL, Poling J, Levinson C, Nich C, Carroll K, Rounsaville B; VA New England VISN I MIRECC Study Group. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders. Biol Psychiatry. 2005;57(10):1128-37.

Polosa R, Caponnetto P, Morjaria JB, Papale G, Campagna D, Russo C. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-Cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study. BMC Public Health. 2011 Oct 11;11:786.

Ponce G. Agonistas y antagonistas cannabinoides en esquizofrenia dual. En: Szerman N, Álvarez C, Casas M, eds. Patología dual en esquizofrenia. Opciones terapéuticas. Barcelona: Glosa; 2007. p. 143-57.

Ponce G, Rodríguez-Jiménez R. El uso de antiepilépticos en adicciones. Actas Esp Psiquiatr. 2008;36(3):22-7.

Popovic D, Nuss P, Vieta E. Revisiting loxapine: a systematic review. Ann Gen Psychiatry. 2015 Apr 1;14:15.

Potvin S, Pampoulova T, Mancini-Marie A, Lipp O, Bouchard RH, Stip E. Increased extrapiramidal symptoms in patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77(6):796-8.

Potvin S, Stip E, Lipp O, Elie R, Mancini-Marië A, Demers MF, et al. Quetiapine in patients with comorbid schizophrenia-spectrum and substance use disorders: an open-label trial. Curr Med Res Opin. 2006;22(7):1277-85.

Potvin S, Stip E, Lipp O, Roy MA, Demers MF, Bouchard RH, et al. Anhedonia and social adaptation predict substance abuse evolution in dual diagnosis schizophrenia. Am J Drug Alcohol Abuse. 2008;34(1):75-82.

Quigley L, Yakovenko I, Hodgins DC, Dobson KS, El-Guebaly N, Casey DM, et al. Comorbid Problem Gambling and Major Depression in a Community Sample. J Gambl Stud. 2015;31(4):1135-52.

Rabinowitz J, Bromet EJ, Lavelle J, Carlson G, Kovasznay B, Schwartz JE. Prevalence and severity of substance use disorders and onset of psychosis in first-admission psychotic patients. Psychol Med. 1998;28(6):1411-9.

RachBeisel MD, Scott ScD, Dixon L. Co-occurring severe mental illness and substance use disorders: a review of recent research. Psychiatr Serv. 1999;50(11):1427-34.

Ralevski E, O'Brien E, Jane JS, Dean E, Dwan R, Petrakis I. Effects of acamprosate on cognition in a treatment study of patients with schizophrenia spectrum disorders and comorbid alcohol dependence. J Nerv Ment Dis. 2011;199(7):499-505.

Rapaport MH, Wolkowitz O, Kelsoe JR, Pato C, Konicki PE, Pickar D. Beneficial effects of nalmefene augmentation in neuroleptic-stabilized schizophrenic patients. Neuropsychopharmacology. 1993;9(2):111-5.

Rawson RA, Shoptaw SJ, Obert JL, McCann MJ, Hasson AL, Marinelli-Cassey PJ, et al. An intensive outpatient approach for cocaine abuse treatment: The matrix model. J Subst Abuse Treat. 1995;12(2):117-27.

Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LJ, et al. Comorbidity of mental disorders with alcoholabd other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. JAMA. 1990;264(19):2511-8.

Ridgely MS, Goldman HH, Willenbring M. Barriers to the care of persons with dual diagnoses : organizational and financing issues. Schizophr Bull.1990;16(1):123-32.

Robles García R, Salazar Alvarado V, Páez Agraz F, Ramírez Barreto F. [Assessment of drug attitudes in patients with schizophrenia: psychometric properties of the DAI Spanish version]. Actas Esp Psiquiatr. 2004;32(3):138-42.

Roder V, Brenner HD, Hodel B, Kienzle N. Terapia integrada de la esquizofrenia. Barcelona: Ariel Psiquiatría; 1996.

Rolland B, Geoffroy PA, Jardri R, Cottencin O. Aripiprazole for treating cannabis-induced psychotic symptoms in ultrahigh-risk individuals. Clin Neuropharmacol. 2013;36(3):98-9.

Rollnick S, Heather R, Gold N, Hall W. Development of a shortreadiness to change questionnaire for use in brief, opportunistic interventions among excessive drinkers. B J Addict. 1992;87(5):743-54.

Romero-Domínguez D, Sorribes-Puertas M, Roncero C. Psicoterapia en pacientes duales En: Roncero C, Casas M. Patología dual: fundamentos clínicos y terapéuticos. Barcelona: Glosa;.2016. p. 243-58.

Roncero C, Barral C, Grau-López L, Bachiller D, Szerman N, Casas M, et al. Protocols of dual diagnosis intervention in schizophrenia Addict Disord Treat. 2011;10(3):131-154.

Roncero C, Castells X, Casas M. Psicoestimulantes en esquizofrenia dual. En: Szerman N, Álvarez C, Casas M. Patología dual en esquizofrenia, opciones terapéuticas. Barcelona: Glosa; 2007. p. 87-97.

Roncero C, Collazos F, Valero S, Casas M. Consumo de cannabis y desarrollo de psicosis: estado actual. Actas Esp Psiquiatr. 2007;35(3);182-9.

Roncero C, Daigre C, Grau-López L, Barral C, Pérez-Pazos J, Martínez-Luna N, et al. An International Perspective and Review of Cocaine-Induced Psychosis: A Call to Action. Subst Abus. 2014;35(3):321-7.

Roncero C, Fusté G, Barral C, Rodríguez-Cintas L, Martínez-Luna N, Eiroa-Orosa FE, et al, on behalf of the PROTEUS study investigators. Therapeutic management and comorbidities in opiate-dependent patients undergoing a replacement therapy programme in Spain: the PROTEUS study. Heroin Add Relat Clin Probl. 2011;13(3):5-16.

Roncero C, Gómez-Baeza S, Vázquez JM, Terán A, Szerman N, Casas M, et al. Percepción de los profesionales españoles sobre la adherencia terapéutica en patología dual. Actas Esp Psiquiatr. 2013;41(6):319-29.

Roncero C, Ros-Cucurull E, Grau-López L, Fadehuille C, Casas M. Effectiveness of inhaled loxapine in dual diagnosis patients: a case series. Clinical Neuropharmacology. 2016 DOI: 10.1097/WNF.0000000000000153.

Roncero C, Sáez-Francàs N, Castells X, Casas M. Eficacia y manejo clínico de la buprenorfina. Trastornos Adictivos. 2008;10(2):77-87

Roncero C, Trasovares MV, Lusilla P, Casas. M. Adherencia en enfermedades psiquiátricas: dependencia de sustancias. En: Cañas F, Roca M. Adherencia terapéutica en esquizofrenia y otros trastornos mentales. Barcelona: Ars Médica; 2007. p. 53-62.

Roncero C, Vega P, Barral C, Martínez-Raga J, Basurte-Villamor I, Rodríguez-Cintas L, et al. Professionals' perceptions about healthcare resources for co-occuring disorders in Spain in Spain. Int J Ment Health Syst. 2014;8(1):35.

Roncero C, Vega P, Grau-López L, Mesías B, Barral C, Basurte-Villamor I, et al. [Relevant differences among Spanish autonomous communities in professionals´ perception and degree of knowledge on the existence of resources for dual pathology patients]. Actas Esp Psiquiatr 2016;44(1):1-12

Ros-Cucurull E, Grau-López L, Casas M, Roncero C. Craving, frequency and intensity substance use decrease in patients under paliperidone treatment. IV International Congress Dual Disorders. Adictions and other Mental Disorders. Barcelona; 17-20 de abril de 2015.

Rosen MI, Rosenheck R. Substance use and assignment of representative payees. Psychiatr Serv. 1999;50(1):95-8.

Roth RM, Brunette MF, Green AI. Treatment of substance use disorders in schizophrenia: a unifying neurobiological mechanism? Curr Psychiatry Rep. 2005;7(4):283-91.

Rubio G, Casas M. Treatment of schizophrenia in subjects with substance use disorders: a review. Actas Esp Psiquiatr. 2001;29(2):124-30.

Rubio G, Gil A. Methodological problems in psychiatric evaluation of SLE patients. Lupus. 1996;5(3):251.

Rubio G, León G, Pascual FF, Santo-Domingo J. Clinical significance of Cloninger's classification in a sample of alcoholic Spanish men. Addiction. 1998;93(1):93-101.

Rubio G, López M. Validación del cuestionario sobre los componentes obsesivo-compulsivo de bebida en alcohólicos españoles. Adicciones. 1999;11(1):7-15.

Rubio G, Martínez I, Ponce G, Jiménez-Arriero MA, López-Muñoz F, Álamo C. Long acting injectable risperidone compared with zuclopenthixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity. Can J Psychiatry. 2006;51(8):531-9.

Salomon C, Hamilton B, Elsom S. Experiencing antipsychotic discontinuation: results from a survey of Australian consumers. J Psychiatr Ment Health Nurs. 2014;21(10):917-23.

San L, Arranz B, Martínez-Raga J. Antipsychotic drug treatment of schizophrenic patients with substance abuse disorders. Eur Addict Res. 2007;13(4):230-43.

San L, Casas M, coords. Trastornos psicóticos en patología dual. En: Monografías de psiquiatría: Patología dual; 2004.

Sand P, Soyka M. Substance abuse in clozapine-treated schizophrenic patients. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1997;9(4):626-7.

Santamarina S, Iglesias C. Esquizofrenia y sustancias psicotropas de consumo frecuente en nuestro medio. Adicciones. 2001;13(4):385-91.

Sara GE, Large MM, Matheson SL, Burgess PM, Malhi GS, Whiteford HA, et al. Stimulant use disorders in people with psychosis: a meta-analysis of rate and factors affecting variation. Aust N Z J Psychiatry. 2015;49(2):106-17.

Sattar SP, Bhatia SC, Petty F. Potential benefits of quetiapine in the treatment of substance dependence disorders. J Psychiatry Neurosc. 2004;29(6):452-7.

Saunders B, Phillips M. Is “alcoholism” genetically transmitted? And, are there any implications for prevention? Drug Alcohol Rev. 1993;12(3):291-8.

Sayers SL, Campbell EC, Kondrich J, Mann SC, Cornish J, O’Brien C, et al. Cocaine abuse in schizophrenic patients treated with olanzapine versus haloperidol. J Nerv Ment Dis. 2005;193(6):379-86.

Scheller-Gilkey G, Lewine RJ, Claude J, Brown FW. Schizophrenia, substance abuse and brain morphology. Schizophr Res. 1999;35(2):113-20.

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(3):553-66.

Schik G, Wedegaertner FR, Liersch J, Hoy L, Emrich HM, Schneider U. Oxcarbazepine versus carbamazepine in the treatment of alcohol withdrawal. Addict Biol. 2005;10(3):283-8.

Schmauss C, Yassouridis A, Emrich HM. Antipsychotic effect of buprenorphine in schizophrenia. Am J Psychiatry. 1987;144(10):1340-2.

Schnell T, Koethe D, Krasnianski A, Gairing S, Schnell K, Daumann J, et al. Ziprasidone versus clozapine in the treatment of dually diagnosed (DD) patients with schizophrenia and cannabis use disorders: a randomized study. Am J Addict. 2014;23(3):308-12.

Schuckit MA, Anthenelli M, Bucholz KK, Hesselbrock VM. The time course of development of alcohol related problems in men and women. J Study Alcohol. 1995;56(2):218-25.

Secades Villa R, García Rodríguez O, Álvarez H, Río A, Fernández Hermida JR, Carballo JL. El programa de reforzamiento comunitario más terapia de incentivo para el tratamiento de la adicción a la cocaína. Adicciones. 2007;19(1):51-7.

Sevy S, Robinson DG, Sunday S, Napolitano B, Miller R, McCormack J, Kane J. Olanzapine vs. risperidone in patients with first-episode schizophrenia and a lifetime history of cannabis use disorders: 16-week clinical and substance use outcomes. Psychiatry Res. 2011;188(3):310-4.

Shaner A, Roberts LJ, Eckman TA, Tucker DE, Tsuang JW, Wilkins JN, et al. Monetary reinforcement of abstinence from cocaine among mentally ill patients with cocaine dependence. Psychiatr Serv. 1997;48(6):807-10.

Shaw GK, Waller S, Majumdar SK, Alberts JL, Latham CJ, Dunn G. Tiapride in the prevention of relapse in recently detoxified alcoholics. Br J Psychiatry. 1994;165(4):515-23.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. J Clin Psychiatry. 1998;59 Suppl 20:22-33; quiz 34-57.

Sigmon SC, Higgins ST. Voucher-based contingent reinforcement of marijuana abstinence among individuals with serious mental illness. J Subst Abuse Treat. 2006;30(4):291-5.

Smelson DA, Losonczy M, Kaune M, Williams J, Ziedonis D. Risperidone decreases craving and relapses in individuals schizophrenia and cocaine dependence. Can J Psychiatry. 2002;47(7):671-5.

Smelson DA, Ziedonis D, Williams J, Losonczy MF, Williams J, Steinberg ML, et al. The efficacy of olanzapine for decreasing cue-elicited craving in individuals with schizophrenia and cocaine dependence: a preliminary report. J Clin Psychopharmacol. 2006;26(1):9-12.

Smith J, Hucker S. Schizophrenia and substance abuse. Br J Psychiatry. 1994;165(1):13-21.

Solé C, Álvarez A, Rodríguez L, Rodríguez Cintas L, Grau López L, Barral C. Derivaciones a recursos sociales en pacientes duales del CAS Vall Hebron. XXXVI Jornadas Nacionales de Socidrogalcohol. Salamanca; marzo de 2009.

Soyka M. Alcoholism and schizophrenia. Addiction. 2000;95(11):1613-8.

Soyka M, Aichmüller C, v Bardeleber U, Beneke M, Glaser T, Hornung-Knobel S, et al. Flupenthixol in relapse prevention in schizophrenics with comorbid alcoholism: results from an open clinical study. Eur Addict Res. 2003;9(2):65-72.

Spina E, Avenoso A, Scordo MG, Ancione M, Madia A, Gatti G, et al. Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic drug interaction. J Clin Psychopharmacol. 2002;22(4):419-23.

Stefano GB, Králíčková M, Ptacek R, Kuzelova H, Esch T, Kream RM. Low dose morphine adjuvant therapy for enhanced efficacy of antipsychotic drug action: potential involvement of endogenous morphine in the pathophysiology of schizophrenia. Med Sci Monit. 2012;18(7):HY23-26.

Stowell R. Dual diagnosis issues. Psychiatr Ann. 1991;21:98-104.

Strickler D, Whitley R, Becker D, Drake R. First person accounts of long-term employment activity among people with dual diagnosis. Psychiatr Rehabil J. 2009;32(4):261-8.

Stuyt E, Sajbel T, Allen M. Differing effects of antipsychotic medications on substance abuse treatment patients with co-occurring psychotic and substance abuse disorders. Am J Addict. 2006;15(2):166-73.

Sulaiman AH, Gill JS, Said MA, Zainal NZ, Hussein HM, Guan NC. A randomized, placebo-controlled trial of aripiprazole for the treatment of methamphetamine dependence and associated psychosis. Int J Psychiatry Clin Pract. 2013;17(2):131-8.

Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. HYPERLINK “http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2597811” Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). Br J Addict. 1989;84(11):1353-7.

Swanson A, Pantalon M, Cohen K. Motivational interviewing and treatment adherence among psychiatric and dually diagnosed patients. J Nerv Ment Dis. 1999;187(10):630-5.

Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, Stroup TS, McEvoy JP, Canive JM, et al. Substance use in persons with schizophrenia: baseline prevalence and correlates from the NIMH CATIE study. J Nerv Ment Dis. 2006;194(3):164-72.

Swift R, Pettinati H. Choosing pharmacotherapies for the COMBINE Study process and procedures: an investigational approach to combination pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence. J Stud Alcohol Suppl. 2005;15:141-7.

Swofford CD, Séller-Gilkey G, Miller AH, Woolwine B, Mance R. Double jeopardy: schizophrenia and substance use. Am J Drug Alcohol Abuse. 2000;26(3):343-53.

Szerman N. Antipsicóticos en esquizofrenia dual. En: Szerman N, Álvarez CM, Casas M. Patología dual en esquizofrenia: ppciones terapéuticas. Barcelona: Glosa; 2007.. p. 25-39.

Szerman N, Martínez-Raga J, Peris L, Roncero C, Basurte I, Vega P, et al. Rethinking Dual disorders/pathology. Addict Disord Treat. 2013;12 (1):1-10.

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(2): 84-90.

Temmingh H, Stein DJ. Anxiety in Patients with Schizophrenia: Epidemiology and Management. CNS Drugs. 2015;29(10):819-32.

Thoma P, Daum I. Comorbid substance use disorder in schizophrenia: a selective overview of neurobiological and cognitive underpinnings. Psychiatry Clin Neurosci. 2013;67(6):367-83.

Thompson L, Pennay A, Zimmermann A, Cox M, Lubman DI. "Clozapine makes me quite drowsy, so when I wake up in the morning those first cups of coffee are really handy": an exploratory qualitative study of excessive caffeine consumption among individuals with schizophrenia. BMC Psychiatry. 2014 Apr 16;14:116.

Tiffany S, Singlenton E, Haertzen C, Henningfield I. The development of a cocaine craving questionnaire. Drug Alcohol Depend. 1993;34(1):19-28.

Tiihonen J, Halonen P, Wahlbeck K, Repo-Tiihonen E, Hyvarinen S, Eronen M, et al. Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. J Clin Psychiatry. 2005;66(8):1012-5.

Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M, Alexanderson K, Tanskanen A. Mortality and Cumulative Exposure to Antipsychotics, Antidepressants, and Benzodiazepines in Patients With Schizophrenia: An Observational Follow-Up Study. Am J Psychiatry. 2015 Dec 7:appiajp201515050618.

Timko C, Moos RH. Symptom severity, amount of treatment, and 1-year outcomes among dual diagnosis patients. Adm Policy Ment Health. 2002;30(1):35-54.

Torrens M, Serrano D, Astals M, Pérez-Domínguez G, Martín-Santos R. Diagnosing comorbid psychiatric disorders in substance abusers: validity of the Spanish versions of the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders and the Structured Clinical Interview for DSM-IV. Am J Psychiatry. 2004;161(7):1231-7.

Tsuang J, Marder SR, Han A, Hsieh W. Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and cocaine abuse. J Clin Psychiatry. 2002;63(12):1180-1.

Tsuang JW, Ho AP, Eckman TA, Shaner A. Dual diagnosis treatment for patients with schizophrenia who are substance dependent. Psichiatr Serv. 1997;48(7):887-9.

Van Harten PN, Van Trier JC, Horwitz EH, Martos GE, Hoek HW. Cocaine as a risk factor for neuroleptic-induced acute dystonia. J Clin Psychiatry Mart. 1998;59(3):128-30.

Van Kammen DP, Boronow JJ. Dextro-amphetamine diminishes negative symptoms in schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol. 1988;3(2):111-5.

Van Nimwegen LJ, De Haan L, Van Beveren NJ, Van der Helm M, Van den Brink W, Linszen D. Effect of olanzapine and risperidone on subjective well-being and craving for cannabis in patients with schizophrenia or related disorders: a double-blind randomized controlled trial. Can J Psychiatry. 2008;53(6):400-5.

Veen ND, Selten JP, Van der Tweel, Feller W, Hoek H, Kahn R. Cannabis use and age onset of schizophrenia. Am J Psychiatry. 2004;161(3):501-6.

Ventura J, Green MF, Shaner A, Liberman RP, Green MF, Shaner A, et al. Training and quality assurance with the Brief Psychiatric Rating Scale: "The drift busters". Int J Meth Psychiatr Res. 1993;3():221-44.

Volavka J. The effects of clozapine on aggression and substance abuse in schizophrenic patients. J Clin Psychiatry. 1999;60 Suppl 12:43-6.

Volkow ND, Fowler JS. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. Cereb Cortex. 2000;10(3):318-25.

Walsh E, Buchanan A, Fahy T. Violence and schizophrenia: examining the evidence. Br J Psychiatry. 2002;180:490-5.

Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Pae CU, Fleischhacker WW. Paliperidone: a review of clinical trial data and clinical implications. Clin Drug Investig. 2012;32(8):497-512.

Weisman RL. Quetiapine in the successful treatment of schizophrenia with comorbid alcohol and drug dependence: a case report. Int J Psychiatry Med. 2003;33(1):85-9.

Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD002305.

Wilk J, Marcus SC, West J, Countis L, Hall R, Regier DA, et al. Substance abuse and the management of medication nonadherence in schizophrenia. J Nerv Ment Dis. 2006;194(6):454-7.

Wilkins JN. Pharmacotherapy of schizophrenic patients with comorbid substance abuse. Schizophr Bull. 1997;23(2):215-28.

Williams JM, Gandhi KK, Benowitz NL. Carbamazepine but not valproate induces CYP2A6 activity in smokers with mental illness. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19(10):2582-9.

Williams W, McKinney C, Martinez L, Benson C. Recovery outcomes of schizophrenia patients treated with paliperidone palmitate in a community setting: patient and provider perspectives on recovery. J Med Econ. 2015; 31:1-8.

Wonodi I, Adami H, Sherr J, Ávila M, Hong LE, Thaker GK. Naltrexone treatment of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 2004;24(4):441-5.

Yakovenko I, Clark CM, Hodgins DC, Goghari VM. A qualitative analysis of the effects of a comorbid disordered gambling diagnosis with schizophrenia. Schizophr Res. 2016;171(1-3):50-55.

Yakovenko I, Quigley L, Hemmelgarn BR, Hodgins DC, Ronksley P. The efficacy of motivational interviewing for disordered gambling: systematic review and meta-analysis. Addict Behav. 2015 Apr;43:72-82.

Zhornitsky S, Stip E, Desfossés J, Pampoulova T, Rizkallah E, Rompré 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 May 13:2:22.

Ziedonis DM. Nicotine dependence and schizophrenia. Hosp Community Psychiatry. 1994;45(3):204-6.

Ziedonis DM, Smelson D, Rosenthal RN, Batki SL, Green AI, Henry RJ, et al. Improving the care of individuals with schizophrenia and substance use disorders: consensus recomendations. J Psychiatric Practice. 2005;11(5):315-39.

Zimmet SV, Strous RD, Burgess ES, Kohnstamm S, Green AI. Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a retrospective survey. J Clin Psychopharmacol. 2000;20(1):94-8.

Zipursky RB. Why are the outcomes in patients with schizophrenia so poor? J Clin Psychiatry. 2014;75 Suppl 2:20-4.

Zuccoli ML, Muscella A, Fucile C, Carrozzino R, Mattioli F, Martelli A, et al. Paliperidone for the treatment of ketamine-induced psychosis: a case report. Int J Psychiatry Med. 2014;48(2):103-8.

Caso clínico

Varón de 42 años que consulta en centro de drogodependencias ambulatorio por consumo de heroína, benzodiazepinas y cocaína, y además presenta sintomatología psicótica.

Entre los antecedentes personales destaca separación conyugal hace 5 años (vive desde entonces con sus padres). Es el menor de dos hermanos. Estudió hasta los 14 años, consiguiendo el certificado escolar, y posteriormente realizó cursos de informática. Trabajó en la limpieza, pero desde hace 5 años es pensionista por enfermedad. Estuvo ingresado en prisión hace 6 años.

Entre los antecedentes médicos destaca diagnóstico de dislipemia hace 4 meses, en tratamiento con gemfibrocilo. VHC y VHB positivos. VIH positivo (CD4 124, CV indetectable) en seguimiento en hospital de tercer nivel, en tratamiento con abacavir más lamivudina, lopinavir más ritonavir y trimetoprim/sulfametoxazol (lunes, miércoles, viernes).

Ingresado en unidad de quemados en 1997 tras intento autolítico mediante explosión de gas en domicilio.

Entre los antecedentes psiquiátricos destacan múltiples diagnósticos a lo largo de su vida, entre los que predominaban trastorno psicótico no especificado, trastorno depresivo no especificado y trastorno de personalidad cluster C. Finalmente, fue diagnosticado de esquizofrenia paranoide a los 37 años, requiriendo varios ingresos en unidad de agudos de psiquiatría de sector de referencia.

Entre los antecedentes adictivos, fuma 25 cigarrillos/día desde los 17 años. Presentó trastorno por dependencia de alcohol desde los 26 hasta los 29 años (actualmente en remisión completa) y trastorno por abuso de cannabis: dejó de fumar por efectos adversos caracterizados por sintomatología psicótica y crisis de angustia.

Consumidor de heroína desde los 18 años, de forma regular desde el inicio, inicialmente vía esnifada y posteriormente vía intravenosa (i.v.), llegando a consumir 3-4 g/día. Desde hace cinco años está en programa de mantenimiento de metadona tomando 80 mg/día; sin embargo persisten consumos esporádicos de heroína.

Consumo de cocaína desde los 23 años i.v. junto a heroína, llegando a consumir 3-4 g/día. Refiere sintomatología psicótica en estado de intoxicación: delirio de fornicación, perjuicio, autorreferencialidad y alucinaciones auditivas.

A los 24 años inició el consumo de benzodiazepinas, pautadas por el médico de cabecera; posteriormente, aumentó el consumo sin prescripción médica a 20 mg/día de alprazolam y 6 mg/día de clonazepam, y actualmente aparecen síntomas de abstinencia cuando disminuye la dosis.

Enfermedad actual: explica que durante 5 años ha consumido de forma esporádica cocaína y heroína i.v. y de forma regular benzodiazepinas. Cuatro meses antes recayó en el consumo de heroína y cocaína, y aumentó la ingesta de benzodiazepinas. Durante estos últimos meses ha consumido 0,5 g/día i.v. de heroína y cocaína y 20-24 mg/día de alprazolam más 6 mg/día de clonazepam. Añade que se siente nervioso, muy inquieto, sin ganas ni interés para hacer nada, no tiene capacidad para disfrutar de las actividades de la vida diaria, y refiere que se siente observado y vigilado por la calle y, en ocasiones, oye que le llaman y hablan de él. El tratamiento farmacológico habitual del paciente es 150 mg/día de venlafaxina, 4,5 mg/día de risperidona, 60 mg/día de mirtazapina y 80 mg/día de metadona

Exploración psicopatológica: se muestra consciente y orientado auto y alopsíquicamente, colaborador y normativo. Sin signos de abstinencia a tóxicos, refiere craving 5/10. Se objetivan déficit cognitivos en las áreas de atención, concentración y memoria inmediata. Ansiedad psíquica moderada. Aplanamiento afectivo, apatía, abulia. Discurso lógico y coherente, sin alteraciones en la forma y curso del pensamiento. Autorreferencialidad, ideas delirantes de perjuicio y alucinaciones auditivas. Hipersomnolencia diurna y clinofilia. Concienciación parcial de enfermedad.

Durante su seguimiento se realiza una pauta descendente de clonazepam hasta la retirada, se aumenta el antipsicótico y se introduce oxcarbazepina. Aparece sintomatología de abstinencia de benzodiazepinas y opiáceos caracterizada por sialorrea, miosis, cambios temperatura con piloerección, calambres y rigidez muscular, y aumento de la sensibilidad al dolor y a la temperatura. Se reajusta el tratamiento farmacológico aumentando el tratamiento con metadona a 100 mg/día, introduciendo biperideno y cambiando la risperidona a quetiapina (dado el menor riesgo de efectos extrapiramidales), y la oxcarbazepina a pregabalina (ya que tiene mayor efecto sedativo). Desaparecen las alucinaciones auditivas y realiza crítica de las ideas delirantes, predominando la sintomatología defectual psicótica (abulia, apatía, alogia y anhedonia).

En el área psicoterapéutica, se realiza terapia grupal e individual. Con la primera se evalúa la conciencia de enfermedad y se practican técnicas de relajación; con la segunda, se realiza psicoeducación y prevención de recaídas. El paciente acude una vez a la semana a enfermería a buscar el tratamiento farmacológico, que necesita supervisión estrecha (metadona y benzodiazepinas) y dos veces a la semana, a realizar controles de orina. Asimismo, una vez al mes enfermería le toma la presión arterial y le aconsejan hábitos dietéticos y de higiene.